中华老年多器官疾病杂志

Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly

月刊　2002 年 6 月创刊　　第 19 卷　第 6 期　2020 年 6 月 28 日出版

主　管

中国人民解放军总医院
100853 北京市复兴路 28 号

主　办

中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

创刊人

中国工程院院士
王士雯



总编辑

范　利

副总编辑

陈韵岱

执行主编

叶大训

编辑部主任

王雪萍

编　辑

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
100853 北京市复兴路 28 号
电话：010-66936756
传真：010-66936756
E-mail：zhlndqg@ mode301. cn
网址：www. mode301. cn

出版　发行

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
100853 北京市复兴路 28 号
电话：010-66936756
传真：010-66936756
E-mail：zhlndqg@ mode301. cn
订　购
全国各地邮局　邮发代号：82-408

印　刷

北京市庆全新光印刷有限公司

中国标准连续出版物号

ISSN 1671-5403
CN 11-4786/R

定　价

每期 20. 00 元　全年 240. 00 元
本刊如有印装质量问题，请联系《中华老年多器官疾病杂志》编辑部调换

2020 年版权归中国人民解放军总医院老年心血管病研究所所有

目　　次

临床研究

骨质疏松情况下骨能量耗散的改变 …… 张书威，张攻孜，隋熠，等（401）

心肌淀粉样变性临床特点及远期预后的影响因素

…… 戈程，李佳月，刘博罕，等（405）

胃肠多功能治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散对老年功能性

便秘患者的治疗效果…… 徐俊丽，马静，郭荣雅，等（410）

微创钻孔引流术和小骨窗颅内血肿清除术对高血压性

基底节区中等量脑出血的疗效和预后比较

…… 付光辉，刘全，覃军，等（414）

老年住院患者衰弱和抑郁的相关性 …… 刘硕，朱鸣雷，刘晓红（419）

合并慢性肾功能不全的心绞痛患者冠状动脉介入治疗中

应用血管内超声替代碘对比剂的可行性

…… 周珊珊，张戬，田淬，等（424）

经皮冠状动脉介入治疗中比伐芦定与肝素钠的抗凝效果

和安全性比较 …… 赵桂芬，张然，王玺，等（429）

miR-200c 通过下调 TUBB3 基因表达逆转老年肺癌患者

顺铂耐药性的机制 …… 赵云龙，李少军，陈平，等（433）

原发性高血压患者心肌微循环损伤的平板运动超声心动图

相关数据 …… 唐念，钟萍，郑丽君（439）

股骨近端防旋髓内钉和联合拉力交锁髓内钉系统治疗老年

股骨粗隆间骨折的疗效比较 …… 梁永辉，顾锋，李新天，等（443）

罗哌卡因辅助地佐辛浸润麻醉对幕上肿瘤切除术患者的麻醉效果
…… 王丹,刘远春,胡莉,等（447）

基础研究

烟酰胺单核苷酸对血管紧张素Ⅱ致小鼠心肌纤维化的抑制作用及其机制
…… 于芃,马思聪, 代新春,等（452）

经验交流

益气清热汤联合沙可吡啶治疗老年功能性便秘48例…… 刘海泉,谭蕊（457）

病例报告

老年Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾细胞癌患者的超声表现 …… 田思雨,谭文佳,戴婷（459）

综　　述

心力衰竭相关认知障碍的研究进展 …… 王钰,林璐,金江丽,等（461）

长链非编码RNA牛磺酸上调基因1在胶质瘤中作用的研究进展…… 耿荣鑫,徐阳,刘宝辉,等（466）

老年衰弱的评估及其与冠心病的关系 …… 庄先静,周杰,张鸥,等（470）

氨甲环酸在脊柱外科围手术期中的应用 …… 葛军勇,季兴华,冼群泽,等（474）

肺癌脑转移治疗的新进展 …… 王又君,张兴旭,郭静,等（477）

本期责任编辑　吕青远

本期英文编审　王雪萍　叶大训

本期责任校对　吕青远

本期责任排版　陈巧云

Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly

Monthly Established in June 2002 Volume 19 Number 6 June 2020

Superintended by

Chinese PLA General Hospital
No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853

Sponsored by

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital

Founding Editor

WANG Shi-Wen, MD, PhD, MCAE

Editor-in-Chief

FAN Li

Associate Editor-in-Chief

CHEN Yun-Dai

Executive Editor

YE Da-Xun

Managing Editor

WANG Xue-Ping

Edited by

Editorial Office of Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly
No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853
Tel: 010-66936756
Fax: 010-66936756
E-mail: zhlndqg@mode301.cn
http://www.mode301.cn

Publication and Distribution

Editorial Office of Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853
Tel: 010-66936756
Fax: 010-66936756
E-mail: zhlndqg@mode301.cn

Printed by

Beijing Qingquan Xinguang Printing Co., Ltd.

Post Subscription

Domestic Post Office
Post code: 82-408

CSSN

ISSN 1671-5403
CN 11-4786/R

The copyright in 2020 is reserved by the Institute of Geriatric Cardiology of Chinese PLA General Hospital

Contents

Clinical Research

Changes in bone energy dissipation in osteoporosis ..... *ZHANG Shu-Wei, ZHANG Gong-Zi, SUI Yi, et al* (401)

Clinical features and factors affecting long-term prognosis of patients with cardiac amyloidosis ..... *GE Cheng, LI Jia-Yue, LIU Bo-Han, et al* (405)

Efficacy of gastrointestinal multifunctional therapeutic instrument combined with powder compound of polyethylene glycol electrolytes in the elderly patients with functional constipation ..... *XU Jun-Li, MA Jing, GUO Rong-Ya, et al* (410)

Comparison of efficacy and prognosis of minimally invasive drilling drainage and small bone window cranial hematoma clearance in treatment of moderate cerebral hemorrhage in hypertensive basal ganglia ..... *FU Guang-Hui, LIU Quan, QIN Jun, et al* (414)

Correlation between frailty and depression in the elderly hospitalized patients ..... *LIU Shuo, ZHU Ming-Lei, LIU Xiao-Hong* (419)

Feasibility of iodinated contrast substituted by intravenous ultrasound during percutaneous coronary intervention for angina pectoris patients with chronic renal insufficiency ..... *ZHOU Shan-Shan, ZHANG Tao, TIAN Cui, et al* (424)

Comparison on anticoagulant efficacy and safety between bivalirudin and heparin during percutaneous coronary intervention ..... *ZHAO Gui-Fen, ZHANG Ran, WANG Xi, et al* (429)

miR-200c reverses cisplatin resistance in elderly lung cancer patients by downregulating TUBB3 gene ..... *ZHAO Yun-Long, LI Shao-Jun, CHEN Ping, et al* (433)

Treadmill exercise stress echocardiography of myocardial microcirculatory injury in patients with primary hypertension ..... *TANG Nian, ZHONG Ping, ZHENG Li-Jun, et al* (439)

Clinical efficacy of proximal femoral nail antirotation and Inter Tan in treatment of intertrochanteric fractures in the elderly ····· *LIANG Yong-Hui*, *GU Feng*, *LI Xin-Tian*, *et al* (443)

Efficacy of ropivacaine-assisted dezocine for infiltration anesthesia in patients undergoing supratentorial tumor resection ····· *WANG Dan*, *LIU Yuan-Chun*, *HU Li*, *et al* (447)

Basic Research

Inhibitive effect of nicotinamide mononucleotide on angiotensin Ⅱ-induced cardiac fibrosis in mice and its mechanism ····· *YU Peng*, *MA Si-Cong*, *DAI Xin-Chun*, *et al* (452)

Communications

Effect of self-modified Yiqi Qingre decoction with bisacodyl for treatment of functional constipation in the elderly ····· *LIU Hai-Quan*, *TAN Rui* (457)

Case Report

Ultrasound manifestations of elderly patients with renal cell carcinoma associated with Xp11. 2 translocation/TFE3 gene fusions ····· *TIAN Si-Yu*, *TAN Wen-Jia*, *DAI Ting* (459)

Review

New advances in cognitive impairment associated with heart failure ····· *WANG Yu*, *LIN Lu*, *JIN Jiang-Li*, *et al* (461)

Research progress on role of long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1 in glioma ····· *GENG Rong-Xin*, *XU Yang*, *LIU Bao-Hui*, *et al* (466)

Assessment of frailty and its relationship with coronary heart disease ····· *ZHUANG Xian-Jing*, *ZHOU Jie*, *ZHANG Ou*, *et al* (470)

Perioperative use of tranexamic acid in spinal surgery ····· *GE Jun-Yong*, *JI Xing-Hua*, *XIAN Qun-Ze*, *et al* (474)

Research progress in treatment of lung cancer with brain metastases ····· *WANG You-Jun*, *ZHANG Xing-Xu*, *GUO Jing*, *et al* (477)

·临床研究·

骨质疏松情况下骨能量耗散的改变

张书威,张攻孜,隋熠,李明,吕厚辰,王铁,张立海*
(解放军总医院第一医学中心骨科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨骨质疏松情况下骨强度的降低是否与其微观能量耗散有关。**方法** 纳入2016年1月至2016年12月期间在解放军总医院骨科行髋关节置换术的24例股骨颈骨折患者的股骨头为研究对象。筛选所有样品的骨密度和骨强度,匹配骨密度水平趋近而机械性能差异显著的目标样本,研究其骨强度的变化(杨氏模量异质性)。采用SPSS 23.0软件进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析。**结果** 1号和3号为目标样品,其BMD值分别为322.29与327.12 mg/cm^3,失效所需能量分别为(1.05±0.09)和(0.44±0.04)J,两个样品的BMD值最为接近,且失效所需能量差异具有统计学意义(P<0.01)。1号样品模量高低呈散在分布;3号样品模量以中央垂直线为轴,轴两侧模量分布相对均匀,上方模量较低,下方模量较高。1号和3号目标样品的杨氏模量值分别为(12.17±0.94)和(13.55±0.72)GPa。**结论** 骨质疏松可能导致骨的纳米级异质性改变,从而改变能量的耗散,影响骨强度。

【关键词】 骨质疏松;骨密度;机械性能;弹性模量
【中图分类号】 R681 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.095

Changes in bone energy dissipation in osteoporosis

ZHANG Shu-Wei, ZHANG Gong-Zi, SUI Yi, LI Ming, LYU Hou-Chen, WANG Tie, ZHANG Li-Hai*
(Department of Orthopaedics, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate whether the reduction of bone strength is related to its microscopic energy dissipation in case of osteoporosis. **Methods** Femoral head specimens from 24 patients undergoing hip arthroplasty in the Orthopaedics Department of the Chinese PLA General Hospital between January 2016 and December 2016 were subjected in this study. Bone mineral density (BMD) and bone strength were measured for all the samples, and the samples with similar BMD but significant different mechanical properties were used to investigate the change of bone strength by Young's modulus. SPSS statistics 23.0 was used to perform the statistical analysis. One way ANOVA was employed for comparison between groups. **Results** The samples No. 1 and No. 3 were selected as the objectives, and their BMD value was 322.29 and 327.12 mg/cm^3, and the energy required for fracture was (1.05±0.09) and (0.44±0.04) J, respectively. Their BMD values were quite similar, but the difference of energy required for fracture was statistically significant between the 2 samples (P<0.01). The Young's modulus value of sample No. 1 distributed in a scattered manner, while that of the other sample distributed relatively uniform in the both side of a central vertical line as axis, and the modulus value at upper part was lower, and at lower part is higher. The Young's modulus value was (12.17±0.94) and (13.55±0.72) GPa, respectively, for the samples No. 1 and 3. **Conclusion** Osteoporosis may lead to nanoscale heterogeneity changes in bone, and thus change energy dissipation and affect bone strength.

【**Key words**】 osteoporosis; bone mineral density; mechanical properties; elastic modulus
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31370947) *and the Science and Technology Plan of Beijing* (Z191100004419008).

Corresponding author: *ZHANG Li-Hai*, *E-mail*: *zhanglihai74@qq.com*

收稿日期:2020-03-26;**接受日期**:2020-04-23
基金项目:国家自然科学基金(31370947);北京市科技计划(Z191100004419008)
通信作者:张立海,E-mail:zhanglihai74@qq.com

骨质疏松症是常见的骨骼疾病,是一种以骨量低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病[1]。骨质疏松与增龄相关,随着年龄增长发病率增高。骨质疏松的最严重后果是骨质疏松性骨折[2]。流行病学调查显示,2010年我国骨质疏松性骨折患者达233万,相关医疗支出649亿元[3]。骨质疏松已成为我国面临的重要公共卫生问题。

目前,临床上普遍采用骨矿密度(bone mineral density,BMD)值诊断骨质疏松,并由此预测骨折风险。但骨量与骨折风险之间的关系并不完善[4]。例如,在相同BMD水平下,75岁女性的髋关节和前臂骨折发病率是是45岁女性的4~7倍[5],单独使用BMD值无法有效预测骨折风险。2001年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)将骨质疏松定义为以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病[6]。骨强度涵盖骨量和骨质量两大要素。BMD值表示的是单位体积内骨骼矿物质的密度,即骨量,而除密度外,骨组织的强度还受到其他因素的影响,如羟基磷灰石微晶的矿化、胶原的糖基化以及受离子影响的胶原纤维间牺牲键等[7]。本文主要对可能影响骨质量的因素作一探讨,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2016年1月至2016年12月期间在解放军总医院骨科行髋关节置换术的24例股骨颈骨折患者的股骨头为研究对象。剔除附着在股骨头表面的韧带等软组织,用浸润磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline,PBS)的纱布包裹,置于-20℃冰箱,梯度降温,1℃/min,冷冻封装保存。纳入标准:(1)基于髋关节平片及CT影像示股骨颈骨折,行髋关节置换术;(2)18~90岁;(3)髋关节置换术中切除的股骨头完整,且保存于我院临床标本资源库;(4)一般情况稳定。排除标准:(1)行空心钉内固定;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)严重脏器功能衰竭、全身情况不稳定、合并风湿及强直性脊柱炎等自身免疫病。患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

筛选所有样品的骨密度和骨强度,匹配骨密度水平趋近而机械性能差异显著的目标样本,研究其骨强度的变化(杨氏模量异质性)。

1.2.1 骨密度检测 解冻后用生理盐水洗净,置入Micro-CT的检测扫描管内,使用Inveon MM系统对BMD进行分析并记录,将感性兴趣区域(region of interest,ROI)选择为主压力骨小梁区,沿主压力方向,取直径1 cm、高度1 cm的圆柱体检测。

1.2.2 骨强度检测 在每个样本的主压力骨小梁区,沿主压力方向,制作3个直径0.7 cm、高度3.0 cm的圆柱体骨柱试件。将骨柱试件置于万能拉力机(INSTRON3365)的样品台上,以1 mm/min速度施加压力,直至试件断裂。实验结束后计算机自动输出载荷-位移曲线,根据此曲线,可以得到样品的最大载荷;对曲线下面积进行积分,可得到骨组织断裂所需要的能量。

1.2.3 杨氏模量异质性检测 使用Allied低速精密切割机(TechCut 4)从样本的相同位置上切取5.0 mm×5.0 mm×5.0 mm立方体,使用30%H_2O_2溶液脱去油脂及胶原,包埋于聚甲基丙烯酸甲酯中,Yamato真空干燥箱(DP33)中干燥12 h,70℃。用金刚石研磨膏(1.00 μm、0.30 μm、0.05 μm)抛光得到样品。使用原子力显微镜(Bruker,Dimension Icon)扫描样品,方式:PeakForce QNM;范围:1 μm×1 μm;频率:0.5 Hz。扫描后可得到样品目标区域的高度图和模量分布图。使用AFM分析软件(NanoScope Analysis 1.9)对样品进行分析,计算模量分布。每个样品重复检测10次。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨密度及骨强度检测结果

24例患者的基本资料及骨密度及断裂功检测结果如表1所示。

由表1可见,1号和3号为目标样品,其BMD值分别为322.29和327.12 mg/cm^3,断裂所需能量分别为(1.05±0.09)J和(0.44±0.04)J,两个样品的BMD值最为接近,且断裂所需能量差异具有统计学意义($P<0.01$)。1号样品和3号样品的载荷-位移曲线及断裂所需能量如图1所示。

2.2 杨氏模量异质性检测

目标样品的杨氏模量分布图显示:1号样品模量高低呈散在分布;3号样品模量以中央垂直线为轴,轴两侧模量分布相对均匀,上方模量较低,下方模量较高(图2A,B)。1号和3号目标样品的杨氏模量值分别为(12.17±0.94)和(13.55±0.72)GPa(图2C)。

表1 患者骨密度值、等效矿物密度及断裂功

Table 1 BMD, equivalent density and work of fracture of patients

Number	Gender	Age (years)	Diameter (mm)	BMD (mg/cm^3)	Equivalent density (mg/cm^3)	Work of fracture (J)
1	Female	60	38	322.29	1 275.53	1.05±0.09
2	Female	63	42	470.74	1 374.76	0.64±0.01
3	Female	78	39	327.12	1 278.76	0.44±0.04
4	Male	67	42	367.10	1 305.50	0.83±0.01
5	Female	70	39	396.10	1 324.89	0.66±0.01
6	Male	63	40	408.53	1 333.20	1.14±0.02
7	Female	72	38	383.67	1 316.58	0.37±0.01
8	Female	78	40	360.14	1 301.07	0.28±0.01
9	Female	83	42	372.49	1 309.10	0.21±0.01
10	Female	71	39	338.10	1 286.10	0.38±0.01
11	Female	68	36	351.36	1 294.97	1.05±0.03
12	Male	83	45	415.26	1 340.50	0.69±0.01
13	Male	62	45	341.00	1 288.04	0.76±0.01
14	Female	76	39	335.20	1 284.17	0.61±0.01
15	Male	69	34	420.96	1 341.52	0.81±0.02
16	Male	77	45	357.16	1 298.85	0.72±0.02
17	Female	79	41	367.10	1 305.50	0.29±0.00
18	Male	75	41	429.24	1 347.06	0.88±0.02
19	Female	66	40	345.56	1 291.09	0.44±0.01
20	Male	80	42	458.24	1 366.45	0.41±0.01
21	Male	75	40	437.53	1 352.60	0.02±0.01
22	Female	85	37	359.23	1 300.23	0.43±0.01
23	Female	71	42	382.01	1 315.47	0.63±0.02
24	Female	68	36	470.67	1 374.76	0.60±0.01

BMD: bone mineral density.

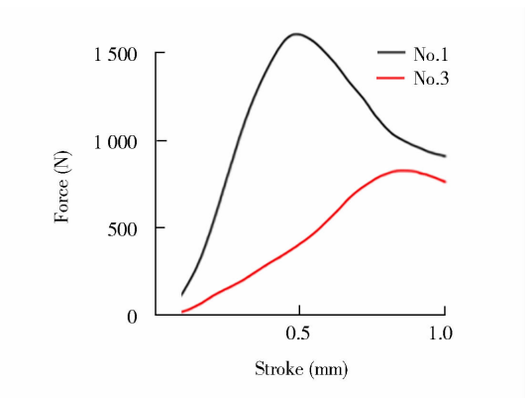


图1 载荷-位移曲线

Figure 1 Load-displacement curves

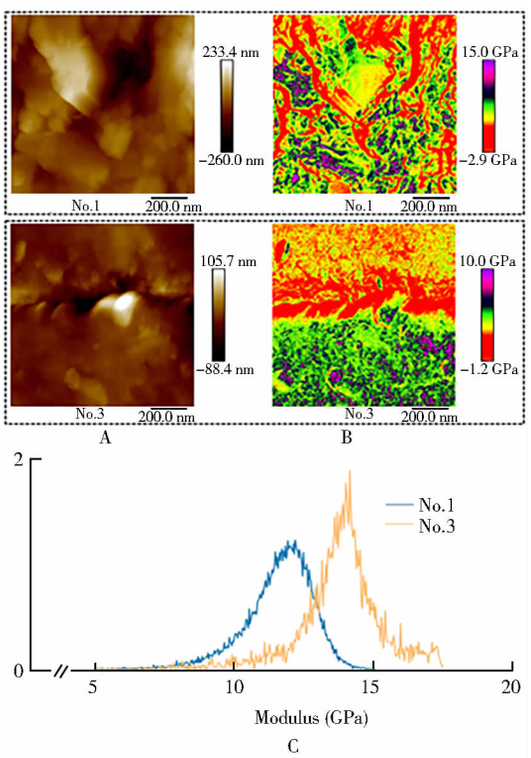


图2 杨氏模量检测结果

Figure 2 Results of Young's modulus

A: height sensor; B: DMT modulus; C: modulus distribution curves. DMT: Derjaguin Muller Toporov.

3 讨 论

本研究通过对骨密度数据的筛选,匹配骨密度水平趋近而机械性能差异显著的一组目标样本,研究骨强度与其纳米异质性是否有关。模量分布作为一种定性的检测手段,所得的模量分布曲线均值并不能定量地评价样本的模量及硬度,模量的空间分布规律也值得关注。本研究结果表明,1号和3号目标样品的杨氏模量值分别为(12.17±0.94)和

(13.55±0.72) GPa,数值接近但模量的空间分布规律差异很大:1号样品模量高低呈散在分布;3号样品模量以中央水平线为界面,界面两侧模量分布相对均匀。

Tai等[8]就纳米级异质性对骨能量耗散的影响进行了四点弯曲的模拟实验,结果显示,完全均质的试件在受到弯曲时应力集中;而模量分布散在的不均匀试件更有利于应力的分散,应力传导的距离为均匀试件的近2倍。这似乎可以解释,平均杨氏模量较高的3号样品,因为均质而更容易造成应力集中,而在宏观机械性能上表现较差,提示骨强度与其纳米异质性有关。骨主要由交联的Ⅰ型胶原基质和矿化的纳米羟基磷灰石晶体组成。过去的研究将骨的弹性性质归因于矿物相,将其可塑性归因于胶原基质。这种简单的模型,没有考虑到两个相的相互作用,也没有考虑每个相在骨组织的弹性和塑性变形中都起到了作用。像所有复合材料一样,骨骼的每种成分对组织的整体质量都有不同、但密切相关的贡献。像许多天然材料一样,骨骼中矿物和有机质的几何形状、取向和结构的异质性,可导致其在机械性能上的异质性[9]。由于骨的多层级性质,其机械性能的异质性存在于多个长度尺度上。宏观上,为了适应不同的负载要求,对于不同的解剖位置,甚至特定解剖位置内的不同区域,机械性能均存在着明显的变化[10]。在微观水平上,纳米压痕进一步确定了骨小梁、骨单位与间质的模量和硬度差异,这归因于胶原纤维的取向和各向异性以及矿物质含量的变化。在这种长度尺度上的异质性也可能源于成骨细胞和破骨细胞的重塑过程,从而导致“旧”骨和“新”骨的混合[11,12]。经历重塑后,较旧的间质骨具有了较高的矿化度,导致刚度增加。

另外,骨作为一种复合材料,由多种构建模块组成整体,而整体之间存在着界面,对整体机械性能而言,界面的重要性与构建模块本身不相上下[13]。过去的研究已经注意到了纤维间界面和粘合线[10]:粘合线作为骨单位和基质之间的弱界面,在受外力作用时,能够将微裂缝引入其中,即破坏过程发生在弱界面。本组3号样本中模量分布分界的界面可能具有弱界面相似的性质,应力不仅易于在相对均质的组织中集中,并且容易沿着其界面断裂。但通过其原子力显微镜高度图,并没有发现周期性排布的胶原纤维束和羟基磷灰石片晶,其成因还有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Experts Group of Consensus Development Conference. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis[J]. Br Med J, 1987, 6603(295): 914-915. DOI: 10.1136/bmj.295.6603.914.

[2] 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010-2016年中国老年人骨质疏松症患病率Meta分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1590-1596. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.12.019.
He LY, Sun Y, Yao WJ, *et al*. The prevalence rate of osteoporosis in the elderly in China between 2010 and 2016: a Meta-analysis of single rate[J]. Chin J Osteoporosis, 2016, 22(12): 1590-1596. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.12.019.

[3] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, *et al*. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(7): 1929-1937. DOI: 10.1007/s00198-015-3093-2.

[4] Omelon S, Savage K, Damani M, *et al*. A new tool to assess the mechanical properties of bone due to collagen degradation[J]. Bone, 2009, 44(5): 840-848. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.014.

[5] Miller LM, Burr DB, Ruppel ME. The effect of the microscopic and nanoscale structure on bone fragility[J]. Osteoporosis Int, 2008, 19(9): 1251-1265. DOI: 10.1007/s00198-008-0579-1.

[6] Experts Group of NIH Consensus Conference. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference[J]. South Med J, 2001, 94(6): 569-573. DOI: 10.1097/00007611-200194060-00004.

[7] Fantner GE, Hassenkam T, Kindt JH, *et al*. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture[J]. Nat Mater, 2005, 4(8): 612-616. DOI: 10.1038/nmat1428.

[8] Tai K, Dao M, Suresh S, *et al*. Nanoscale heterogeneity promotes energy dissipation in bone[J]. Nat Mater, 2007, 6(6): 454-462. DOI: 10.1038/nmat1911.

[9] 曹海玲, 张一娜. 双膦酸盐治疗原发性骨质疏松症疗程的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(4): 313-316. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.064.
Cao HL, Zhang YN. Research progress in bisphosphonates for treatment of primary osteoporosis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(4): 313-316. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.064.

[10] Hofmann T, Heyroth F, Meinhard H, *et al*. Assessment of composition and anisotropic elastic properties of secondary osteon lamellae[J]. J Biomech, 2006, 39(12): 2282-2294. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.07.009.

[11] Ascenzi MG, Roe AK, The osteon: the micromechanical unit of compact bone[J]. Front Biosci, 2012, 17(1): 1551-1581. DOI: DOI: 10.2741/4003.

[12] Skedros JG, Holmes JL, Vajda EG, *et al*. Cement lines of secondary osteons in human bone are not mineral-deficient: new data in a historical perspective[J]. Anat Rec, 2005, 286(1): 781-803. DOI: 10.1002/ar.a.20214.

[13] Barthelat F, Yin Z, Buehler MJ. Structure and mechanics of interfaces in biological materials[J]. Nat Rev Mater, 2016, 1(4): 16007. DOI: 10.1038/natrevmats.2016.7.

(编辑: 吕青远)

·临床研究·

心肌淀粉样变性临床特点及远期预后的影响因素

戈程[1],李佳月[1],刘博罕[2,3],张存峰[4],张俊修[5],周丽丽[6],吴猛[7],陈韵岱[1],董蔚[1*]

(解放军总医院第一医学中心:[1]心血管内科,[2]心血管外科,[3]慢性心衰精准医学北京市重点实验室,[5]中医科,北京 100853;[4]濮阳市中医院心血管内科,濮阳 457000;[6]复旦大学附属浦东医院神经内科,上海 200433;[7]南开大学医学院麻醉学系,天津 300071)

【摘 要】 目的 探讨心肌淀粉样变性患者的临床特点及其远期预后的影响因素。**方法** 回顾性分析119例临床确诊心肌淀粉样变性患者的临床资料,电话随访患者的生存状态,分析患者的临床表现、心电图、心脏超声及心脏磁共振特点及其与远期预后的关系,主要观测终点为全因死亡。应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。**结果** 119例患者首发症状多样,以气短喘憋和胸闷为主,其次为下肢水肿和乏力,心功能多为美国纽约心脏病学会心功能分级 Ⅲ~Ⅳ级。患者1年生存率50%,5年生存率仅为25%,全因死亡率的独立影响因素包括脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白T、糖抗原125(CA125)、白蛋白、血氯、免疫球蛋白M水平。**结论** 心肌淀粉样变性患者预后差,1年生存率仅为50%。患者全因死亡率的独立影响因素包括NT-proBNP、肌钙蛋白T、CA125、白蛋白、血氯、免疫球蛋白M水平。

【关键词】 心肌淀粉样变性;心肌疾病;预后

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.096

Clinical features and factors affecting long-term prognosis of patients with cardiac amyloidosis

GE Cheng[1], LI Jia-Yue[1], LIU Bo-Han[2,3], ZHANG Cun-Feng[4], ZHANG Jun-Xiu[5], ZHOU Li-Li[6], WU Meng[7], CHEN Yun-Dai[1], DONG Wei[1*]

([1]Department of Cardiology, [2]Department of Cardiac Surgery, [3]Beijing Key Laboratory of Chronic Heart Failure Precision Medicine, [5]Department of Traditional Chinese Medicine, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [4]Department of Cardiology, Puyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Puyang 457000, China; [6]Department of Neurology, Pudong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200433, China; [7]Department of Anesthesiology, Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of patients with cardiac amyloidosis and the factors affecting their long-term prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted of 119 patients with clinically diagnosed cardiac amyloidosis by reviewing their clinical data, and survival obtained from follow-up telephone. Analysis was made of their clinical manifestations, electrocardiogram, echocardiogram and cardiovascular magnetic resonance and of their relationship with long-term prognosis, the primary end-point being all-cause mortality. SPSS statistics 17.0 was employed for data analysis. **Results** Symptoms of the 119 patients varied widely, featuring mainly shortness of breath and chest tightness followed by edema of lower limbs and fatigue. Cardiac function was mostly New York Heart Association (NYHA) Ⅲ-Ⅳ class. One-year mortality rate was 50%, and five-year mortality rate was 25%. Independent factors affecting all-cause deaths included N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin T, carbohydrate antigen 125 (CA125), albumin, blood chloride, and immunoglobulin M (IgM). **Conclusion** Prognosis of cardiac amyloidosis is poor with a 1-year survival rate of only 50%. Independent factors affecting all-cause deaths include NT-proBNP, troponin T, CA125, serum albumin, blood chloride, and serum IgM.

【Key words】 cardiac amyloidosis; cardiomyopathy; prognosis

This work was supported by the National Key Research & Development Program of China (2018YFC0910700).

GE Cheng and LI Jia-Yue are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: DONG Wei, E-mail: dongwei@301hospital.com.cn

收稿日期: 2020-02-28; **接受日期:** 2020-04-20

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC0910700)

李佳月和戈程对本文具有同等贡献,为共同第一作者

通信作者: 董蔚, E-mail: dongwei@301hospital.com.cn

心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis,CA)是系统性淀粉样变性心肌受累的表现,由淀粉样蛋白在心肌间质、小血管及心脏传导系统等处沉积,引起心脏结构功能异常所致,是浸润性心肌病最常见的类型[1]。CA患者的临床表现多样,常累及多系统,且往往并非以心脏功能受损为首发表现,因此漏诊率相对较高。国内对该疾病的认识起步较晚,同时,作为CA的诊断金标准的心内膜活检[1],因其操作风险高,又受国内医疗条件和设备的限制,临床工作中的实际应用也非常有限。因此,该疾病患者诊断时多已发展为疾病晚期,自然病程下,患者的中位生存时间不足6个月,预后差[2]。更全面、详细地了解国内该疾病患者的临床特点、找出影响该疾病预后的因素,将有助于提高该疾病的发现和诊治率。

因心内膜活检应用的受限,临床工作中经心内膜病理检查确诊的患者人数很少,常以其他部位活检替代,再结合其他无创检查进行综合考虑以得到临床确诊。笔者回顾总结了119例临床确诊CA患者的临床症状、心电图、心脏超声、心脏磁共振检查及免疫学化验结果,并分析其中与患者预后相关的因素,希望对该疾病患者的早期发现和病情评估提供支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2008年6月至2018年6月期间于解放军总医院第一医学中心临床确诊CA的住院患者为研究对象,共119例。临床诊断标准:同时满足心功能不全的临床表现、证实心脏受累的心脏超声或心脏磁共振证据、心肌或心外组织活检提示淀粉样变性[3]。心脏超声或心脏磁共振证实心脏受累见以下几点。(1)心脏超声检查符合下列条件中的任何1条:①室间隔或左室壁厚度≥12 mm,并排除其他可能引起心肌肥厚的心血管疾病和全身疾病;②心肌内可见细密的颗粒样回声或毛玻璃样改变;③难以解释的舒张功能减退。(2)心脏核磁表现为心肌延迟增强,并可见特异的弥漫性心内膜下延迟强化[2]。心肌或心外组织活检阳性:刚果红染色阳性,偏振光显微镜下可见苹果绿折光[1]。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 详细收集患者临床资料:(1)一般情况;(2)首发临床症状;(3)入院时生命体征;(4)入院时美国纽约心脏病学会心功能分级(New York Heart Association,NYHA);(5)基础疾病病史;(6)实验室化验指标;(7)心电图结果;(8)心脏超声结果;(9)心脏磁共振检查结果。

1.2.2 随访 电话随访患者或其家属,查询患者后续就诊记录,记录患者生存状态和后续治疗,若随访期间出现死亡事件,记录死亡发生时间和原因。以全因死亡为主要临床终点。119例患者中成功随访82例,失访31例,仅查询到患者后续就诊存活记录6例。总失访37例,总失访率31.1%,中位随访时长41.7个月。

1.3 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位数)表示,计数资料用例数(百分率)表示。计量数据比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney秩和检验,计数资料采用χ^2检验或确切概率法分析。进行生存分析前数据中的缺失值采用平均值插补法进行插补。生存分析采用Kaplan-Meier方法、单因素和多因素Cox风险比例分析模型。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床诊断患者基本情况和临床特点

CA患者119例,其中男性80例(67.2%),女性39例(32.8%),年龄(54.9±14.5)岁。既往误诊为肥厚性心肌病22例、扩张性心肌病3例、限制性心肌病11例。

入组人群(119例)和成功随访人群(82例)的临床特点一致,无明显统计学差异(表1)。

2.1.1 首发症状及心功能分级 119例患者中,75例患者(63.0%)心功能分级为NYHA Ⅲ~Ⅳ级。首发症状中以气短喘憋和胸闷最为常见,其次是下肢水肿和乏力,有5例因查体发现尿蛋白或心室肥厚就诊得以诊断(表1)。

2.1.2 心电图结果 116例患者心电图检查特点以肢体导联低电压、V1~V3 R波递增不良为主,前者48例,后者64例,同时有以上2项特征者35例(表1)。

2.1.3 心脏超声和心脏磁共振结果 110例患者中,多数心脏超声可见室间隔增厚(93.6%)、左室后壁增厚(75.9%)、左房扩大(82.7%)、颗粒样改变(76.9%)。左室射血分数减低的患者50例(45.5%)。119例患者中42例行心脏磁共振检查,39例完成延迟强化检查,其中出现延迟强化阳性患者35例(表1)。

表1 心肌淀粉样变性患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of patients with cardiac amyloidosis

Item	Enrolled cohort (n=119)	Follow-up cohort (n=82)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	54.9±14.5	54.7±14.4	0.931
Male[n(%)]	80(67.2)	52(63.4)	0.576
Body mass index(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	24.1±3.7	24.0±3.7	0.801
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	124.4±30.6	125.7±30.1	0.759
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	76.7±20.1	76.1±18.0	0.840
Main complaints[n(%)]			
Chest congestion	73(61.3)	45(54.9)	0.360
Short of breath	74(62.2)	51(62.2)	0.999
Edema in lower limbs	44(37.0)	34(41.5)	0.521
Fatigue	33(27.7)	21(25.6)	0.739
Palpitation	15(10.2)	7(8.5)	0.364
Dizziness	12(10.1)	9(11.0)	0.839
Cough	11(9.2)	7(8.5)	0.863
Chest pain	10(8.4)	7(8.5)	0.973
Poor appetite	5(4.2)	4(4.9)	1.000
Physical examination	5(4.2)	5(6.1)	0.781
Syncope	4(3.4)	4(4.9)	0.862
Comorbidities [n(%)]			
Cardiovascular diseases	28(23.5)	19(23.2)	0.953
Hypertension	43(36.1)	31(37.8)	0.809
Diabetes mellites	19(16.0)	14(17.1)	0.835
Atrial fibrillation	20(16.8)	12(14.6)	0.679
Renal dysfunction	21(17.6)	16(19.5)	0.737
NYHA class($\bar{x}\pm s$)	2.74±0.72	2.74±0.70	0.966
Electrocardiogram[n(%)]			
Low voltages in the limb leads	48(41.4)	32(40.0)	0.847
Poor R wave progression in lead V1-V3	64(54.7)	42(52.5)	0.761
Conduction block	29(24.6)	22(27.2)	0.682
Atrial fibrillation/Atrial flutter	15(12.8)	9(11.1)	0.717
Echocardiogram			
Interventricular septal thickness(mm, $\bar{x}\pm s$)	15.4±3.8	15.3±3.5	0.863
Left ventricular posterior wall thickness(mm,$\bar{x}\pm s$)	13.4±3.1	13.4±2.6	0.976
Granular sparkling[n(%)]	80(76.9)	58(78.4)	0.819
Enlargement of left atrium [n(%)]	91(82.7)	63(82.9)	0.976
Left ventricular end diastolic diameter(mm, $\bar{x}\pm s$)	45.3±9.0	44.8±6.8	0.704
Stroke volume(ml, $\bar{x}\pm s$)	47.8±19.1	47.3±17.7	0.875
Left ventricular ejection fraction(%, $\bar{x}\pm s$)	49.8±11.1	51.2±11.0	0.393
E/A>1.5[n(%)]	42(51.2)	29(48.3)	0.734
Inferior vena cava width(mm, $\bar{x}\pm s$)	18.4±4.0	18.2±4.1	0.725
Cardiovascular magnetic resonance			
Late gadolinium enhancement[n(%)]	35(89.7)	24(88.9)	1.000
Laboratory results			
Alanine aminotransferase[U/L, $M(Q_1,Q_3)$]	19.7(13.9, 31.3)	19.8(12.9, 33.7)	0.971
Serum albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	34.3±6.2	33.6±6.0	0.500
Serum creatine[μmol/L, $M(Q_1,Q_3)$]	87.3(71.2, 111.9)	85.0(66.9, 114.2)	0.879
Serum sodium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	139.5±4.1	139.7±4.3	0.860
Serum chloride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	102.4±4.9	102.5±5.1	0.985
NT-proBNP[pg/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	5216.5(2930.5, 10175.5)	5246.0(3019.0, 9862.3)	0.938
Troponin T[ng/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	0.059(0.033, 0.105)	0.059(0.034, 0.099)	0.871
CA125[U/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	147.9(63.9, 253.5)	130.8(50.4, 256.8)	0.867
Serum free light chain κ[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	98.5(3.0, 231.5)	63.2(2.8, 218.3)	0.478
Serum free light chain λ[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	101.5(19.2, 154.3)	87.3(10.0, 140.0)	0.426
Serum macroglobulin β2[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	0.37(0.27, 0.57)	0.36(0.26, 0.60)	0.924
Serum Ig A[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	182.3(112.7, 243.0)	179.0(111.3, 231.5)	0.748
Serum Ig M[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	71.9(39.8, 115.0)	69.6(39.7, 109.0)	0.672
Serum Ig E[IU/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	46.3(15.3, 195.0)	35.5(10.3, 194.5)	0.481
Immuno-electrophoresis(+) [n(%)]	19(30.6)	16(34.0)	0.707

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125; Ig: immunoglobulin. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 CA 患者预后及相关因素分析

成功随访的 82 例患者中,随访期间死亡 53 例,存活 29 例。患者 1 年生存率 50.0%, 5 年生存率 25.0%,中位生存时间 12.3 个月,平均随访时长 18.8 个月。其中最终接受马法兰、硼替佐米等化疗方案治疗的患者 2 例,死亡 1 例,存活 1 例;接受肝移植的患者 1 例,死亡 1 例;接受心肝联合移植的患者 1 例,存活 1 例。

根据患者存活与否分为存活组和非存活组,两组间临床特点的比较如表 2 所示。经 Cox 生存分析进一步筛选出患者全因死亡率的独立影响因素,包括较高的脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白 T、糖抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平和较低的白蛋白、血氯、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)水平(表 3)。

3 讨 论

CA 患者临床表现多样,多以充血性心力衰竭表现为主,亦可出现心律失常、体位性低血压、晕厥等,当淀粉样变性累及其他系统时常有恶心、呕吐、腹泻、蛋白尿、肢体感觉或运动异常、腕管综合征等临床表现[1]。本研究分析了 CA 患者的首发症状,以气短喘憋、胸闷为最常见,其次是下肢水肿,另有 27.7%的患者首发症状仅为乏力,早期未引起重视,后多因出现其他症状就诊确诊。亦有少数患者因例行体检时发现尿蛋白或心室肥厚就诊得以诊断。本研究中自首发症状出现至诊断平均历时(24.5±4.7)个月,诊断时 63%的患者心功能已进展至 NYHA Ⅲ~Ⅳ级,提示临床工作中 CA 的识别、诊断和干预时间点尚有前移空间,对因以上临床症状就诊的患者应提高警惕。

肢体导联低电压同时伴有左室肥厚的电结构分离现象被认为是 CA 的特征表现之一[3],但本研究中,肢体导联低电压出现比例较低,提示其对于早期识别和诊断的作用有限。近期研究证明,NT-proBNP 可在淀粉样变性病程早期、心电图出现异常之前即增高[4]。心尖逃逸的左室长轴应变减退及心脏磁共振中 T_1 平扫的改变均早于左室肥厚出现[5,6]。因此,临床工作中,对于>50 岁且有相应临床症状的疑似 CA 患者可早期行 NT-proBNP 检测、心脏超声检查、心脏磁共振检查等,以助早期识别和诊断。

随着研究的深入,除了针对心力衰竭的对症治疗和心脏移植外,近年来针对 CA 的病因治疗的研究也逐步取得了进展。轻链型淀粉样变(light chain amyloidosis, AL)和甲状腺素转运蛋白型淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)是 CA 中两大最主要的类型(约占 95%)[7]。针对 AL 的特异性治疗包括以硼替佐米为基础的化疗和自体干细胞移植,尽早诊断并筛选患者进行现有的化疗方案可以显著延长生存期[8]。多中心随机试验 ATTR-ACT 提示:氯苯唑酸能有效治疗 ATTR 型心肌病患者,减少死亡

表 2 2 组 CA 患者临床特点的比较

Table 2 Comparison of characteristics between survivors and non-survivors with cardiac amyloidosis

Item	Survivors (n=29)	Non-survivors (n=53)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	47.2±15.3	58.9±12.2	<0.001
Male[n(%)]	14(48.3)	38(71.7)	0.035
Body mass index(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	25.6±4.5	23.1±2.8	0.009
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	135.3±28.8	120.5±29.8	0.032
NYHA class($\bar{x}\pm s$)	2.4±0.8	2.9±0.6	0.003
Electrocardiogram			
Low limb lead voltage[n(%)]	5(17.2)	27(52.9)	0.002
Echocardiography			
Stroke volume(ml, $\bar{x}\pm s$)	53.6±16.3	44.2±17.7	0.040
E/A>1.5[n(%)]	5(21.7)	24(64.9)	0.001
Inferior vena cava width(mm, $\bar{x}\pm s$)	16.8±2.2	18.9±4.6	0.013
Laboratory results			
Serum albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	35.8±6.5	32.2±5.1	0.010
Serum sodium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	141.2±2.2	138.7±5.0	0.004
Serum chloride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	104.2±3.6	101.3±5.6	0.016
NT-proBNP[pg/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	2869.0(921.4, 5039.5)	7687.0(4185.0, 11660.5)	<0.001
Troponin T[ng/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	0.035(0.019, 0.060)	0.084(0.053, 0.149)	<0.001
CA125[U/ml, $M(Q_1,Q_3)$]	80.1(19.2, 98.2)	206.2(109.4, 338.9)	<0.001
Serum Ig M[mg/dl, $M(Q_1,Q_3)$]	96.7(68.3, 151.5)	54.9 (28.2, 97.6)	0.002
Immuno-electrophoresis(+) [n(%)]	2(10.0)	14(51.9)	0.003

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125; Ig: immunoglobulin. 1 mmHg=0.133 kPa.

表3 心肌淀粉样变患者全因死亡的生存分析

Table 3 Cox proportional hazard analysis of all-cause mortality predictors in cardiac amyloidosis patients

Item	HR	95%*CI*	*P* value
Serum albumin	0.893	0.842-0.948	<0.001
Serum chloride	0.865	0.808-0.926	<0.001
NT-proBNP	1.000	1.000-1.000	<0.001
Troponin T	6825.8	52.1-895079.6	<0.001
CA125	1.003	1.001-1.004	<0.001
Serum Ig M	0.980	0.971-0.990	<0.001

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125; Ig: immunoglobulin.

和心血管相关住院治疗率[9],另有多种针对ATTR的特异性药物在研[10,11]。因此,早期识别和诊断CA并进行分型尤为重要,将有助于患者尽早得到针对性治疗,改善预后。99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid(99mTc-DPD)等骨示踪剂心脏扫描可有效鉴别ATTR和AL[12],而甲状腺素转运蛋白基因测序则可进一步鉴别遗传性ATTR和野生型ATTR。

既往对CA预后影响因素的研究中,Phelan等[5]证实,NT-proBNP是CA最为显著的死亡预测因子。Kumar等[14]发现高敏肌钙蛋白T也有评估CA预后的价值。CA125作为肿瘤标志物之一,既往证实是影响心力衰竭患者死亡率的独立影响因素之一[15]。低蛋白血症也是心力衰竭患者在院及远期预后的独立影响因素[16]。在慢性心功能不全患者中,Testani等[17]发现,相较于低钠血症,低氯血症对患者预后影响更大。血氯水平对患者预后的影响可能与心力衰竭患者出现利尿剂抵抗有关。本研究的CA预后影响因素模型中包括以上因素,与既往研究一致。

本研究发现,在CA患者中IgM水平也是其全因死亡率的独立影响因素。低IgM水平与CA患者预后的关系尚未见明确报道。较低的IgM水平可能与免疫力低下、肿瘤、严重感染等相关。本研究仅为单中心回顾性研究,血IgM水平对CA患者预后的作用尚需多中心、大样本量研究进一步验证,其中可能的机制尚待进一步研究和分析。

本研究也有一定的局限性。本研究为单中心回顾性研究,患者临床资料通过检索医院数据库信息获取,存在部分数据缺失,造成统计分析结果偏倚,且部分患者未能得到准确的临床分型。因随访到的采取病因治疗的患者例数过少,故未能将治疗方法纳入预后影响因素的分析。

【参考文献】

[1] Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, *et al*. Updates in cardiac amyloidosis: a review[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(2): e000364. DOI:10.1161/JAHA.111.000364.

[2] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses[J]. Circulation, 2005, 112(13): 2047-2060. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.

[3] Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, *et al*. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 410-415. DOI:10.1016/j.jacc.2003.08.043.

[4] Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, *et al*. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis[J]. Haematologica, 2011, 96(7): 1079-1080. DOI:10.3324/haematol.2011.040493.

[5] Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, *et al*. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis[J]. Heart, 2012, 98(19): 1442-1448. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353.

[6] Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, *et al*. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis[J]. Eur Heart J, 2015, 36(4): 244-251. DOI:10.1093/eurheartj/ehu444.

[7] Falk RH, Alexander K M, Liao R, *et al*. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(12): 1323-1341. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.053.

[8] Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, *et al*. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2017, 135(14): 1357-1377. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.

[9] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, *et al*. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(11): 1007-1016. DOI:10.1056/NEJMoa1805689.

[10] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, *et al*. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1716153.

[11] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, *et al*. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 22-31. DOI:10.1056/NEJMoa1716793.

[12] Carvalho FP, Erthal F, Azevedo CF. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2019, 27(3): 453-463. DOI:10.1016/j.mric.2019.04.005.

[13] Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, *et al*. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012, 13(5): 416-422. DOI:10.1093/ejechocard/jer289.

[14] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, *et al*. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9): 989-995. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5724.

[15] Monteiro S, Franco F, Costa S, *et al*. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1): 115-118. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.11.023.

[16] Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, *et al*. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality[J]. J Card Fail, 2014, 20(5): 350-358. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.01.016.

[17] Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, *et al*. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(6): 660-668. DOI:10.1002/ejhf.477.

(编辑:门可)

·临床研究·

胃肠多功能治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散对老年功能性便秘患者的治疗效果

徐俊丽[1],马静[2*],郭荣雅[3],方瑜洁[1],何芸[1]

([1]西安市第一医院老年消化病区,西安 710002;[2]西安国际医学中心医院消化内科,西安 710100;[3]陕西省食品药品监督检验研究院化学室,西安 710065)

【摘 要】 **目的** 研究胃肠多功能治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散对老年功能性便秘患者的疗效。**方法** 选择2018年1月至2018年12月住院的功能性便秘患者150例,采用随机数表法分为实验组和对照组,每组各75例。对照组给予复方聚乙二醇电解质散治疗;实验组在对照组基础上同时给与数字化电胃肠音乐治疗仪治疗。比较2组患者粪便性状评分、首次排便时间以及每次排便时间、Wexner便秘评分、生活质量自评量表、心理状态的差异。采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。**结果** 实验组患者大便的Bristol分型Ⅳ和Ⅴ型的比例分别为33.3%和28.0%,明显优于对照组。治疗后,实验组首次排便时间、每次排便所耗时间以及每周排便次数均优于对照组。治疗后,对照组和实验组的Wexner便秘评分较治疗前均明显下降,分别为(9.12±1.68)分和(7.75±1.53)分,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,实验组的抑郁患者人数较少,且抑郁程度轻,2组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 数字化电胃肠音乐治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散治疗老年功能性便秘效果优于单药治疗,有利于老年功能性便秘患者的恢复。

【关键词】 老年人;功能性便秘;数字化电胃肠音乐治疗仪;复方聚乙二醇电解质散

【中图分类号】 R256.35 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.097

Efficacy of gastrointestinal multifunctional therapeutic instrument combined with powder compound of polyethylene glycol electrolytes in the elderly patients with functional constipation

XU Jun-Li[1], MA Jing[2*], GUO Rong-Ya[3], FANG Yu-Jie[1], HE Yun[1]

([1]Department of Geriatric Gastroenterology, Xi′an First Hospital, Xi′an 710002, China; [2]Department of Gastroenterology, Xi′an International Medical Center Hospital, Xi′an 710100, China; [3]Chemistry Room, Shaanxi Food and Drug Administration and Inspection Institute, Xi′an 710065, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy of gastrointestinal multifunctional therapeutic instrument combined with powder compound of polyethylene glycol electrolytes in elderly patients with functional constipation. **Methods** A total of 150 patients with functional constipation hospitalized from January 2018 to December 2018 were randomly divided into study and control groups, with 75 in each group. The control group was treated with powder compound of polyethylene glycol electrolytes, and the study group received additional treatment by Digital Music Electric Gastrointestinal Multi-functional Therapeutic Instrument. The two groups were compared in fecal trait scores, time to first bowel movement and each defecation duration, Wexner constipation score, self-assessment scale for quality of life, and mental status. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. **Results** With a Bristol type Ⅳ of 33.3% and type Ⅴ of 28.0%, the study group presented significantly better stool status than control group. After treatment, the study group had better results than the control group in the respects of time to first bowel movement, each defecation duration and weekly bowel movements. Wexner′s constipation score obtained after the treatment was significantly lower in both groups than before the treatment, (7.75±1.53) for the study group and (9.12±1.68) for the control group, and the two groups differed significantly ($P<0.05$). Patients with depression were fewer, and the degree of depression was lower in the study group than in the control group, the differences being statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Medication combined with Digital Music Electric Gastrointestinal Multi-functional Therapeutic Instrument is superior to medication only, contributing to the alleviation of functional constipation in the elderly patients.

收稿日期:2019-08-08;**接受日期**:2019-12-12

基金项目:陕西省社会发展攻关项目(2016SF-080)

通信作者:马静,E-mail:mj13700286289@163.com

【Key words】 aged; functional constipation; Digital Music Electric Gastrointestinal Multi-functional Therapeutic Instrument; powder compound of polyethylene glycol electrolytes

This work was supported by Shaanxi Provincial Social Development Project (2016SF-080).

Corresponding author: *MA Jing*, *E-mail*:*mj13700286289@163.com*

功能性便秘是指无明显器质性病变或继发于某种疾病或药物因素等情况,由于肠功能紊乱引起的以排便困难为表现的便秘[1,2]。功能性便秘多见于老年患者,严重影响其生活质量。目前关于功能性便秘的治疗尚无特效的办法,一般包括生活习惯的改变、口服通便药物、生物反馈疗法以及心理疗法,以上治疗均存在依从性差、医疗费用高、药物依赖以及不良反应多等缺点[3]。胃肠治疗仪是近年来出现的新治疗方法,该方法目前国内已经逐渐应用于功能性便秘的患者,但在老年患者中研究较少。笔者通过随机、双盲法进行随机对照研究,观察数字化音乐电胃肠起搏治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散对于老年功能性便秘患者的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至12月于西安市第一医院老年病科住院的功能性便秘患者,共150例。通过查询随机数字表法,按入院的先后顺序编号,进行随机化数字隐藏,将患者分为对照组和实验组,每组各75例。其中对照组男性43例,女性32例,年龄60~73(67.34±5.45)岁。实验组男性39例,女性36例,年龄60~75(68.77±6.35)岁。所有入组患者均进行实验相关内容的告知并签字同意,经西安市第一医院伦理委员会批准,并注册临床。

纳入标准:(1)近3个月症状符合罗马Ⅳ功能性便秘[4,5];(2)近期未使用过多潘立酮、莫沙比利等影响胃肠动力的药物;(3)>60岁。排除标准:(1)患有消化道肿瘤、消化道出血等严重胃肠道疾病;(2)合并严重心、肺、肾等疾病;(3)安装心脏起搏器;(4)皮肤过敏等皮肤病或感觉障碍;(5)精神疾病无法描述症状。终止标准:研究过程中出现并发症以及严重不良情况;自行退出研究。

1.2 方法

对照组给予聚乙二醇电解质散(生产厂家:舒泰神北京药业有限公司,生产批号:国药准字H20040034),规格:A剂含聚乙二醇4 000 13.125 g;B剂含碳酸氢钠0.178 5 g,氯化钠0.350 7 g,氯化钾0.046 6 g)。取本品A、B两剂各1包,同溶于125 ml温水中成溶液,每次服用125 ml溶液,2次/d。

实验组服用聚乙二醇电解质散同时加用数字化电胃肠音乐治疗仪(CAVORTINE牌胃肠多功能治疗仪CGP-Ⅲ型双通道,重庆腾跃医疗器械有限公司)。治疗仪操作步骤[6]:(1)嘱患者采取平卧位;(2)在腹部正确安放电极片,选择肠起搏点,正极置于患者脐上1~2 cm处,负极置于剑突与和脐连线中点偏右4~10 cm处,穴位刺激选择足三里穴,位于外膝眼下四横指,胫骨边缘;(3)选择中频频率6 kHz,穴位为持续性刺激;(4)给患者佩戴耳机,选择音乐;(5)2次/d,30 min/次;(6)可调节治疗强度,以皮肤有轻微刺痛感为宜。

1.3 质量控制

首先对于参与研究的所有工作人员进行统一的培训,然后对实验人员进行专业培训,讲解实验的研究内容以及方法,讲解填写问卷的要求,确保实验数据的准确性。

1.4 疗效评定

(1)粪便性状评分。按照Bristol大便性状分型[6]。Ⅰ型:一颗颗硬球(很难通过);Ⅱ型:香肠状,但表面凹凸;Ⅲ型:香肠状,但表面有裂痕;Ⅳ型:像香肠或蛇一样,且表面很光滑;Ⅴ型:断边光滑的柔软块状(容易通过);Ⅵ型:粗边蓬松块,糊状大便;Ⅶ型:水状,无固体块(完全液体)。Ⅳ型和Ⅴ型为正常,其余为异常。(2)分别统计首次排便时间为1 d和1~2 d的人数以及每次排便所耗时间<5、5~10、>10 min的人数,并计算各组人数所占总人数的比例。(3)2组在治疗前后的每周排便次数。(4)Wexner便秘评分系统[7]。包括排便频率、疼痛评估、不完全的感觉评估、腹痛、在厕所的时间、24 h尝试排便失败次数、辅助形式、便秘持续时间等8项参数,总分为0~30分,分值越高表明便秘的程度越严重。(5)生活质量自评量表(patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)[8]。PAC-QOL中文版共包括28个条目,涉及便秘患者的生理以及心理状态、担忧度以及满意度等方面。得分越低表示便秘对日常生活的影响程度越小,生活质量越高。(6)心理状态评估。应用汉密顿抑郁量表[9]对实验组和对照组进行心理状态的评估。评分标准:正常<7分,轻度抑郁7~17分,中度抑郁18~24分,重度抑郁>24分。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料用均数±校准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验。计数资料用例数(百分率)表示,2 组间比较采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者大便性状的比较

治疗后,实验组中 Bristol 分型Ⅳ和Ⅴ型的比例分别为 33.3%和 28.0% ,明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1 2 组患者大便的 Bristol 分型

Table 1 Bristol classification of stool status in two groups [$n=75$, n(%)]

Group	Type Ⅰ	Type Ⅱ	Type Ⅲ	Type Ⅳ	Type Ⅴ
Control	12(16.0)	19(25.3)	16(21.3)	21(28.0)	7(9.3)
Study	4(5.3)	7(9.3)	18(24.0)	25(33.3)	21(28.0)

2.2 2 组患者排便时间的比较

由表 2 可见,实验组 1 d 内首次排便率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组患者每次排便所耗时间<5 min 者明显多于对照组($P<0.05$)。

2.3 2 组患者每周排便次数的比较

治疗前对照组和实验组的每周排便次数分别为(2.07±0.91)和(2.13±0.94),差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 周后,分别为(2.81±1.01)和(2.74±1.12),无明显差异;治疗 4 周后,2 组的每周排便次数分别为(3.53±1.17)和(4.02±1.24),与治疗前相比,显著增加($P<0.05$),且 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 2 组患者各量表评分的比较

治疗前对照组和实验组的 Wexner 便秘评分差异无统计学意义[(10.85±1.71)和(10.78±1.25),$P>0.05$];治疗后对照组和实验组的 Wexner 便秘评分较治疗前均明显下降,分别为(9.12±1.68)和(7.75±1.53),2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

由表 3 可见,对照组和实验组治疗后生理评分、社会心理评分、担忧度以及满意度评分及 PAC-QOL 总分与治疗前对比均明显降低(均 $P<0.05$),实验组治疗后各项评分均明显低于对照组治疗后(均 $P<0.05$)。

对照组轻度抑郁 5 例,中度抑郁 15 例,重度抑郁 6 例;实验组轻度抑郁 2 例,中度抑郁 5 例,重度抑郁 3 例。实验组抑郁人数明显低于对照组($P<0.05$)。

2.5 2 组患者不良反应的情况

2 组患者在治疗期间常规生化检查未见明显异常,未见出现腹胀、腹泻以及腹痛等不良反应。

3 讨 论

功能性便秘是老年患者常见病,严重困扰老年人的正常生活,影响其生存质量,发病可能与排便习惯、生活习惯、药物以及精神因素均相关,系多因素综合作用的结果。老年患者常因活动量减少,进食

表 2 2 组患者首次排便时间和每次排便所耗时间

Table 2 First defecation time and time spent per defecation in two groups [$n=75$, n(%)]

Group	Time to first bowel movement			Each defecation duration		
	<1 d	1-2 d	>2 d	<5 min	5-10 min	>10 min
Control	45(60.00)	23(30.67)	7(9.33)	22(29.33)	47(62.67)	4(5.33)
Study	63(84.00)	10(13.33)	2(2.67)	42(56.00)	31(41.33)	2(2.67)
χ^2	6.193	4.523	0.261	6.015	3.921	0.254
P value	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 3 2 组患者治疗前后 PAC-QOL 评分比较

Table 3 PAC-QOL score before and after treatment in two groups ($n=75$, score, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control group		Study group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Physiological	12.93±1.44	9.31±0.78*	13.14±2.07	6.15±1.34*#
Social psychological	28.51±1.52	16.98±1.35*	29.14±2.33	12.47±2.18*#
Worriedness	38.19±1.42	20.55±1.73*	37.31±2.95	17.44±1.98*#
Satisfaction	7.34±1.33	11.71±1.42*	16.87±1.93	8.94±1.77*#
Total	97.12±2.53	59.37±2.38*	96.53±4.21	45.11±3.03*#

PAC-QOL: patient assessment of constipation quality of life questionnaire. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with control group, #$P<0.05$.

量下降、胃肠蠕动功能下降以及盆底肌肉张力下降导致便秘的加重。精神因素亦可通过影响条件反射导致便秘[10]。功能性便秘的治疗为综合治疗，包括饮食以及生活习惯的改变、药物治疗以及生物反馈治疗、胃肠治疗仪以及外科手术治疗等。对于老年患者饮食以及生活习惯改变较困难，长期服药有可能会出现不良反应，因此需要寻求一种适合老年人群的安全有效的治疗方法。

本研究中使用的数字化胃肠治疗仪通过电极刺激患者身体表面投射部位，使胃肠起搏点在电流驱动下产生跟随效应，从而恢复胃肠电节律，促进胃肠功能恢复。此外还配合刺激足三里穴，行气导滞，健胃和脾，温通经脉，从而刺激胃肠蠕动 。目前国内外已有多项研究表明[11]，采用音乐疗法可以改善患者的情绪，稳定其生命体征。因此该疗法在治疗的同时加入舒缓的音乐，使患者放松自己的心情，缓解紧张的心理，从而取得较好的疗效。复方聚乙二醇电解质散具有减少肠道内容物的水分吸收、增加肠道内容物的体积、促进结肠恢复正常生理运动的作用，研究表明该药对于老年患者非常安全有效[12]。

本研究结果表明，联合使用复方聚乙二醇电解质散和胃肠治疗仪治疗的患者大便的 Bristol 分型明显优于对照组。此外，实验组首次排便时间以及每次排便时间、每周排便次数均优于对照组。治疗后对各组进行的 Wexner 便秘评分以及 PAC-QOL 评分，我们可以看出，实验组分值明显低于对照组。最后对患者的心理状态的评估，实验组的抑郁患者人数较少，且抑郁程度轻，以上结果的差异均有统计学意义。本研究表明，数字化电胃肠音乐治疗仪联合复方聚乙二醇电解质散有利于患者功能性便秘的恢复。但由于本研究样本量较少，且在实验过程中部分老年患者依从性差，故需要今后进行大规模样本量的收集以及严格进行质量控制，从而验证该实验结果。

【参考文献】

[1] 侯秀红，丁岩，夏和霞，等. 补中益气汤辅助治疗盆底功能障碍性疾病的疗效及对患者生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健，2017，32(22)：5524-5526. DOI：10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.22.10.
Hou XH，Ding Y，Xia HX，*et al*. Effect of buzhong yiqi decoction in the treatment of pelvic floor dysfunction and its effect on the quality of life of patients[J]. Maternal Child Health Care China，2017，32(22)：5524-5526. DOI：10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.22.10.

[2] Huang Y，Wang X，Li X，*et al*. Successful fecal bacteria transplantation and nurse management for a patient with intractable functional constipation：a case study[J]. Holistic Nurs Pract，2016，30(2)：116.

[3] 赵静，易静，肖慧荣. 培菲康与伊托必利联用对患者功能性便秘的疗效及其对血清胃肠激素水平的影响[J]. 抗感染药学，2018，15(10)：1825-1828. DOI：10.13493/j.issn.1672-7878.2018.10-063.
Zhao J，Yi J，Xiao HR. Effect of peificon combined with itopril on functional constipation and its effect on serum gastrointestinal hormone levels[J]. Anti-Infection Pharm，2018，15(10)：1825-1828. DOI：10.13493/j.issn.1672-7878.2018.10-063.

[4] 德罗斯曼. 罗马Ⅳ：功能性胃肠病[M]. 第4版. 北京：科学出版社，2016：79-81.
Drossman. ROME Ⅳ：Functional Gastrointestinal Disorders[M]. 4th ed. Beijing：Science Press，2016：79-81.

[5] 李刚，王永兵，赵晓晖，等. 胃肠中频治疗仪辅助乳果糖治疗脑梗死后继发便秘的近期疗效和复发率观察[J]. 临床和实验医学杂志，2018，17(1)：60-63. DOI：10.3969/j.issn.1671-4695.2018.01.019.
Li G，Wang YB，Zhao XH，*et al*. Study on short term curative effect and recurrence rate of treatment with gastrointestinal medium frequency therapeutic apparatus combined with administration of lactulose in treatment of secondary constipation in patients with cerebral infarction[J]. J Clin Experiment Med，2018，17(1)：60-63. DOI：10.3969/j.issn.1671-4695.2018.01.019.

[6] 连松勇，颜小润，林友聪，等. 不同针刺取穴方法治疗功能性便秘[J]. 中医学报，2019，34(5)：1089-1092. DOI：10.16368/j.issn.1674-8999.2019.05.258.
Lian SY，Yan XR，Lin YC，*et al*. Observation on therapeutic effect of different point selection methods for functional constipation[J]. Acta Chin Med，2019，34(5)：1089-1092. DOI：10.16368/j.issn.1674-8999.2019.05.258.

[7] 田宏亮，丁超，马春联，等. 粪菌胶囊治疗慢传输型便秘15例临床疗效分析[J]. 中国实用外科杂志，2016，36(4)：430-432. DOI：10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.04.16.
Tian HL，Ding C，Ma CL，*et al*. Capsulized fecal microbiota transplantation for the treatment of slow transit constipation：a therapy analysis of 15 cases[J]. Chin J Pract Surg，2016，36(4)：430-432. DOI：10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.04.16.

[8] 宋玉磊，林征，柏亚妹. 功能性便秘疗效评估指标的现状与评价[J]. 中国实用内科杂志，2016，36(9)：813-816. DOI：10.7504/nk2016080704.
Song YL，Lin Z，Bai YM. Research progress of efficacy evaluation indicators of functional constipation patients[J]. Chin J Pract Intern Med，2016，36(9)：813-816. DOI：10.7504/nk2016-080704.

[9] 曾晓蓓，敖天，赵希忠，等. 情志护理联合生物反馈治疗功能型便秘的临床观察[J]. 结直肠肛门外科，2015，21(6)：433-435.
Zeng XP，Ao T，Zhao XZ，*et al*. Effectiveness of emotion regulation intervention with biofeedback therapy in patients with functional constipation[J]. J Colorect Anal Surg，2015，21(6)：433-435.

[10] 金可吟，葛丽雅，叶灵超，等. 耳穴贴压联合中药贴敷神阙穴治疗老年人功能性便秘临床研究[J]. 新中医，2019，51(5)：274-277. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.083.
Jin KY，Ge LY，Ye LC，*et al*. Clinical study on auricular point sticking therapy combined with point application with Chinese Herbal Medicine at Shenque acupoint for functional constipation in the senile[J]. J New Chin Med，2019，51(5)：274-277. DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.083.

[11] 付微，刘飞，乔陆明，等. 音乐疗法的进展及在医学各领域中的应用[J]. 牡丹江医学院学报，2017，38(3)：130-133. DOI：10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2017.03.048.
Fu W，Liu F，Qiao LM，*et al*. Advances in music therapy and its application in various fields of medicine[J]. J Mudanjiang Med Univ，2017，38(3)：130-133. DOI：10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2017.03.048.

[12] 杨屹，张金培，李华，等. 结直肠术后患者结肠镜检查前的肠道准备方法探讨[J]. 中国内镜杂志，2019，25(1)：12-17. DOI：10.3969/j.issn.1007-1989.2019.01.008.
Yang Y，Zhang JP，Li H，*et al*. Clinical study on the preparation method of enteroscopy after colorectal surgery[J]. China J Endoscopy，2019，25(1)：12-17. DOI：10.3969/j.issn.1007-1989.2019.01.008.

（编辑：吕青远）

·临床研究·

微创钻孔引流术和小骨窗颅内血肿清除术对高血压性基底节区中等量脑出血的疗效和预后比较

付光辉[1*],刘全[2],覃军[2],潘淳[1],覃旺友[1],黎洪凯[1],梁湛[1]
([1]广西省象州县人民医院神经外科,象州 545899;[2]广西省柳州市工人医院神经外科,柳州 545005)

【摘 要】 **目的** 对比微创钻孔引流术和小骨窗颅内血肿清除术对高血压性基底节区中等量脑出血的疗效和预后。**方法** 选取2016年5月至2018年5月广西省象州县人民医院神经外科收治的84例高血压基底节区中等量脑出血患者作为研究对象,按随机数表法分为微创钻孔引流术(研究组)和小骨窗颅内血肿清除术(对照组),每组各42例。比较2组患者的手术时间、术中出血量、血肿清除率、术后并发症和再出血情况;记录术后3周时患者格拉斯哥预后评分(GOS)和格拉斯哥昏迷评分(GCS),以及术后3个月时日常生活能力(ADL)评级和病死率。采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。根据数据类型,组间比较采用t检验或卡方检验。**结果** 与对照组比较,研究组患者手术时间和术中出血量显著减少,肺部感染、消化道出血发生率显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但2组血肿清除率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,研究组患者术后3周时的GOS[(3.4±0.6)和(3.1±0.9)分,$P=0.347$]和GCS[(11.6±1.3)和(11.2±1.7)分,$P=0.539$]评分比较,差异均无统计学意义。术后3个月内,对照组和研究组患者病死率[4.76%(2/42)和2.38%(1/42),$P=0.557$]、术后3个月时ADL优良率[78.57%(33/42)和88.09%(37/42),$P=0.242$]比较差异均无统计学意义。**结论** 小骨窗颅内血肿清除术和微创钻孔引流术治疗对高血压基底节区中等量脑出血均有较好的疗效,能有效清除血肿,而微创钻孔引流术手术时间更短,并发症更少,应用价值更优。

【关键词】 高血压脑出血;小骨窗;颅内血肿清除术;钻孔引流术;预后
【中图分类号】 R651.1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.098

Comparison of efficacy and prognosis of minimally invasive drilling drainage and small bone window cranial hematoma clearance in treatment of moderate cerebral hemorrhage in hypertensive basal ganglia

FU Guang-Hui[1*], LIU Quan[2], QIN Jun[2], PAN Chun[1], QIN Wang-You[1], LI Hong-Kai[1], LIANG Zhan[1]
([1]Department of Neurosurgery, Xiangzhou People's Hospital of Guangxi Province, Xiangzhou 545899, China; [2]Department of Neurosurgery, Liuzhou Workers Hospital of Guangxi Province, Liuzhou 545005, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the efficacy and prognosis of minimally invasive drilling drainage (MIDD) and small bone window cranial hematoma clearance (SBWCHC) in patients with moderate cerebral hemorrhage in hypertensive basal ganglia. **Methods** From May 2016 to May 2018, 84 patients with moderate intracerebral hemorrhage in hypertensive basal ganglia were selected, who were treated in the Department of Neurosurgery of Xiangzhou People's Hospital of Guangxi Province. The patients were randomized into the MIDD (study) group and the SBWCHC (control) group, with 42 in each group. The two groups were compared statistically in the operation time, intraoperative bleeding volume, hematoma clearance rate, postoperative complications, and rebleeding. Glasgow outcome score (GOS) and Glasgow coma score (GCS) at 3 weeks, activity of daily life (ADL) rating and mortality at 3 months were recorded. SPSS statistics 22.0 was used to analyze the data, and depending on data type, t test or Chi square test was used for the comparison between groups. **Results** Compared with control group, the operation time, amount of bleeding, incidence of pulmonary infection and gastrointestinal bleeding in the study group were significantly reduced ($P<0.05$). But no significant difference was observed between the two groups in the clearance rate of hematoma ($P>0.05$), GOS [(3.4±0.6) *vs* (3.1±0.9), $P=0.347$], and GCS [(11.6±1.3) *vs* (11.2±1.7), $P=0.539$] at 3 weeks, and fatality rate [4.76%(2/42) *vs* 2.38%(1/42), $P=0.557$] and

收稿日期:2019-07-19;**接受日期**:2019-09-05
基金项目:广西壮族自治区卫生厅科技研究计划课题(Z2016064)
通信作者:付光辉,E-mail:ffan7735@126.com

ADL excellence rate [78.57%(33/42) *vs* 88.09%(37/42), $P=0.242$] at 3 months. **Conclusion** Small bone window cranial hematoma clearance and minimally invasive drilling drainage are both effective in moderate cerebral hemorrhage in hypertensive basal ganglia and are able to effectively remove hematoma, but drilling drainage requires relatively shorter operation time and results in fewer complications, whose application is preferred.

【Key words】 hypertensive intracerebral hemorrhage; small bone window; intracranial hematoma clearance; borehole drainage; prognosis

This work was supported by Projects of Science and Technology Research of Department of Health of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Z2016064).

Corresponding author: *FU Guang-Hui*, *E-mail*: *ffan7735@126.com*

脑出血是神经系统的常见疾病,而高血压脑出血是因高血压而诱导的突发性脑实质性出血,其中又以基底节区脑出血最为常见[1]。高血压脑出血患者以中老年人群居多,其中>60岁的老年患者比例达到40%[2]。高血压脑出血具有发病及进展均迅速的特点,若不及时进行治疗,颅内血肿将不断积累,颅内压持续升高,如此将压迫周围脑组织,引发严重的脑损伤,造成较高的致死率和致残率[3]。因此高血压基底节区脑出血患者治疗的首要目标是应及时清除血肿,降低颅内压,避免继发性脑损伤。对于少量的脑出血患者可采用药物保守治疗,而对于>30 ml的较大出血量患者则需要采用手术治疗[4]。目前临床对于高血压脑出血的手术术式选择更倾向于微侵袭手术,主要包括小骨窗颅内血肿清除术和微创钻孔引流术。有学者[5]发现脑出血的手术术式与患者的疗效和预后具有密切关系。本次研究选取广西省象州县人民医院84例高血压基底节区中等量脑出血患者作为研究对象,将其分为2组分别采用小骨窗颅内血肿清除术和微创钻孔引流术进行治疗,比较两种术式对患者的疗效和预后的影响,为临床治疗提供依据,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年5月至2018年5月我院神经外科收治的84例高血压基底节区中等量脑出血患者作为研究对象,采用随机数表法分为研究组和对照组,每组42例。纳入标准:(1)符合高血压脑出血的相关诊断标准[6],并经磁共振成像或电子计算机断层扫描等影像学检查证实为基底节区出血;(2)年龄≤70岁;(3)首次发病;(4)根据多田公式计算的出血量为30~60 ml,且未破入脑室。排除标准:(1)合并有神经外科手术禁忌证;(2)存在脑疝、脑部恶性肿瘤等疾病;(3)合并有严重躯体性疾病和凝血功能障碍。所有患者或家属均签署知情同意书。对照组患者男性25例,女性17例,年龄43~68(58.4±5.7)岁,发病时间2.5~12.5(6.8±1.5)h,出血量(48.4±6.3)ml。研究组患者男性26例,女性16例,年龄45~69(58.6±5.8)岁,发病时间2.7~12.8(6.9±1.6)h,出血量(48.7±6.5)ml。2组患者性别比例、年龄、发病时间及出血量等资料经比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

研究组患者采用微创钻孔引流术进行治疗。在头颅CT的引导下,寻找颅内血肿最大处的对应层面,避开重要的血管和功能区,对相应的头皮穿刺点进行准确定位并确定穿刺方向。局部浸润麻醉后,切口约3 mm,采用YL-1型粉碎针(北京万特福科技责任有限公司)经标定的穿刺点进行颅骨穿透,将带有引流管的针芯推入患者的血肿边缘区,固定引流管,然后采用10 ml注射器进行缓慢抽吸血肿,首次抽吸的血肿量不宜超过50%。接着注入适当的生理盐水和尿激酶以溶解不易抽吸的血肿,关闭引流管4 h(2~4 h)进行开放引流。留置引流管,并根据CT定时复查血肿的残留情况,每日注入尿激酶和生理盐水进行溶解残留血肿1~2次,完成注射后均夹闭引流管2~3 h后再开放引流。根据CT复查决定何时拔除引流管,正常在3~5 d即可基本清除血肿。术后均常规给予降颅压、抗感染、神经营养及纠正水电解质紊乱等处理措施。

对照组患者则采用小骨窗颅内血肿清除术进行治疗。行气管插管全身麻醉,患者取头偏向健侧的仰卧位。在头颅CT引导下,在血肿最大、最表浅处的头皮处作一直切口,长度以4~5 cm为宜,依次切开头皮和颞肌,充分暴露颅骨。采用乳突撑开器撑开患者的切口,在钻孔后,使用铣刀将骨窗扩大至直径2.5~3.0 cm,并将硬脑膜以十字型切开。根据CT定位结果,先使用脑穿刺针抽吸血肿,然后小心切开皮质并分离脑实质直达血肿腔,吸除血肿和血凝块,对于活动性出血点/渗血点可采用电凝止血/海绵压迫止血处理,确认无出血点后即可放置引流

管,并关闭缝合切口。视 CT 复查情况拔除引流管。术后处理措施与研究组相同。

1.3 观察指标

比较 2 组患者手术时间、术中出血量、血肿清除率等手术一般情况。术后进行随访,记录 2 组患者术后并发症和再出血情况。记录 2 组患者术后 3 周时格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale,GOS)和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS),以及 3 个月时的病死率和日常生活能力(activity of daily life,ADL)评级情况。其中 GOS 分值范围 1~5 分,分数越高表示患者预后越好;GCS 分值范围 1~15 分,分数越高表示患者意识状态越好;ADL 分为Ⅰ~Ⅴ级,等级越高表示能力越差,其中Ⅰ~Ⅲ级为优良。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者手术情况比较

对照组手术时间、术中出血量和血肿清除率依次为(108.5±10.3)min、(66.4±5.9)ml 和(92.8±4.7)%,研究组依次为(74.7±6.7)min、(44.2±4.7)ml 和(91.2±4.2)%。2 组患者手术时间($t=8.356$,$P=0.011$)、术中出血量($t=6.837$,$P=0.024$)比较差异有统计学意义,但 2 组血肿清除率比较差异无统计学意义($t=0.864$,$P=0.359$)。

2.2 2 组患者术后并发症及再出血情况比较

与对照组比较,研究组患者肺部感染、消化道出血的发生率显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但 2 组应激性溃疡、肾衰竭和再出血的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

2.3 2 组患者近期和远期预后比较

与对照组比较,研究组患者术后 3 周时的 GOS[(3.4±0.6)和(3.1±0.9)分,$P=0.347$]和 GCS 评分[(11.6±1.3)和(11.2±1.7)分,$P=0.539$]比较,差异均无统计学意义。术后 3 个月内,对照组患者病死率 4.76%(2/42),研究组病死率 2.38%(1/42),2 组病死率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.346$,$P=0.557$)。对照组患者术后 3 个月 ADL Ⅰ~Ⅴ级分别有 14、10、9、6、3 例,优良率 78.57%(33/42);研究组依次有 15、12、10、2、2 例,优良率 88.09%(37/42),2 组 ADL 优良率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.371$,$P=0.242$)。

3 讨 论

高血压脑出血是临床上的常见病与多发病,且其发病率随着我国人口老龄化的加剧逐渐升高。其中基底节区是脑出血的多发位置。数据统计[7],基底节区脑出血在脑出血所有类型中的比例达到 60%。高血压性脑出血由于颅内血肿的占位效应,使得颅内压持续升高,发生脑组织水肿,且还能造成继发性脑缺血,进一步加大周围脑组织压迫受损的范围,加重脑水肿,形成恶性循环。这也正是高血压性脑出血患者致残率和致死率较高的主要原因[8]。因此,及时有效清除血肿,打破恶性循环,避免病情恶化造成神经功能的不可逆损伤,对于降低高血压脑出血患者的致死致残率具有重要意义[9]。

高血压脑出血的治疗方式主要包括药物保守治疗和外科手术治疗两种,其中药物保守治疗仅适用于出血量<30 ml 的基底节区脑出血患者。传统的大骨瓣开颅血肿清除术虽然视野清晰,能彻底清除血肿、及时降低颅内压,但手术创伤大,失血量多,患者术后恢复时间长,并发症多,已逐渐被微侵袭的手术方式替代[10]。小骨窗颅内血肿清除术和微创钻孔引流术是目前应用较为广泛的微侵袭手术术式。其中小骨窗颅内血肿清除术也能在视野直视下进行操作,加上显微镜的协助能相对完全地清除血肿,并彻底性消除出血点;且与传统开颅手术相比,手术切口和骨窗面积小,脑组织暴露的范围也小,因此能显著减少手术创伤。但小骨窗颅内血肿清除术需要采用气管插管进行全身麻醉,还要分离脑实质,手术的技

表 1 2 组患者术后并发症及再出血情况比较

Table 1 Comparison of postoperative complications and rebleeding between two groups [$n=42$, n(%)]

Group	Pulmonary infection	Gastrointestinal hemorrhage	Stress ulcer	Renal failure	Rebleeding
Control	10(23.81)	9(21.42)	8(19.05)	4(9.52)	5(11.90)
Study	3(7.14)	2(4.76)	7(16.67)	3(7.14)	4(9.52)
χ^2	6.304	5.439	1.064	1.675	1.247
P value	0.041	0.035	0.551	0.326	0.361

术难度比较高,手术操作时间长,因此对于脑组织存在潜在危险[11]。微创钻孔引流术无需开颅,仅需在局麻下进行准确定位穿刺点,将穿刺针刺入血肿腔内进行抽吸引流部分液态血肿,及时解除占位效应;对于剩余的血肿,术后采用多次注射尿激酶等纤溶药物进行溶解引流,逐步清除残余血肿,降低颅内压。微创钻孔引流术不用牵拉脑组织,也不用开颅,手术时间短,因此手术损伤更小[12]。

本研究对小骨窗颅内血肿清除术和微创钻孔引流术两种术式治疗中等出血量的高血压基底节区脑出血患者的疗效和预后进行分析比较,结果显示,研究组手术时间和术中出血量显著低于对照组($P<0.05$),在拔管时2组患者的血肿清除率均达到了90%以上,差异不显著,与既往文献[13]报道一致。在预后方面,2组患者术后再出血率、3周时的GOS和GCS评分和术后3个月内病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,研究组患者术后3个月时ADL优良率为88.09%,略高于对照组的78.57%,差异亦不明显($P>0.05$)。但是研究组术后肺部感染、消化道出血发生率显著低于对照组($P<0.05$),与唐忠等[14]的研究一致,表明两种术式治疗中等出血量的高血压基底节区脑出血,均能有效清除血肿,患者远近期疗效相当,但是微创钻孔引流术手术时间短,创伤小,肺部感染、消化道出血等并发症少于小骨窗血肿清除术。分析可能是由于小骨窗血肿清除术属于开颅术式,密闭性差,因此存在一定的感染几率;且还需要气管插管进行全身麻醉,在拔管过程中可能出现误吸,增加了肺部感染的可能。另外,小骨窗血肿清除术需要对脑实质进行分离,对于术者的技术要求较高,在牵拉过程中可能会损伤脑组织,从而损伤神经细胞,加重术后应激反应,造成术后预后不良,从而增加消化道出血的发生概率[15]。而微创钻孔引流术无需开颅操作即能清除血肿,操作更简便,耗时短、创伤小、密闭性佳,能够有效避免术后感染等开颅手术相关并发症。且微创钻孔引流时,通过尿激酶溶解和抽吸引流,无需分离牵拉脑实质,能更好的清除脑组织深部的血肿,解除占位效应,故而手术带来的脑周围血管神经损伤和应激反应更小。

综上,小骨窗颅内血肿清除术和钻孔引流术治疗对高血压基底节区中等量脑出血均有较好的疗效,能有效清除血肿,而钻孔引流术相对手术时间较短,创伤较小,并发症少,应用价值更优。但本次研究纳入样本量有限,我们需要继续收集样本进行进一步证实探讨。

【参考文献】

[1] 王为文, 张伟, 闫忠军. 小骨窗微创手术治疗急性基底节区高血压脑出血疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(12): 1226-1229. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.12.05.
Wang WW, Zhang W, Yan ZJ. Clinical analysis of minimally invasive surgery with small bone window in the treatment of acute basal ganglia hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Mil Med, 2017, 45(12): 1226-1229. DOI: 10.16680 j.1671 3826.2017.12.05.

[2] 刘琨. 高血压脑出血手术治疗疗效分析及评价50例[J]. 中国社区医师, 2019, 35(2): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.02.023.
Liu K. Analysis and evaluation of surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage in 50 cases[J]. Chin Community Doct, 2019, 35(2): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.02.023.

[3] 梁正业. 微创穿刺血肿引流术与小骨窗血肿清除术治疗高血压脑出血的临床疗效研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(2): 25-26. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.02.011.
Liang ZY. Clinical efficacy of minimally invasive puncturing hematoma drainage and small bone window hematoma removal in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. China Mod Drug Appl, 2019, 13(2): 25-26. DOI: 10-14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.02.011.

[4] 刘万荣, 魏忠, 方有利, 等. 传统骨瓣开颅血肿清除术与小骨窗入路血肿清除术治疗基底节区高血压脑出血的临床疗效对比观察[J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1844-1846. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.024.
Liu WR, Wei Z, Fang YL, *et al*. Comparative observation on the clinical efficacy of traditional craniotomy and small bone window approach in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage in basal ganglia[J]. Anhui Med Pharm J, 2017, 21(10): 1844-1846. DOI: 10.3969/j.issn.1009/64692017.10.024.

[5] 孙青, 刘永春, 尤万春, 等. 经外侧裂-岛叶入路手术治疗高血压性基底节区出血的疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(1): 21-23. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2019.01.004.
Sun Q, Liu YC, You WC, *et al*. Analysis of the curative effect of lateral fissure-insular approach in the treatment of hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2019, 24(1): 21-23. DOI: 10.13798/j.issn.1009/153X.2019.01.004.

[6] 杨少峰, 王宝华, 王中. CT定位下微创小骨窗血肿清除术治疗老年高血压基底节区脑出血短期疗效观察[J]. 河北医学, 2016, 22(12): 2034-2036. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.12.040.
Yang SF, Wang BH, Wang Z. Short-term efficacy of minimally invasive small bone window hematomas clearance under CT localization in the treatment of hypertensive basal ganglia intracerebral

hemorrhage in the elderly[J]. Hebei Med J, 2016, 22(12): 2034-2036. DOI: 10.3969j.issn.10066233.2016.040.

[7] 崔永华, 夏咏本, 朱晓文, 等. 小骨窗开颅经侧裂下Rolandic点-岛叶入路与颞叶皮层入路治疗高血压性基底节区后部脑出血的对照研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(5): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.016.
Cui YH, Xia YB, Zhu XW, *et al*. A controlled study on the treatment of posterior cerebral hemorrhage in the basal ganglia of hypertension by Rolandic point-insular approach and temporal cortex approach[J]. Chongqing Med J, 2019, 48(5): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.

[8] 田仁富, 向春晖. 经侧裂显微手术与小骨窗开颅手术治疗高血压脑出血临床疗效和安全性对比[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.01.019.
Tian RF, Xiang CH. Comparison of clinical efficacy and safety between lateral fissure microsurgery and small bone window craniotomy in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Chin J Clin, 2019, 47(1): 58-60. DOI: 10.3969j.issn.20958552.2019.01.019.

[9] 石浩, 林力, 樊启涛, 等. 小骨窗侧裂入路显微手术治疗高血压性基底节区出血的临床体会[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 22(11): 715-716. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2016.11.024.
Shi H, Lin L, Fan QT, *et al*. Clinical experience of microsurgery with small bone window approach in the treatment of hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2016, 22(11): 715-716. DOI: 10.13798/j.issn.1009/153X.2016.11.024.

[10] 刘彬. 小骨窗与大骨瓣开颅血肿清除术治疗高血压脑出血的临床疗效对比[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 98-103. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.017.
Liu B. Comparison of clinical efficacy of small bone window and large bone flap craniotomy in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Pathol, 2019, 39(1): 98-103. DOI: 10.3978 j.issn.2095 6959.2019.01.017.

[11] 何晓云. 大骨瓣开颅血肿清除术、小骨窗显微血肿清除术和钻孔血肿抽吸引流术治疗高血压脑出血临床疗效对比观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(16): 1612-1614. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.16.021.
He XY. Comparative observation on the clinical efficacy of large bone flap craniotomy, small bone window microhematomas removal and drilling hematomas drainage and drainage in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(16): 1612-1614. DOI: 10.3969j.issn.16714695.2016.16.021.

[12] 姚瀚勋, 夏学巍, 肖晶, 等. 导航辅助神经内镜硬通道技术治疗基底节区高血压脑出血患者的临床疗效[J]. 重庆医学, 2018, 23(8): 1055-1057. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.014.
Yao HX, Xia XW, Xiao J, *et al*. Clinical effect of navigation assisted neuroendoscopic hard channel technique in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage in the basement[J]. Chongqing Med J, 2018, 23(8): 1055-1057. DOI: 10.3969/j.issn.16718.2018.014.

[13] 周文, 董美华, 孙西周, 等. 小骨窗开颅经外侧裂显微血肿清除术治疗中等量基底节区脑出血的预后分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(19): 33-35. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.19.019.
Zhou W, Dong MH, Sun XZ, *et al*. Prognostic analysis of moderate basal ganglia intracerebral hemorrhage treated by small bone window craniotomy through lateral fissure microhematomas[J]. Chin J Pract Neuropathy, 2016, 19(19): 33-35. DOI: 10.3969 j.issn.1673 5110.2016.19.019.

[14] 唐忠, 陈启富, 廖广生, 等. 微创穿刺血肿引流术与小骨窗血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效及术后再出血的影响因素[J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3128-3130. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.19.011.
Tang Z, Chen QF, Liao GS, *et al*. The curative effect of minimally invasive puncture and drainage of hematomas and clearance of small bone window hematomas in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and the influencing factors of postoperative rebleeding[J]. Hainan Med J, 2017, 28(19): 3128-3130. DOI: 10.3969j.issn.1003 6350.2017.011.

[15] 张福成. 小骨窗颅内血肿清除术与钻孔引流术治疗基底节区中等量脑出血的疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 1041-1042. DOI: 10.11655/zgywylc2016.07.050.
Zhang FC. Clinical analysis of small bone window intracranial hematomas removal and drilling drainage in the treatment of moderate cerebral hemorrhage in basal ganglia[J]. Chin Med Clin, 2016, 16(7): 1041-1042. DOI: 10.11655Zgywylc2016.07.050.

(编辑: 张美)

·临床研究·

老年住院患者衰弱和抑郁的相关性

刘硕,朱鸣雷,刘晓红*
(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院老年医学科,北京 100730)

【摘 要】 **目的** 分析老年科住院患者衰弱与抑郁的相关性,并对不同衰弱评估量表和抑郁筛查量表作出评价,以便更好地管理衰弱老年患者。**方法** 回顾性分析2017年至2018年入住北京协和医院老年科病房≥65岁的连续老年患者。采用Fried表型和Frail量表进行衰弱评估,从老年综合征角度采用Zung氏抑郁自评量表(SDS)和老年抑郁量表(GDS-15)评估抑郁。采用SPSS 22.0软件进行数据分析。**结果** 438例老年住院患者中,Fried表型和Frail量表评估的衰弱检出率分别为25.8%和25.6%。采用SDS和GDS-15进行抑郁评估,检出率分别为30.1%和41.6%。选用SDS和Fried表型,抑郁患者中衰弱、衰弱前期者分别占49.2%、40.9%。控制混杂因素后,衰弱、衰弱前期患者抑郁风险均高于无衰弱者,*OR*值分别为13.833(95%*CI* 6.962~27.487)和4.272(95%*CI* 2.209~8.260)。**结论** 老年住院患者中衰弱和抑郁的检出率均较高。自评式Frail量表与Fried表型进行衰弱评估有较好的一致性。衰弱与抑郁存在明确正相关性,抑郁患者中衰弱的检出率明显升高,衰弱患者并存抑郁的风险也显著性升高,对于老年住院患者建议常规筛查评估衰弱和抑郁,在干预时采取全人综合管理。

【关键词】 老年人;住院患者;衰弱;抑郁
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.099

Correlation between frailty and depression in the elderly hospitalized patients

LIU Shuo, ZHU Ming-Lei, LIU Xiao-Hong*
(Department of Geriatrics, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the correlation between frailty and depression in the elderly inpatients and to evaluate different screening scales for frailty and depression for better management of the elderly patients with frailty. **Methods** A retrospective analysis was performed of the inpatients(≥65years) who were consecutively admitted to the Department of Geriatrics of Peking Union Medical College Hospital between 2017 and 2018. Frailty was assessed using the Fried phenotype and Frail scale, and depression using Self-Rating Depression Scale(SDS) and Short Form Geriatric Depression Scale(GDS-15). SPSS statistics 22.0 was used to analyze the data. **Results** Of 438 hospitalized patients, frailty was identified in 25.8% on Fried phenotype and 25.6% on Frail scale; and depression in 30.1% on SDS and 41.6% on GDS-15. On SDS and Fried phenotype, 49.2% of the patients with frailty and 40.9% with pre-frailty were depressed. After controlling for confounding factors, the risk of depression in those with frailty (*OR*=13.833, 95%*CI* 6.962~27.487) and those with pre-frailty (*OR*=4.272, 95%*CI* 2.209-8.260) was higher than that in those without frailty. **Conclusion** The detection rates of frailty and depression were high in the elderly inpatients. The self-assessed Frail scale has good consistence with Fried phenotype. There is a clear positive correlation between frailty and depression, an obvious increase in the detention rate of frailty coexisting with an obvious increase in risk of depression. For the elderly patients, it is advisable to provide routine evaluation of frailty and depression and to adopt a holistic approach to their management and intervention.

【**Key words**】 aged; hospitalized patients; frailty; depression
This work was supported by CAMS Medical and Health Science and Technology Innovation Project(2018-I2M-1-002).
Corresponding author: *LIU Xiao-Hong*, *E-mail*: *xhliu41@medmail.com.cn*

据2018年中国国民经济和社会发展统计公报,我国≥65岁人口达1.67亿[1]。老年医学特别关注介于健壮与失能之间的衰弱状态。衰弱是指老年人生理储备减少、易损性增加,不能对抗内外应激源,

收稿日期:2019-07-23;**接受日期**:2019-11-03
基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2018-I2M-1-002)
通信作者:刘晓红,E-mail:xhliu41@medmail.com.cn

出现多系统紊乱的老年综合征。衰弱老人中60%住过院,39%日常生活活动能力下降;跌倒、失能、入住护理机构和死亡的风险增加1.2~2.5倍[2]。干预衰弱发生发展中的可逆因素,才能减少不良事件的发生。抑郁作为另一老年综合征、衰弱的可逆因素,往往被忽视。而中国社区老人抑郁患病率高,约18.9%~26.7%[3]。国外研究已证实了衰弱和抑郁的正相关性,国内针对老年衰弱和抑郁的相关性报告只有2篇,分别局限于门诊及社区老人。本研究选择合并问题更加复杂的老年住院患者作为研究对象,同时扩大样本量,从横断面探讨衰弱和抑郁的关系,并应用不同衰弱及抑郁评估量表进行分析,以便更加有效地管理老年衰弱和抑郁。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2017年1月1日至2018年12月31日在北京协和医院老年科住院患者1 065例。排除了<65岁及急性心力衰竭、急性脑卒中、急性心肌梗死、重症肺炎等危重症和急性期疾病以及严重认知障碍者627例,最终入组438例。临床研究符合赫尔辛基宣言原则。研究对象均签署知情同意书,住院期间由专科医师进行老年综合评估,录入"和年老年管理"数据库。

1.2 衰弱评估

采用2种躯体衰弱评估量表。(1)Fried表型[4]。1个项目计1分。0分为无衰弱,1~2分为衰弱前期,≥3分为衰弱。(2)Frail量表[5]。1个项目计1分,0分为无衰弱,1~2分为衰弱前期,≥3分为衰弱。

1.3 抑郁评估

采用2种抑郁症状筛查量表。(1)Zung氏抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS),≤50分为无抑郁,50~59分为轻度抑郁,60~69分为中度抑郁,≥70分为重度抑郁。(2)简版老年抑郁量表(short form geriatric depression scale,GDS-15),0~4分为无抑郁,5~8分为轻度抑郁,9~11分为中度抑郁,12~15分为重度抑郁。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。定性资料采用例数(百分率)描述。有抑郁和无抑郁组的一般资料对比采用χ^2检验;衰弱程度与抑郁的相关性检验采用Spearman系数;回归分析进一步探讨衰弱和抑郁的关系。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

438例老年住院患者,女性248例(56.7%),男性190例(43.3%)。年龄65~92[75(68,79)]岁;65~74岁212例(48.4%);75~84岁184例(42.0%);≥85岁32例(9.6%)。已婚318例(72.6%),未婚、离异或丧偶120例(27.4%)。小学及以下学历96例(21.9%);中学学历182例(41.5%);大专及以上学历160例(36.5%)。吸烟史154例(38.3%)、饮酒史76例(17.3%)。最常见合并疾病为:高血压(65.8%)、骨质疏松(37.9%)、2型糖尿病(37.4%)、冠心病(33.3%)、陈旧性脑梗死(26.0%)、肿瘤(22.0%)、慢性阻塞性肺疾病(10.5%)。

2.2 衰弱评估

2.2.1 Fried表型 衰弱者113例(25.8%)[女性69.9%,年龄77(71,81)岁];衰弱前期176例(40.2%)[女性51.1%,年龄76(68,80)岁]。

2.2.2 Frail量表 衰弱者112例(25.6%)[女性68.8%,年龄77(72,81)岁];衰弱前期184例(42.0%)[女性54.3%,年龄74(67,80)岁]。

2.2.3 Fried表型与Frail量表比较 结果显示,*Kappa*为0.606(95%*CI* 0.545~0.666;$P<0.001$),提示2种方法对于衰弱评估具有较强的一致性(表1)。

表1 Fried表型与Frail量表一致性检验

Table 1 Consistency between Fried phenotype and Frail scale

[*n*(%)]

Fried phenotype	Frail scale		
	Frailty	Pre-frailty	Robust
Frailty	87(19.9)	26(5.9)	0(0.0)
Pre-frailty	24(5.5)	124(28.3)	28(6.4)
Robust	1(0.2)	34(7.8)	114(26.0)

2.3 抑郁评估

2.3.1 SDS 抑郁132例(30.1%)[女性64.4%,年龄75(68,79)岁],轻度抑郁75例(17.1%),中度抑郁39例(8.9%),重度抑郁18例(4.1%)。对比有无抑郁2组患者的一般资料,婚姻、文化、糖尿病及骨质疏松与抑郁可能存在一定的相关性(表2)。

2.3.2 GDS-15 抑郁182例(41.6%)[女性62.6%,年龄75(68,79)岁],轻度抑郁108例(24.7%),中度抑郁34例(7.8%),重度抑郁40例(9.1%)。对比有无抑郁两组的基线资料,文化程度、高血压和骨质疏松和抑郁相关(表2)。

表2 SDS和GDS-15评估抑郁与无抑郁老年住院患者

Table 2 Demographic data of depressed and non-depressed patients according to SDS and GDS-15 [n=438, n(%)]

Item	SDS				GDS-15			
	Depressed patients	Non-depressed patients	χ^2	P value	Depressed patients	Non-depressed patients	χ^2	P value
Age			0.682	0.711			0.235	0.889
65-74 years	60(13.7)	156(35.6)			90(20.5)	122(27.9)		
75-84 years	56(12.8)	128(29.2)			74(16.9)	110(25.1)		
≥85 years	14(3.2)	28(6.4)			18(4.1)	24(5.5)		
Gender			2.327	0.127			3.066	0.080
Female	82(18.7)	166(37.9)			112(25.6)	136(31.1)		
Male	50(11.4)	140(32.0)			70(16.0)	120(27.3)		
Marriage			7.637	0.006			3.129	0.077
Married	84(19.2)	234(53.4)			124(28.3)	194(44.3)		
Single, divorced or widowed	48(11.0)	72(16.4)			58(13.2)	62(14.2)		
Education			26.771	0.000			17.588	0.000
Below primary school	44(10.0)	52(11.9)			44(10.0)	52(11.9)		
Primary school	60(13.7)	122(27.9)			92(21.0)	90(20.5)		
Above primary school	26(6.0)	134(30.6)			46(10.5)	114(26.0)		
Smoking	42(9.6)	112(25.6)	0.925	0.336	58(14.4)	96(23.9)	1.480	0.224
Alcohol drinking	26(6.0)	50(11.4)	0.002	0.969	30(6.8)	46(10.5)	0.164	0.686
Chronic disease								
Hypertension	90(20.5)	198(45.2)	0.495	0.482	134(30.6)	154(35.2)	8.571	0.003
Diabetes	42(9.6)	124(28.3)	9.827	0.002	78(17.8)	88(20.1)	3.252	0.071
Osteoporosis	42(9.6)	122(27.9)	8.953	0.003	58(13.2)	106(24.2)	4.132	0.042
Coronary heart disease	44(10.0)	102(23.3)	1.573	0.210	68(15.5)	78(17.8)	2.275	0.131
Cerebral infarction	32(7.3)	82(18.7)	2.546	0.111	54(12.3)	60(13.7)	2.146	0.143
Tumor	28(6.4)	68(15.5)	1.339	0.247	34(7.8)	62(14.2)	1.906	0.167
Chronic obstructive pulmonary disease	10(2.3)	36(8.2)	3.507	0.061	20(4.6)	26(5.9)	0.078	0.779

SDS: self-rating depression scale; GDS-15: short form geriatric depression scale.

2.3.3 SDS与GDS-15比较 *Kappa*为0.253(95%*CI* 0.179~0.323;P<0.001),2种方法对于抑郁的评估没有明显一致性(表3)。

表3 SDS与GDS-15一致性检验

Table 3 Consistency between SDS and GDS-15 [n(%)]

GDS-15	SDS			
	No depression	Mild depression	Moderate depression	Severe depression
No depression	222(50.7)	18(4.1)	12(2.7)	4(0.9)
Mild depression	59(13.4)	36(8.2)	6(1.4)	7(1.6)
Moderate depression	5(1.1)	12(2.7)	16(3.7)	1(0.2)
Severe depression	20(4.6)	9(2.1)	5(1.1)	6(1.4)

SDS: self-rating depression scale; GDS-15: short form geriatric depression scale.

2.4 衰弱和抑郁的相关性

Fried表型作为应用广泛的衰弱评估量表,能够充分反映老年人躯体衰弱情况。SDS和GDS-15均为国外研究中常用的自评抑郁量表,具有较好的敏感性和特异性,但GDS-15在国内尚未推广使用,信效度研究不多。因此衰弱和抑郁的相关性分析采用Fried表型所评估的衰弱和SDS所评估的抑郁进行讨论。

2.4.1 衰弱和抑郁的关系 衰弱、衰弱前期以及无衰弱患者在抑郁组中分别占49.2%、40.9%、9.8%,无抑郁组中分别占15.7%、39.9%、44.4%。衰弱程度与抑郁的*Spearman*相关系数r为0.352(P<0.001)。衰弱指标与抑郁也存在一定相关性(表4)。

表4 老年住院患者合并抑郁与衰弱指标的相关性

Table 4 Correlation between depression and Fried components in elderly patients [n(%)]

Fried component	Depressed patients (n=132)	Non-depressed patients (n=306)	χ^2	P value
Slowness			20.944	0.000
Yes	72(16.4)	96(21.9)		
No	60(13.7)	210(47.9)		
Low physical activity			36.698	0.000
Yes	61(13.9)	56(12.8)		
No	71(16.2)	250(57.1)		
Weight loss			47.357	0.000
Yes	69(15.8)	60(13.7)		
No	63(14.4)	246(56.2)		
Weakness			51.090	0.000
Yes	76(17.4)	69(15.8)		
No	56(12.8)	237(54.1)		
Exhaustion			47.840	0.000
Yes	60(13.7)	45(10.3)		
No	72(16.4)	261(59.6)		

2.4.2 抑郁的logistic分析 校正婚姻、文化程度、糖尿病、骨质疏松后，结果显示衰弱和衰弱前期的老年住院患者，抑郁风险均增加，*OR*值分别为13.833（95%*CI* 6.962～27.487）、4.272（95%*CI* 2.209～8.260）。衰弱指标中疲惫、体质量下降、躯体活动量下降与抑郁也呈正相关（表5，6）。

3 讨 论

衰弱是多种可能相关或互不相关的因素造成的总结局，包括躯体功能、认知和社会3个维度。与躯体功能相关的衰弱是核心症候群。Fried表型就是从这一层面界定衰弱，被广泛应用。2012年营养与老化国际学院的老年顾问小组，根据Fried表型派生Frail量表。研究中采用这2个量表评估，衰弱检出率分别为25.8%（Fried表型）和25.6%（Frail量表）；衰弱前期分别为40.2%（Fried表型）和42.0%（Frail量表）。这与目前国内数据大致相同，国内文献报道≥60岁老年住院患者中衰弱发生率达38.3%，衰弱前期占35%[6]。分析两者评估的一致性，*Kappa*值为0.606，说明Frail量表在评估衰弱程度方面与Fried表型一致。这与国外研究结论一致。一项多中心研究纳入124名≥60岁老年人，Fried表型为金标准，衰弱率为14.5%；Frail量表衰弱检出率为23.3%；ROC曲线下面积为0.681（95%*CI* 0.578～0.784）[7]。说明Frail量表可以代替Fried表型，是一种简洁高效的评估量表。因此，门诊医师出诊时可以选择Frail量表评估患者，从而提高工作效率，保障结果准确。

抑郁作为另一关注点，是老年人常见心理健康问题。国内社区老年人抑郁检出率22.8%[8]，住院老年患者抑郁检出率24.4%～38.0%[9,10]。本文借助SDS和GDS-15 2种量表，抑郁检出率分别为30.1%和41.6%，说明抑郁在老年住院患者中发生率非常高，需要医护人员、患者家庭及社会高度重视。进一步通过*Kappa*检验评估，两者的一致性较差，这与国外研究一致。对社区老年人进行抑郁评估，SDS与GDS-15的评估一致性欠佳，*Kappa*值为0.1（$P<0.01$）[11]。可能GDS-15条目采用“是、否”回答，老年人在选择时可能会夸大情况，造成假阳性。而SDS采用“从无/偶尔、少部分时间、相当多时间、绝大部分/全部时间”作为答案，老年人可以全面衡量，从而提高评估准确性。但国内目前没有针对衰弱患者比较不同抑郁评估量表的信效度，这需进一步研究，明确2个量表的敏感性和特异性。

针对衰弱合并抑郁者，我们称之“重叠综合征”[12]，原因在于两者有相同的症候以及病理生理机制。病理生理机制包括了下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的激素分泌以及慢性炎症状态导致炎症因子水平异常[12]。研究借助SDS和Fried表型验证了衰弱程度与抑郁存在一定的相关性（$\chi^2=72.720$，

表5 老年住院患者合并抑郁的多因素回归分析

Table 5 Factors associated with depression in elderly patients by logistic analysis

Variable	*B*	*SE*	*WALD*	*OR*	95%*CI*	*P* value
Fried phenotype						
Frailty	2.627	0.350	56.236	13.833	6.962-27.487	0.000
Pre-frailty	1.452	0.336	18.625	4.272	2.209-8.260	0.000
Diabetes	0.450	0.256	3.075	1.568	0.948-2.591	0.080
Osteoporosis	0.345	0.312	1.223	1.412	0.766-2.603	0.269
Marriage	0.303	0.333	0.830	1.354	0.705-2.598	0.362
Education						
Below primary school	-0.251	0.285	0.778	0.778	0.445-1.359	0.378
Primary school	-0.671	0.310	4.706	0.511	0.279-0.937	0.130
Above primary school	-2.292	0.385	4.905	0.101	0.069-0.492	0.086

表6 老年住院患者合并抑郁与衰弱指标的多因素分析

Table 6 Fried components associated with depression in elderly patients by logistic analysis

Fried component	*B*	*SE*	*WALD*	*OR*	95%*CI*	*P* value
Slowness	0.271	0.272	0.992	1.311	0.770-2.233	0.319
Low physical activity	0.759	0.296	6.560	2.135	1.195-3.816	0.010
Weight loss	0.988	0.254	15.090	2.686	1.632-4.422	0.000
Weakness	0.192	0.287	0.446	1.211	0.690-2.126	0.504
Exhaustion	1.441	0.267	29.139	4.224	2.503-7.712	0.000

$P<0.001$)。logistics分析中,衰弱、衰弱前期者抑郁的风险较无衰弱者增加,*OR*值分别为13.833(95%*CI* 6.962~27.487)和4.272(95%*CI* 2.209~8.260),说明衰弱和抑郁存在明确相关性,随着衰弱程度增加,抑郁风险相应增加。一项墨西哥研究纳入1 933名社区老年人评估衰弱和抑郁,衰弱、衰弱前期老人抑郁风险较无衰弱者明显增加,*OR*值分别为11.23(95% *CI* 10.89~11.58)和3.82(95%*CI* 3.72~3.93)[13]。文章也分析了5个衰弱指标中自觉疲惫、体质量下降和躯体活动量下降与抑郁相关,*OR*值分别为4.224(95% *CI* 2.503~7.712)、2.686(95% *CI* 1.632~4.422)、2.135(95%*CI* 1.195~3.816),说明当老年人出现以上3个症状时,需警惕有无抑郁的发生。抑郁作为衰弱的可干预因素,若能早发现、早干预,可在一定程度上逆转衰弱,减少失能、痴呆等风险。

国外对于衰弱和抑郁的关系已有较多研究,认为彼此互为纵向预测因子[14]。本研究从横断面进行分析,发现衰弱和抑郁存在明确的相关性,但局限性在于无法明确两者的因果关系,也无法从生理病理机制方面对二者进行解读。因此,后期可进行长期随访,观察衰弱和抑郁的因果关系,从而提供临床指导和干预。

【参考文献】

[1] 中国网. 中华人民共和国2018年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].[2019-04-01]. http://www.china.com.cn/lianghui/news/2019-03/03/content_74525699.shtml,2019.
China Net. Statistical Communique of the People's Republic of China on National Economic and Social Development 2018[EB/OL]. [2019-04-01]. http://www.china.com.cn/lianghui/news/2019-03/03/ content_74525699.shtml,2019.

[2] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, *et al*. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004, 59: 255-263. DOI:10.1093/gerona/59.3.M255.

[3] 张玲, 徐勇, 聂宏伟. 2000-2010年中国老年人抑郁患病率的meta分析[J]. 中国老年学, 2011, 31(17): 3349-3352. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2011.17.066.
Zhang L, Xu Y, Nie HW. Meta analysis of the prevalence of depression among the elderly in China from 2000 to 2010[J]. Chin J Gerontol, 2011, 31(17): 3349-3352. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2011.17.066.

[4] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al*. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146-M156. DOI:10.1093/gerona/56.3.M146.

[5] Abellan VKG, Rolland Y, Bergman H, *et al*. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice[J]. J Nutr Health Aging, 2008, 12(1): 29-37. DOI: 10.1007/BF0-2982161.

[6] 孙凯旋, 刘永兵, 薛谨, 等. 老年住院患者衰弱状况及其影响因素分析[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2017, 4(1): 30-35. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2017.01.007.
Sun KX, Liu YB, Xue J, *et al*. The status and the influence factors of frailty syndrome for elderly individuals[J]. Chin J Senile Dis Res (Electron Ed), 2017, 4(1): 30-35. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2017.01.007.

[7] Cezar AI, Natália Oiring de Castro, Izbicki R, *et al*. Screening for frailty with the FRAIL scale: a comparison with the phenotype criteria[J]. J Am Med Directors Assoc, 2017: S152586-1017300567. DOI:10.1016/j.jamda.2017.01.009.

[8] 聂晓璐, 王红英, 孙凤, 等. 2000-2012年中国社区人群老年期抑郁情绪检出率——系统综述和更新的meta分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(11): 805-814. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2013.11.002.
Nie XL, Wang HY, Sun F, *et al*. Detection rate of depression among community-dwelling older adults in China: a systematic review and updated meta-analysis of studies in 2000-2012[J]. Chin Mental Health J, 2013, 27(11): 805-814. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2013.11.002.

[9] 鲁谨, 张桂青, 张萍华. 老年住院患者抑郁状况的调查及影响因素分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17(2): 209-211. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2009.02.005.
Lu J, Zhang GQ, Zhang PH, *et al*. Survey on depressive status and influencing factors in elderly inpatients.[J]. China J Health Psychol, 2009, 17(2): 209-211. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2009.02.005.

[10] 孙玉梅, 阮海荷, 孟春英. 老年住院病人抑郁症状及其影响因素的研究[J]. 中华护理杂志, 2000, 35(11): 657-659.
Sun YM, Ruan HH, Meng CY, *et al*. Depressive symptoms and influencing factors in elderly in-patients[J]. Chin J Nurs, 2000, 35(11): 657-659.

[11] Demura S, Sato S, Tada N, *et al*. Agreement in depression determination among four self-rating depression scales applied to Japanese community-dwelling elderly[J]. Environ Health Prev Med, 2006, 11(4): 177-183. DOI:10.1265/EHPM.11.177.

[12] Buigues C, Padilla-Sánchez C, Garrido JF, *et al*. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review[J]. Aging Mental Health, 2015, 19(9): 762-772. DOI:10.1080/13607863.2014.967174.

[13] Sánchez-García S, Sánchez-Arenas R, García-Peña C, *et al*. Frailty among community-dwelling elderly Mexican people: prevalence and association with sociodemographic characteristics, health state and the use of health services[J]. Geriatr Gerontol Intern, 2014, 14(2): 395-402. DOI:10.1111/GGI.12114.

[14] Vaughan L, Goveas J, Corbin A. Depression and frailty in later life: a systematic review[J]. Clin Intervent Aging, 2015, 10: 1947-1958. DOI:10.2147/CIA.S69632.

(编辑:王雪萍)

·临床研究·

合并慢性肾功能不全的心绞痛患者冠状动脉介入治疗中应用血管内超声替代碘对比剂的可行性

周珊珊,张弢,田淬,李彦华,陈韵岱,田峰*
(解放军总医院第一医学中心心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨合并慢性肾功能不全的心绞痛患者的冠状动脉介入(PCI)治疗中应用血管内超声(IVUS)替代碘对比剂的可行性。**方法** 入选慢性肾功能不全合并不稳定性心绞痛患者51例,分为常规治疗组和IVUS指导组。常规治疗组使用碘对比剂,按照常规操作完成手术;IVUS指导组不使用碘对比剂,依据IVUS检查结果完成PCI治疗。主要终点为IVUS替代造影剂指导PCI治疗的成功率,次要终点包括患者PCI术后肾脏功能变化、并发症发生率、心绞痛缓解情况等。采用SPSS 18.0软件进行数据分析。**结果** 51例患者中,常规治疗组30例,IVUS指导组21例。2组均成功完成PCI手术,手术成功率和操作成功率差异无统计学意义。2组术前的估算肾小球滤过率(eGFR)[(46.3±20.4)和(39.7±13.2)L/(min·1.73 m^2),P=0.201]和血肌酐(SCr)[(167.2±57.4)和(156.3±44.3)μmol/L,P=0.469)差异无统计学意义。常规治疗组术后24 h SCr值较术前显著升高[(210.3±100.9)和(167.2±57.4)μmol/L,P=0.002],对比剂肾病发生率显著高于IVUS指导组(37%和0%,P<0.001)。IVUS指导组术后24 h SCr值比常规治疗组显著降低[(144.6±41.9)和(210.3±100.9)μmol/L,P=0.007]。**结论** 心绞痛合并慢性肾功能不全的患者,有选择性地使用IVUS替代碘对比剂完成冠状动脉血管病变的评估和介入治疗是可行的。

【关键词】 慢性肾功能不全;心绞痛;经皮冠状动脉介入治疗;血管内超声;造影剂肾病
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.100

Feasibility of iodinated contrast substituted by intravenous ultrasound during percutaneous coronary intervention for angina pectoris patients with chronic renal insufficiency

ZHOU Shan-Shan, ZHANG Tao, TIAN Cui, LI Yan-Hua, CHEN Yun-Dai, TIAN Feng*
(Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the feasibility of substituting iodinated contrast with intravenous ultrasound (IVUS) during the procedure of percutaneous coronary intervention (PCI) in chronic renal insufficiency patients suffering from angina pectoris. **Methods** A total of 51 angina pectoris patients with chronic renal insufficiency admitted in our hospital from January 2018 to December 2019 were enrolled in the study. They were randomly divided into conventional treatment group (n=30) and IVUS guidance group (n=21). Iodinated contrast was used in the conventional treatment group, and PCI was performed conventionally. For the IVUS guidance group, PCI was performed according to the results of IVUS examination, and iodine contrast was disallowed in the procedure. The primary end point was the success rate of procedure in 2 groups, and the secondary end point was the changes of renal function, incidence of complication and relief of angina pectoris. SPSS statistics 18.0 was used to analyze the data. **Results** PCI was successfully performed in both groups, and no significant differences were seen in the PCI and procedure success rates between them. Before the treatment, there were no statistical differences in estimated glomerular filtration rate [eGFR, (46.3±20.4) *vs* (39.7±13.2) L/(min·1.73 m^2), P=0.201] and serum creatinine [(SCr, (167.2±57.4) *vs* (156.3±44.3) μmol/L, P=0.469] between the two groups. In 24 h after the treatment, the conventional treatment group had obviously increased SCr level [(210.3±100.9) *vs* (167.2±57.4) μmol/L, P=0.002] and higher incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) when compared with the IVUS guidance group (37% *vs* 0%, P<0.001). The SCr level was notably lower in the IVUS guidance group in 24 h after treatment than the conventional treatment group [(144.6±41.9) *vs* (210.3±100.9) μmol/L, P=0.007]. **Conclusion** In angina pectoris patients with chronic renal insufficiency, it is feasible to use IVUS instead of iodine contrast during the procedure of PCI if indications are suitable.

收稿日期: 2020-03-03; **接受日期**: 2020-05-25
通信作者: 田峰, E-mail: tianf327@126.com

【Key words】 chronic renal insufficiency; angina pectoris; percutaneous coronary intervention; intravascular ultrasound; contrast nephropathy

Corresponding author: *TIAN Feng*, *E-mail*: *tianf327@126.com*

碘对比剂是进行血管造影成像的基本诊断用药,对比剂肾病(contrast-induced nephropathy,CIN)是慢性肾功能不全患者经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗的严重并发症[1]。研究表明,CIN与碘对比剂的用量成线性关系[2],减少碘对比剂的使用剂量即可降低CIN的发生率。合理的水化治疗也可以减少CIN的发生率[3,4],零对比剂PCI(Zero-PCI)是一种预防慢性肾功能不全患者CIN的新方法,Ali等[5]报道了应用血管内超声(intravenous ultrasound,IVUS)或者血流储备分数指导肾功能不全患者Zero-PCI的经验,在进行PCI治疗前先使用较低剂量的造影剂造影明确冠状动脉病变情况,后续的介入治疗不再使用造影剂,因此并不是严格意义上的Zero-PCI。不使用造影剂的PCI要求术者对冠状动脉的解剖结构和血管走行要非常熟悉,并熟练掌握IVUS等影像技术,以准确评估病变和指导治疗,其可行性和实用性亦需要进一步的研究予以明确。笔者拟探讨在合并慢性肾功能不全的心绞痛患者的PCI手术治疗中应用IVUS替代碘对比剂的可行性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2018年1月至2019年12月在解放军总医院住院治疗的慢性肾功能不全合并不稳定性心绞痛患者。入选标准:(1)年龄<80岁;(2)慢性肾脏病分期2或3期;(3)至少1个月前做过冠状动脉CT或者造影检查,并能提供冠状动脉图像;(4)左室射血分数≥40%;(5)单支病变或者双支血管A型病变;(6)同意PCI治疗并签署知情同意书。排除标准:(1)急性心肌梗死;(2)正在接受血液透析或腹膜透析;(3)每日尿量<1 000 ml;(4)左主干病变;(5)慢性闭塞病变;(6)中度以上钙化病变;(7)重度扭曲、成角病变;(8)桥血管病变;(9)需要置入双支架的分叉病变;(10)多支、弥漫性长病变;(11)患者不同意参加该研究。采用随机数字表法将患者随机分为2组:常规治疗组和IVUS指导组。常规治疗组手术过程中使用碘对比剂,IVUS指导组整个手术过程中不使用碘对比剂,如果术中因并发症等原因需要使用碘对比剂造影,则该例患者退出IVUS指导组,转入常规治疗组。

1.2 PCI操作过程

经右侧桡动脉或股动脉路径,由经验丰富的术者完成手术。所有患者术前6 h开始给予生理盐水水化并持续24 h,阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d抗血小板药物治疗,术中给予肝素80 IU/kg抗凝。使用的碘对比剂为威视派克。

IVUS指导组:术前认真分析患者冠状动脉造影或CT等影像资料,确定冠状动脉开口位置、罪犯血管及病变,制定PCI手术策略。透视下将指引导管送达主动脉窦,在动脉压力监测下调整指引导管到达冠状动脉开口。将一根工作导丝通过病变送达靶血管远端,另一根工作导丝放置在靶血管病变的远端或者近端的血管分支内,作为介入治疗过程中球囊或者支架定位的参考标记。应用iLab IVUS影像系统(波士顿科学,美国)对靶血管成像检查,检查前冠状动脉内注射硝酸甘油200 μg,将IVUS导管在扫描状态下缓慢推送到血管远端,然后回撤和记录,回撤速度为0.5 mm/s。分析IVUS图像,确定靶血管和靶病变、病变长度、球囊和支架直径、支架长度以及置入的着床区。支架置入后再次进行IVUS检查以评估治疗效果。手术成功的标准为支架膨胀和贴壁良好、支架两端无夹层或血肿、患者无不适症状并且血流动力学稳定。治疗期间患者出现持续胸痛、血压下降、新发的心电监护导联ST段或T波改变、怀疑并发症等,需要注射造影剂明确冠状动脉血管情况,患者将自动转至常规对照组。本组介入治疗成功的患者,由于法律问题,在手术结束时使用≤5 ml造影剂进行1个投照体位的冠状动脉造影,以记录介入治疗结果和判断是否有并发症。常规治疗组:按照术者习惯常规操作完成手术。

1.3 观察指标及研究终点

(1)主要终点:IVUS替代造影剂指导介入治疗的成功率。(2)次要终点:患者术后肾脏功能变化、并发症发生率、心绞痛缓解情况等。

1.4 统计学处理

使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计数资料采用例数(百分率)描述,组间比较采用χ^2检验。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,正态分布的计量资料组内和组间比较采用t检验,非正态分布的计量资料组内比较采用Wilcoxon符号秩(Wilcoxon Sign Rank)检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者基本资料

共计入选 51 例患者，常规治疗组 30 例，IVUS 指导组 21 例。IVUS 指导组年龄大于常规治疗组，但差异无统计学意义（$P=0.130$）。2 组慢性肾脏病患病时间差异无统计学意义（$P=0.264$），常规治疗组术前估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）（$P=0.201$）和血肌酐（serum creatinine，SCr）（$P=0.469$）均高于 IVUS 指导组，但差异无统计学意义。2 组患者均给予标准方案的水化治疗，常规治疗组的造影剂用量显著高于 IVUS 指导组（$P<0.001$；表 1）。

2.2 手术成功率及肾功能变化

IVUS 指导组（图 1）和常规手术组均顺利完成 PCI 术。IVUS 指导组无手术失败而转组患者，手术成功率 100%，无并发症，术后心绞痛症状缓解（表 2）。常规治疗组术后 24 h SCr 较术前显著升高［（210.3±100.9）和（167.2±57.4）μmol/L，$P=0.002$］，IVUS 指导组术后 24 h SCr 较术前显著降低［（144.6±41.9）和（156.3±44.3）μmol/L，$P<0.001$］。术后 24 h SCr 值在常规治疗组显著高于 IVUS 指导组［（210.3±100.9）和（144.6±41.9）μmol/L，$P=0.007$］。IVUS 指导组在术后无 CIN 发生，常规治疗组发生率为 37%，差异有统计学意义（$P<0.001$）。常规治疗组有 60%患者的术后 24 h SCr 值较术前升高 10%以上，显著高于 IVUS 指导组。

3 讨 论

研究发现，合并慢性肾功能不全并因心绞痛需要 PCI 治疗的患者，有选择性地使用 IVUS 替代碘对比剂完成冠状动脉血管病变的评估和介入治疗是可行的。

冠状动脉造影和 PCI 治疗过程中注射碘对比剂是进行血管显影的经典方法，CIN 是碘对比剂最常见的副作用，在合并慢性肾功能不全的患者中更为常见。保护接受血液透析患者的残余肾功能有利于提高患者的生存率[6]，对于早期慢性肾功能不全患者的肾功能保护亦十分重要。因此，如何在保证冠状动脉清晰成像和 PCI 治疗安全的基础上尽可能减少或者避免使用碘对比剂，是临床面临的难题。IVUS 可对冠状动脉血管清晰成像，用于评估冠状动脉病变的性质、管腔测量和指导冠状动脉 PCI 治疗[7]，也是替代碘对比剂进行血管评估的理想工具。本研究中使用 IVUS 替代碘对比剂指导 PCI 治疗取得了良好结果，在水化的基础上术后肾功能比术前尚有改善，表明在肾功能不全或者 CIN 高危患者中使用 IVUS 替代碘对比剂是预防 PCI 治疗后 CIN 的一种新方法，标准水化方案可进一步改善术后肾脏功能。由于整个手术过程中没有使用碘对比剂造影直观地确认病变，只是凭借术者经验操作和应用 IVUS 进行血管腔内确认，因此应用该技术有一定的前提条件：（1）既往做过冠状动脉评估，了解冠状动脉血管的解剖结构及血管走形，可判断冠状动脉开口位置；（2）需选择合适的指引导管；（3）熟练掌握 IVUS 的使用技巧和测量；（4）PCI 经验丰富，依据既往血管走行和血管解剖定位，能熟料调整导丝和介入器械；（5）依据 IVUS 测量结果选择球囊和支架，支架长度应略长于病变，以便于支架定位和完全覆盖病变；（6）术中密切关注患者症状、心电监护以及血流动力学情况，怀疑出现并发症时要及时转换到常规治疗方式。

表 1 2 组患者的一般资料

Table 1 Clinical characteristics of patients

Item	IVUS guidance group ($n=21$)	Conventional treatment group ($n=30$)	P value
Age（years，$\bar{x}\pm s$）	69.2±9.2	62.1±9.9	0.130
Male［n（%）］	15（71.4）	23（76.7）	0.673
Hypertension［n（%）］	15（71.4）	25（83.3）	0.309
Diabetes mellitus［n（%）］	13（61.9）	21（71.0）	0.546
CKD duration（years，$\bar{x}\pm s$）	5.6±3.7	7.1±5.1	0.264
eGFR［L/（min·1.73 m^2），$\bar{x}\pm s$］	39.7±13.2	46.3±20.4	0.201
Pre-PCI SCr（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）	156.3±44.3	167.2±57.4	0.469
Pre-PCI BUN（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	10.7±3.2	10.4±4.7	0.807
Hemoglobin（g/L，$\bar{x}\pm s$）	120.1±17.5	124.5±23.1	0.469
Hydration treatment［n（%）］	21（100.0）	30（100.0）	NS
Dosage of contrast medium（ml，$\bar{x}\pm s$）	3.5±0.6	207.5±61.9	<0.001

CKD：chronic kidney disease；eGFR：estimated glomerular filtration rate；PCI：percutaneous coronary intervention；SCr：serum creatinine；BUN：blood urea nitrogen.

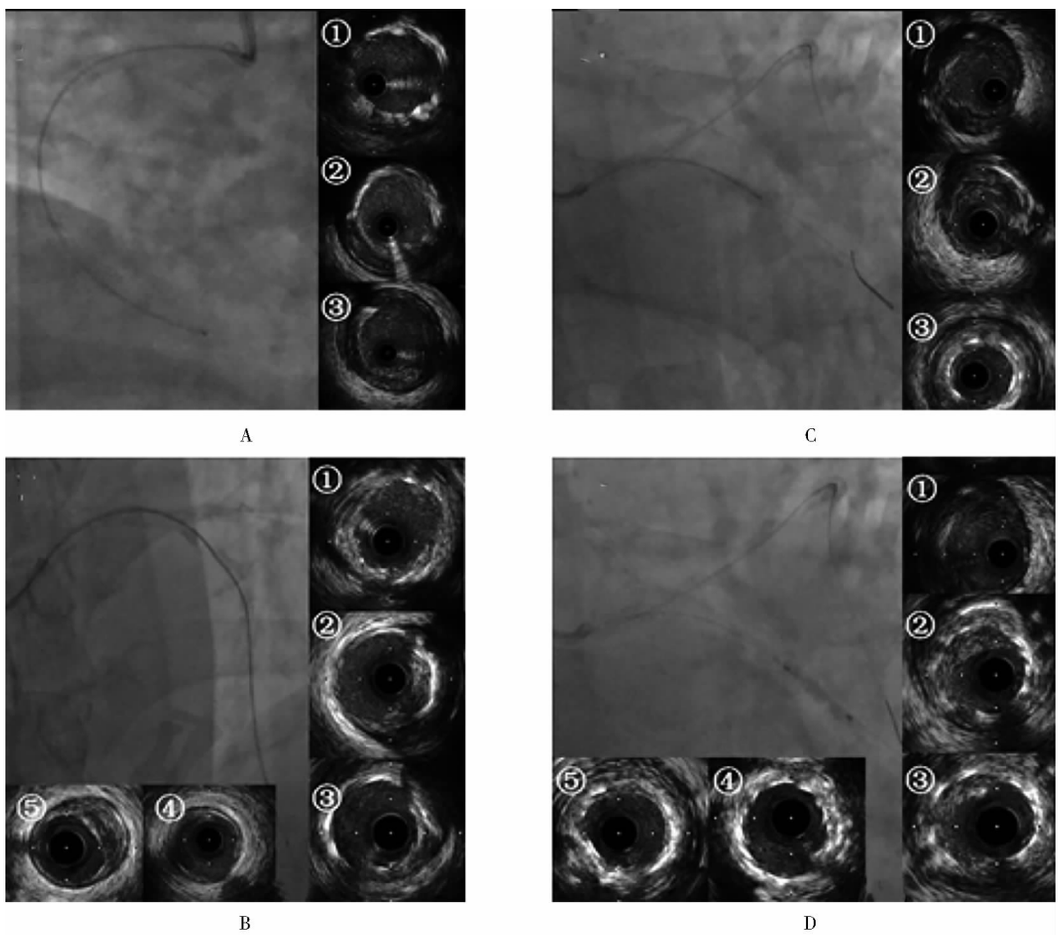


图1 应用IVUS代替对比剂指导PCI治疗

Figure 1 IVUS-guided PCI with zero contrast

A: intravascular ultrasound imaging of the right coronary artery from proximal to distal, with no significant stenosis; B: intravascular ultrasound images of the left anterior descending artery from proximal to distal, with mixed plaque and mild in-stent restenosis; C: severe stenosis of distal left circumflex; D: stenosis of left circumflex was significantly reduced after PCI. PCI: percutaneous coronary intervention.

表2 手术成功率及肾功能变化

Table 2 Success rate of PCI and changes of renal function

Group	*n*	PCI success rate [*n*(%)]	Procedure success rate [*n*(%)]	Incidence of complication [*n*(%)]	Angina after PCI [*n*(%)]	SCr at 24 h post-PCI (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	Post-PCI CIN [*n*(%)]	Post-PCI SCr elevation≥10% [*n*(%)]
IVUS guidance	21	100(100)	100(100)	0(0)	0(0)	144.6±41.9	0(0)	0(0)
Conventional treatment	30	100(100)	100(100)	0(0)	0(0)	210.3±100.9	11(37)	18(60)
P value		NS	NS	NS	NS	0.007	<0.001	<0.001

PCI: percutaneous coronary intervention; SCr: serum creatinine; CIN: contrast-induced nephropathy.

既往有还有使用导丝标记等技术减少PCI治疗中造影剂使用的方法探索[8]以及应用光学相干断层成像指导肾功能不全患者介入治疗的个案报道[9],对于血管内成像,我们使用IVUS作为首选的成像方式,因为它不需要清除冠状动脉内血液,对指引导管的同轴性要求不像光学相干断层成像检查那样高,更有利于术者完成操作[10]。尽管IVUS指导组在手术结束时注射了极少量的碘对比剂,但患者的肾脏功能并没有受到影响,Ali等[5]在进行介入治疗前先使用较低剂量的造影剂造影明确冠状动脉病变,后续的介入治疗不再使用造影剂,患者的肾脏功能亦无明显变化,结果提示慢性肾功能不全患者在介入治疗术中使用IVUS替代碘对比剂,可以起到较好的肾脏保护作用。对于慢性肾功能不全4期、5期的患者,使用IVUS替代碘对比剂指导PCI治疗,可显著减少造影剂诱导的急性肾损伤的发生,

1年随访期IVUS替代组患者需要透析治疗的患者显著低于常规手术组[11]。

该研究是一项单中心、小样本的观察性研究,所选择的病例相对稳定,排除了慢性闭塞病变、严重钙化病变等复杂病变,因此介入治疗的过程较为顺利,该方法是否适用于复杂程度更高的病变,还未见相关研究,仅有无造影剂IVUS指导左主干治疗[12]、慢性闭塞性病变的个案报道[13],尚需要进一步的研究。

【参考文献】

[1] 陈韵岱, 陈纪言, 傅国胜, 等. 碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(6): 341-348. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2014.06.001.
Chen YD, Chen JY, Fu GS, *et al*. Consensus among Chinese experts on adverse reactions related to the application of iodine contrast angiography[J]. Chin J Interv Cardiol, 2014, 22(6): 341-348. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2014.06.001.

[2] Tsai TT, Patel UD, Chang TI, *et al*. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.016.

[3] Chen YD, Hu S, Liu Y, *et al*. Renal to lerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study[J]. EuroIntervention, 2012, 8(7): 830-838. DOI:10.4244/EIJV8I7A126.

[4] Qian G, Fu Z, Guo J, *et al*. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(1): 89-96. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.09.026.

[5] Ali ZA, Karimi Galougahi K, Nazif T, *et al*. Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure: a feasibility, safety, and outcome study[J]. Eur Heart J, 2016, 37(40): 3090-3095. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw078.

[6] Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, *et al*. Residual kidney function decline and mortality in incident hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3758-3768. DOI: 10.1681/ASN.2015101142.

[7] DeMaria AN, Bax JJ, Feld GK, *et al*. Highlights of the year in JACC 2012[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(3): 357-385. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.002.

[8] Sacha J. Marking wire technique for zero-contrast percutaneous coronary interventions[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2018, 14(2): 204-205. DOI: 10.5114/aic.2018.76416.

[9] Galougahi KK, Zalewski A, Leon MB, *et al*. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention in pre-terminal chronic kidney disease with no radio-contrast administration[J]. Eur Heart J, 2016, 37(13): 1059. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv667.

[10] 郭军, 陈韵岱, 田峰, 等. 光学相干断层成像与血管内超声在冠状动脉介入诊疗中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(11): 866-870. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2012.11.019.
Guo J, Chen YD, Tian F, *et al*. Optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the interventional diagnosis and therapy of coronary lesions[J]. Chin J Med Imaging, 2012, 20(11): 866-870. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2012.11.019.

[11] Sakai K, Ikari Y, Nanasato M, *et al*. Impact of intravascular ultrasound-guided minimum-contrast coronary intervention on 1-year clinical outcomes in patients with stage 4 or 5 advanced chronic kidney disease[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2018, 34(3): 234-241. DOI: 10.1007/s12928-018-0552-7.

[12] Lee OH, Ahn CM, Kim JS, *et al*. Successful treatment of unprotected left main coronary bifurcation lesion using minimum contrast volume with intravascular ultrasound guidance[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(5): 1066-1070. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.5.1066.

[13] Hatem R, Finn MT, Riley RF, *et al*. Zero contrast retrograde chronic total occlusions percutaneous coronary intervention: a case series[J]. Eur Heart J Case Rep, 2018, 2(2): 1-5. DOI: 10.1093/ehjcr/yty036.

(编辑: 门可)

·临床研究·

经皮冠状动脉介入治疗中比伐芦定与肝素钠的抗凝效果和安全性比较

赵桂芬,张然,王玺,辜小芳*
(解放军总医院第一医学中心心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 比较经皮冠状动脉介入(PCI)治疗中应用比伐芦定与肝素钠抗凝的有效性和安全性。**方法** 连续纳入100例择期PCI患者作为研究对象,随机数表法将患者分为比伐芦定组(50例)和肝素钠组(50例),分别于给药后15、30、60 min及手术结束时监测活化凝血时间(ACT),观察围术期出血事件及主要不良心血管事件(MACE)发生情况。应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。**结果** 给药15 min后2组患者ACT值均达标。术中比伐芦定组ACT水平基本稳定维持在较高水平[15 min:(280.5±12.5) s;30 min:(279.5±5.5)s;60 min:(282.1±6.8)s;手术结束时:(275.3±9.9)s],而肝素钠组ACT水平持续下降[15 min:(276.6±6.1)s;30 min:(258.1±3.0)s;60 min:(241.8±8.6)s;手术结束时:(234.9±7.9)s],给药30 min后2组ACT值的差异均具有统计学意义($P<0.001$)。2组术中及术后24 h内出血事件及血栓性事件的发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 比伐芦定与肝素钠在PCI术中均安全有效。应用比伐芦定ACT数值较为稳定;而应用肝素钠时ACT数值波动较为明显,建议间隔15 min复测ACT为宜。

【关键词】 经皮冠状动脉介入;活化凝血时间;比伐芦定;肝素钠
【中图分类号】 R543.3+1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.101

Comparison on anticoagulant efficacy and safety between bivalirudin and heparin during percutaneous coronary intervention

ZHAO Gui-Fen, ZHANG Ran, WANG Xi, GU Xiao-Fang*
(Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the anticoagulant efficacy and safety of bivalirudin and heparin during percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 100 consecutive patients hospitalized in our center due to unstable angina from December 1st to 31st, 2018, and undergoing elective PCI were enrolled in this study. They were randomly divided into bivalirudin group ($n=50$) and heparin group ($n=50$). Their activated coagulation time (ACT) was monitored at 15, 30, 60 min after administration and at the end of the operation, and the occurrence of perioperative bleeding events and major adverse cardiovascular events (MACE) were observed. SPSS statistics 20.0 was used for data analysis. **Results** After 15 min of administration, the ACT were up to the standard time in both groups. The ACT levels remained stable in the bivalirudin group [15 min: (280.5±12.5)s; 30 min: (279.5±5.5)s; 60 min: (282.1±6.8)s; end of operation: (275.3±9.9)s], while those of heparin group continued to decline [15 min: (276.6±6.1)s; 30 min: (258.1±3.0)s; 60 min: (241.8±8.6)s; end of operation: (234.9±7.9)s]. Significant difference was seen in ACT between the 2 groups from 30 min after administration ($P<0.001$). There were no obvious differences in the prevalence of hemorrhagic events and thrombotic events between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Both bivalirudin and heparin are efficient and safe anticoagulants during PCI, and the former can obtain more stable ACT. While, for the latter, ACT should be monitored every 15 min due to its obvious fluctuation during the whole operation.

【**Key words**】 percutaneous coronary intervention; activated coagulation time; bivalirudin; heparin

Corresponding author: *GU Xiao-Fang*, *E-mail*: *xiaofanggu@126.com*

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗是冠心病重要的血运重建技术,术中常会因内源性与外源性凝血途径激活而导致血栓形成,因此,规范、有效的抗栓治疗对于预防血栓性事件至关重要。同时,抗栓治疗也必须权衡缺血与出血风险,兼顾有效性与安全性,避免出血和缺血事

收稿日期: 2019-06-24; **接受日期**: 2020-03-10
通信作者: 辜小芳, E-mail: xiaofanggu@126.com

件发生[1,2]。比伐芦定与肝素钠是目前 PCI 术中最常用的抗凝药物,但二者的药理学机制不同,故术中对活化凝血时间(activated coagulation time,ACT)进行针对性监测更有利于保证其维持在安全范围内[3]。本研究旨在观察择期 PCI 术中应用比伐芦定和肝素钠后的 ACT 值,并比较各自围术期的有效性与安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入 2018 年 12 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日因不稳定型心绞痛入解放军总医院、计划行择期 PCI 术的患者 100 例作为研究对象,以随机数表法将上述患者随机分为 2 组:比伐芦定组(50 例)和肝素钠组(50 例),并由科室相同手术组医师经桡动脉入路行冠状动脉造影检查并决定是否需 PCI 治疗。纳入标准:(1)年龄 40~60 岁;(2)诊断为不稳定型心绞痛;(3)患者及家属同意药物及手术治疗方案,并签署知情同意书。排除标准:(1)急性 ST 段抬高型心肌梗死或急性非 ST 段抬高型心肌梗死;(2)CRUSADE 出血风险评分处于极高危分层(CRUSADE≥50 分);(3)术前 4 h 经静脉注射肝素钠注射液、12 h 内经皮下注射低分子肝素纳注射液或长期使用口服抗凝药物;(4)有肝素钠注射液过敏史或有肝素诱导的血小板减少症病史;(5)合并肝肾功能不全;(6)合并其他 PCI 术禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 药物使用 2 组患者均术前给予双联抗血小板药物阿司匹林(300 mg)、氯吡格雷(300 mg)或替格瑞洛(180 mg)负荷。比伐芦定组(注射用比伐芦定,深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字:H20110095)术前经静脉注射 0.75 mg/kg 负荷量,随后以 1.75 mg/(kg·h)持续泵入维持至术后 4 h,术中根据 ACT 调整泵入剂量,若给予负荷剂量比伐芦定 15 min 后监测 ACT<250 s,则继续追加 0.3 mg/kg 负荷量。肝素钠组(肝素钠注射液,上海上药第一生化药业有限公司,国药准字:H31022052)术前经静脉注射 100 IU/kg,若给药 15 min 后监测 ACT<250 s 则继续追加 3 000 IU,若手术时间超过 1 h,则继续追加 1 000 IU[4]。

1.2.2 ACT 监测 2 组患者分别于给药后 15、30、60 min 及手术结束时监测 ACT。ACT 检测使用凝血时间监测仪(Hemochron Jr. Signature),具体步骤如下:(1)将室温下放置的测试片插入仪器;(2)仪器自检、加热;(3)当仪器显示“Add Sample”后采血样 0.2 ml;(4)将血液样本 50 μl 注入血样池内,按开始键检测开始。

1.2.3 出血性事件与血栓性事件 出血性事件:小出血包括皮肤黏膜出血、肉眼血尿、呕吐物带血且隐血试验阳性、黑便且隐血试验阳性等;大出血或危及生命的出血包括血红蛋白降低超过 30 g/L、需输血超过 2 个单位、颅内出血或出血需要外科手术干预等[5]。血栓性事件:急性支架内血栓为发生在介入治疗 24 h 内、经冠状动脉造影或病理学证实的支架段部分性或完全性血栓栓塞[5]。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以例数(百分率)表示。计量资料比较使用独立样本 t 检验或方差分析,计数资料比较则使用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入患者一般资料

2 组患者在性别、年龄、生命体征等一般临床情况,合并冠心病危险因素,基本检查、检验结果,以及双联抗血小板药物使用、出血风险 CRUSADE 评分方面的差异均无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between 2 groups

($n=50$)

Item	Bivalirudin group	Heparin group	P value
Male[n(%)]	36(72)	34(68)	0.663
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	50.60±3.78	49.20±4.10	0.438
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	26.05±1.89	25.46±1.87	0.494
Heart rate(times/min, $\bar{x}\pm s$)	66.40±4.11	65.90±3.67	0.774
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	136.60±6.52	134.90±7.01	0.584
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	80.20±4.24	82.61±6.38	0.335
Smoking[n(%)]	18(36)	16(32)	0.673
Hypertension[n(%)]	21(42)	17(34)	0.410
Hyperlipidemia[n(%)]	11(22)	11(22)	1.000
T2DM[n(%)]	13(26)	14(28)	0.822
LVEF(%, $\bar{x}\pm s$)	56.32±3.53	54.40±2.86	0.203
SCr(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	66.28±6.93	67.52±8.85	0.731
Aspirin & clopidogrel [n(%)]	17(34)	13(26)	0.383
Aspirin & ticagrelor [n(%)]	33(66)	37(74)	0.383
CRUSADE score($\bar{x}\pm s$)	11.20±4.47	13.90±4.56	0.198

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus; LVEF: left ventricular ejection fraction; SCr: serum creatinine. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 纳入患者冠状动脉造影及PCI治疗情况

2组患者均成功接受冠状动脉造影检查，结果提示2组患者病变情况的差异无统计学意义（$P>0.05$）。比伐芦定组中32例患者与肝素钠组中29例患者进一步接受PCI治疗，该比例的差异同样无统计学意义（$P=0.539$）。2组中接受PCI治疗患者的植入支架数量、直径、长度与手术时间的差异亦不具有统计学意义（$P>0.05$；表2）。

表2 2组患者冠状动脉造影与介入治疗情况比较

Table 2 Comparison of cardiac angiography and percutaneous coronary intervention data between two groups ($n=50$)

Item	Bivalirudin group	Heparin group	P value
Number of stenosed coronary vessel[n(%)]			0.749
Single	7(14)	9(18)	-
Double	27(54)	28(56)	-
Multiple	16(32)	13(26)	-
Number of stent($\bar{x}\pm s$)	1.60±0.70	1.80±0.79	0.556
Stent diameter(mm, $\bar{x}\pm s$)	2.81±0.27	2.76±0.30	0.704
Stent length(mm, $\bar{x}\pm s$)	24.50±4.93	27.50±7.28	0.295
Operation time(min, $\bar{x}\pm s$)	74.00±11.50	70.00±12.91	0.474

2.3 纳入患者ACT监测情况

比伐芦定组患者给药15 min后ACT值（280.5±12.5）s，至手术结束时基本稳定在（275.3±9.9）s。肝素钠组患者15 min后ACT值（276.5±6.1）s，至手术结束时达到最低（234.9±7.9）s。2组患者给药15 min时ACT的差异不具有统计学意义（$P>0.05$）；自给药30 min后多次监测，比伐芦定组ACT值均高于肝素钠组[30 min：（279.5±5.5）和（258.1±3.0）s；60 min：（282.1±6.8）和（241.8±8.6）s；手术结束时：（275.3±9.9）和（234.9±7.9）s]，差异具有统计学意义（$P<0.05$；图1）。

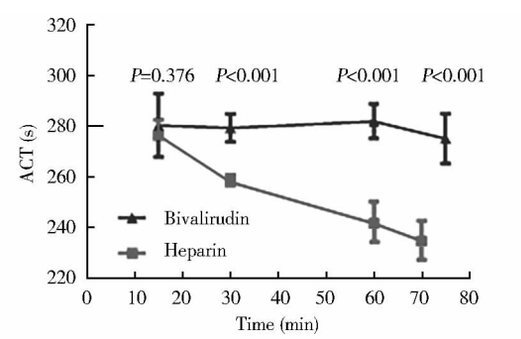


图1 比伐芦定组与肝素钠组ACT监测变化曲线

Figure 1 Differences of ACT values between bivalirudin group and heparin group

ACT: activated coagulation time.

2.4 纳入患者出血事件及血栓事件情况

2组患者围术期无大出血事件及血栓性事件发生。比伐芦定组及肝素钠组患者分别有1例（2%）及3例（6%）出现小出血事件，差异无统计学意义（$P=0.307$）。

3 讨 论

抗凝治疗是PCI围术期抗栓治疗的重要环节，《中国经皮冠状动脉介入治疗指南2016》推荐PCI术中抗凝药物使用比伐芦定或肝素钠，并建议术前采用CRUSADE评分评估出血风险。本研究纳入的患者CRUSADE评分均属于出血低危风险人群，该分层下发生出血事件的风险大约为1.5%，术中使用抗凝药物较为安全合理，但是在一定程度上会造成选择偏倚。

术中监测ACT有助于评估抗凝药物是否达到理想抗凝效果[6]。曾有国内研究者对比伐芦定及肝素钠给药后ACT变化情况做过统计调查，发现事实上并非所有患者在给药后均能达到理想抗凝水平或术中ACT稳定维持在理想水平，这种情况在应用肝素钠时更为常见[4,7]。本研究中比伐芦定组患者给予负荷量药物15 min后ACT可满足PCI手术要求，同时术中持续稳定在较高水平；肝素钠组患者虽给药15 min后ACT亦可达标，但术中持续下降，至1 h左右已降至介入手术要求的ACT下限临界值，该动态变化趋势与既往研究基本一致[8]。上述现象与比伐芦定和肝素钠的药理学机制有关[9]。比伐芦定属水蛭素衍生物，为合成肽类物质，直接作用于凝血酶，即刻起效、半衰期短，且不会诱导激活血小板；肝素纳为硫酸氨基葡萄糖的钠盐，属黏多糖类物质，通过催化抗凝血酶发挥抗自身性血栓和接触性血栓的双重抗凝作用，但其血浆蛋白结合率高，生物利用率低，半衰期不稳定。

比伐芦定相比肝素钠对血小板功能影响更显著，抗凝效果更佳，不良反应发生率低[10,11]，且比伐芦定较肝素钠发生死亡、出血性事件及血栓性事件的风险也更低[12-14]。本研究中出血性事件与血栓性事件发生率较低，并未得出药物安全性方面显著差异性结论，但可以说明在充分评估缺血与出血风险后，使用这2种抗凝药物是相对安全的。需要补充的是，在急诊冠状动脉PCI术的情况下或针对出血高危风险人群，比伐芦定与肝素钠的有效性与安全性比较尚存在争议[15-18]。

综上所述，比伐芦定及肝素钠在择期冠状动脉PCI术中均是有效且安全的抗凝药物，但使用比伐

芦定效果更稳定。PCI 术中应注意:(1)应用比伐芦定确保 ACT 达标后,术中按需复测 ACT;(2)应用肝素钠在给药后除监测 ACT 以确保达标外,术中以间隔 15 min 复测 ACT 为宜。

【参考文献】

[1] Mottillo S, Filion KB, Joseph L, *et al*. Defining optimal activated clotting time for percutaneous coronary intervention: a systematic review and Bayesian meta-regression[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89(3): 351-366. DOI: 10.1002/ccd.26652.

[2] Dillinger JG, Ducrocq G, Elbez Y, *et al*. Activated clotting time to guide heparin dosing in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with Ⅱb/Ⅲa inhibitors: impact on ischemic and bleeding outcomes: insights from the TAO trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(6): e006084. DOI: 10.1161/circinterventions.118.006084.

[3] Louis DW, Kennedy K, Lima FV, *et al*. Association between maximal activated clotting time and major bleeding complications during transradial and transfemoral percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(11): 1036-1045. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.01.257.

[4] 比伐卢定多中心临床研究协作组. 国产比伐卢定用于冠状动脉介入治疗术中抗凝的疗效和安全性评价[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(5): 331-334. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2011.05.005.
Cooperative group of domestic bivalirudin multi-center clinical trial. Evalution of anticoagulant efficacy and safety for domestic bivalirudin during percutaneous coronary intervention[J]. Chin Circ J, 2011, 26(5): 331-334. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2011.05.005.

[5] Ducrocq G, Jolly S, Mehta SR, *et al*. Activated clotting time and outcomes during percutaneous coronary intervention for non-ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from the FUTURA/OASIS-8 trial[J]. Am J Cardiol, 2015, 92(12): 1445-1447. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.056.

[6] Gui YY, Huang FY, Huang BT, *et al*. The effect of activated clotting time values for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2016, 144: 202-209. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.025.

[7] 顾永红, 韩建伦. 择期 PCI 手术患者中普通肝素的抗凝达标状况研究[J]. 中南药学, 2016, 14(6): 662-5. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2016.06.023.
Gu YH, Han JL. Activated clotting time post therapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Central South Pharmacy, 2016, 14(6): 662-665. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2016.06.023.

[8] Xiang DC, Gu XL, Song YM, *et al*. Evaluation on the efficacy and safety of domestic bivalirudin during percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J, 2013, 126(16): 3064-3068. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122569.

[9] Eedoes G, Ortmann E, Martinez Lopez De Arroyabe B, *et al*. Role of bivalirudin for anticoagulation in adult perioperative cardiothoracic practice[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 8: S1053-0770(19)30087-0. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.08.022.

[10] 梁鉴文, 梁伦昌, 陈伟泉. 比伐卢定和肝素在急诊冠脉介入治疗术中对血小板功能的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17(2): 109-11. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2019.02.002.
Liang JW, Liang LC, Chen WQ. Effect of bivalirudin and heparin on platelet function in emergency percutaneous coronary intervation[J]. J Bethune Med Sci, 2019, 17(2): 109-111. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2019.02.002.

[11] 廖威, 章楠, 詹冀. 比伐卢定在老年急性心肌梗死患者急诊行经皮冠状动脉介入术中的效果[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 127-131. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.030.
Liao W, Zhang N, Zhan J. Efficacy of bivalirudine in emergency percutaneous coronary intervention for elderly patients with acute myocardial infarction[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2020, 19(2): 127-131. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.030.

[12] Ndrepepa G, Neumann FJ, Schulz S, *et al*. Incidence and prognostic value of bleeding after percutaneous coronary intervention in patients older than 75 years of age[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(2): 182-189. DOI: 10.1002/ccd.25189.

[13] Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, *et al*. Bivalirudin *versus* heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the bivalirudin angioplasty study[J]. Am Heart J, 2001, 142(6): 952-959. DOI: 10.1067/mhj.2001.119374.

[14] Liu XQ, Luo XD, Wu YQ. Efficacy and safety of bivalirudin *vs* heparin in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medcine (Baltimore), 2020, 99(6): e19064. DOI: 10.1097/md.0000000000019064.

[15] Patel H, Garris R, Bhutani S, *et al*. Bivalirudin *versus* heparin during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Cardiol Res, 2019, 10(5): 278-284. DOI: 10.14740/cr921.

[16] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, *et al*. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes[J]. New Engl J Med, 2015, 373(11): 997-1009. DOI: 10.1056/NEJMoa1507854.

[17] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, *et al*. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) Ⅲ trial: randomized comparison of bivalirudin *versus* unfractionated heparin in patients at increased risk of bleeding undergoing transfemoral elective coronary stenting[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(3): 414-423. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.10.015.

[18] Steg PG, Van 'T Hof A, Hamm CW, *et al*. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI[J]. New Engl J Med, 2013, 369(23): 2207-2217. DOI: 10.1056/NEJMoa1311096.

(编辑: 门可)

·临床研究·

miR-200c 通过下调 TUBB3 基因表达逆转老年肺癌患者顺铂耐药性的机制

赵云龙[1],李少军[1],陈平[1],刘阳[2*]

([1]解放军总医院第四医学中心胸外科,北京 100048; [2]解放军总医院第一医学中心胸外科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨 miR-200c 逆转肺癌细胞顺铂耐药性的作用机制。**方法** miR-200c 模拟物转染肺癌 A549 细胞后,采用实时定量 PCR 法检测 miR-200c 的表达;采用细胞活力测定(MTS)法检测 miR-200c 对肺癌 A549 细胞顺铂耐受性的影响。采用流式细胞术(FCM)检测肿瘤细胞凋亡率的变化。采用 Western blotting 检测肿瘤细胞耐药蛋白 survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达。通过生物信息学分析发现 miR-200c 下游靶分子 TUBB3 表达存在差异后,构建 TUBB3 3′UTR 的野生型和突变型荧光素酶报告载体,然后利用双荧光素酶活性分析 miR-200c 对 TUBB3 基因表达的结合位点和调控作用。通过 Western blotting 检测 miR-200c 对 TUBB3 蛋白表达的调控作用以及 Bcl-2 蛋白和肿瘤细胞耐药蛋白 survivin 的表达。采用 SPSS 19.0 统计软件分析实验数据。**结果** 与对照组相比,miR-200c 转染肺癌细胞株后,肺癌细胞对顺铂的敏感性呈明显增加趋势[IC_{50} 分别为(37.3±3.1)和(15.3±3.3)μmol/L,$P<0.01$]。过表达 miR-200c 的 A549/DDP 组的细胞凋亡率明显高于 NC 组($P<0.01$)。而肿瘤耐药相关基因 Bcl-2 和 survivin 蛋白表达降低。转染 miR-200c mimics 的 A549/DDP 细胞中 TUBB3 蛋白和 mRNA 的表达均下调($P<0.01$)。双荧光素酶活性分析显示 miR-200c 对 TUBB3 基因表达具有调控作用($P<0.01$)。这些结果均证实 TUBB3 为 miR-200c 的下游靶基因。pcDNA-TUBB3 质粒转染后,过表达 miR-200c 的 A549/DDP 细胞株 survivin 和 Bcl-2 蛋白表达较 miR-200c mimics 组上调。**结论** miR-200c 可通过下调 TUBB3 基因的表达逆转肺癌顺铂耐药细胞的耐药性。

【关键词】 miR-200c;TUBB3 基因表达;调控机制

【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.102

miR-200c reverses cisplatin resistance in elderly lung cancer patients by down-regulating TUBB3 gene

ZHAO Yun-Long[1], LI Shao-Jun[1], CHEN Ping[1], LIU Yang[2*]

([1]Department of Thoracic Surgery, Fourth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; [2]Department of Thoracic Surgery, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the underlying mechanism of miR-200c reversing the drug resistance of lung cancer cells to cisplatin (DDP). **Methods** After transfection of miR-200c mimics into lung cancer A549 cells, the expression of miR-200c was detected by real-time PCR. MTS assay was employed to measure the cell viability to observe the tolerance of A549 cells to DDP. Flow cytometry was used to measure the apoptosis rate of the cells, and Western blotting was applied to test the expression of survivin and Bcl-2 protein. After bioinformatics analysis showed that TUBB3, the downstream target molecule of miR-200c, was expressed differentially, luciferase reporter vectors containing wild type and mutant TUBB3 3′UTR were constructed, and the regulation effect and binding site of miR-200c to TUBB3 was studied by double luciferase reporter assay. The regulatory effect of miR-200c on the expression of TUBB3 protein, and on the expression of survivin and Bcl-2 protein were detected by Western blotting. SPSS statistics 19.0 was used to perform the statistical analysis. **Results** Compared with the control group, miR-200c transfection significantly increased the sensitivity of lung cancer cells to cisplatin [IC_{50}: (37.3±3.1) *vs* (15.3±3.3) μmol/L, $P<0.01$]. And the overexpression of miR-200c also resulted in the increased apoptosis rate of expression of A549/DDP cells ($P<0.01$), and decreased expression of survivin and Bcl-2 protein. The expression of TUBB3 at protein and mRNA levels was down-regulated in A549/DDP cells transfected with miR-200c mimics ($P<0.01$). Double luciferase reporter assay showed that miR-200c could regulate the expression of TUBB3 ($P<0.01$). All these results confirmed that TUBB3 was the downstream target gene of miR-200c. After pcDNA-TUBB3 plasmid was transfected, the expression of survivin and Bcl-2 protein in A549/DDP cells with miR-200c overexpression was up-regulated than that in the cells transfected with miR-200c mimics. **Conclusion** miR-200c can reverse the drug resistance of DDP-resistant lung cancer cells by down-regulating TUBB3 expression.

收稿日期: 2020-03-08; **接受日期**: 2020-04-25

通信作者: 刘阳, E-mail: liu_y301@126.com

【Key words】 miR-200c; TUBB3 gene expression; regulation mechanism
Corresponding author: *LIU Yang*, *E-mail*: *liu_y301@126.com*

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的肿瘤之一[1]。大多数肺癌患者早期并无明显症状,很多患者确诊时已处于中晚期且伴有病灶远处转移,因而失去外科手术切除或放疗的机会[2]。美国 2019 年癌症生存统计报告数据表明,约 3/4 的肺癌幸存者年龄≥65 岁,肺癌确诊的中位年龄为 70 岁,老年人已成为肺癌的高发人群[3]。近年来,肺癌的新型治疗药物不断问世,其中,分子靶向治疗药物由于其特异性强和毒副反应小等优点,为老年肺癌患者提供了更多治疗选择。但是,该类药物因其适应证存在局限性,并不适合大多数老年肺癌患者。以铂类药物为主的联合化疗方案仍然是老年肺癌治疗的标准一线化疗方案。但是,随着铂类化疗药物在临床中的广泛应用,肿瘤细胞对此类药物的耐药性也逐渐增强,从而导致化疗疗效明显降低,这给老年肺癌的治疗带来了严峻挑战;另一方面,由于老年患者的重要器官功能均存在一定程度的衰退,因药物耐受性欠佳等原因,很多老年患者不得不选择放弃化疗[4]。

microRNA(miRNA)是一类内源性非蛋白编码的小分子 RNA,约 18~24 个核苷酸,可通过与靶 mRNA 的互补序列相结合在转录后水平调控基因表达,进而诱导靶 mRNA 的降解或基因沉默[5]。大量研究表明,miRNA 对几乎所有已知的癌变过程,包括细胞生长、增殖、分化、血管生成、细胞凋亡以及侵袭和转移均具有调节作用[6]。miR-200c 作为 miRNA 家族的成员,已成为近年的研究热点,其在恶性肿瘤发病机制中的作用备受关注[7]。研究发现,miR-200c 家族作为重要的抑癌基因在肺癌组织中呈低表达。近年有研究报道,miR-200c 在正常干细胞与乳腺癌干细胞中的表达显著下调,证实 miR-200c 过表达可通过靶向干细胞再生因子 BMI-1 显著抑制乳腺癌干细胞的干性特征[8,9]。然而,miR-200c 在肺癌耐药性中的作用机制尚不完全清楚。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

人肺癌细胞系 A549 和 A549/顺铂(cisplatin,DDP)均购自中国科学院上海生科院细胞资源中心;顺铂和染色试剂噻唑兰(MTT)购自 Sigma 生物公司;脂质体 2000 购自 Invitrogen 生物公司;兔抗人 β-actin、TUBB3、survivin 和 Bcl-2 单克隆抗体、山羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司;siRNA 由上海吉玛生物科技有限公司合成。

1.2 细胞准备

采用含 10%胎牛血清的 F12K 培养基培养人肺癌 A549 细胞及其顺铂耐药株 A549/DDP,在实验过程中取对数生长期细胞。以 miR-200c 模拟物(miR-200c mimics)分别转染 A549 细胞和 A549/DDP 细胞并设阴性对照(negative control,NC)组。

1.3 MTS 法检测 miR-200c 对细胞耐药性的影响

取对数生长期细胞,以 2×10^4/ml 密度接种于 96 孔板,每孔 100 μl,放置过夜使细胞贴壁生长。将不同浓度的顺铂加入到对应的实验孔中,继续培养 72 h 后吸去培养基,加入 100 μl 0.5 mg/ml 的 MTS 试剂,继续培养 4 h。孵育结束后,在 490 nm 波长处测定光密度($A_{490\,nm}$),并根据公式[细胞抑制率=(1-实验组 $A_{490\,nm}$/对照组 $A_{490\,nm}$)×100%]计算药物对细胞生长的抑制率。以顺铂浓度对数值为横坐标、细胞抑制率为纵坐标作图并拟合抑制曲线,求得 IC_{50} 值。

1.4 Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡

首先根据实验设计分组以 miR-200c mimics 转染,转染 48 h 后收集细胞,以 PBS 缓冲液洗涤 2 次;取细胞数为 2×10^5 个的细胞悬液,离心并弃去上清液,加入 195 μl 结合液,再次轻轻反复吹打细胞悬液后,加入 5 μl AnnexinV-FITC 混匀,在室温和避光环境下继续孵育 10 min 后,离心,弃上清液。再加入 10 μl 碘化丙啶(propidium iodide,PI),混匀,在 1 h 内用流式细胞术检测。以上步骤重复操作 3 次。

1.5 检测 A549/DDP 细胞中多种蛋白的表达

取 miR-200c mimics 转染的、处于对数生长期的 A549/DDP 细胞裂解液提取蛋白。采用二辛可宁酸法测定细胞裂解液中的蛋白含量。12%SDS-PAGE 电泳分离后,采用半干转移法将分离胶内的蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)。用 5%脱脂奶粉 TBS-T 缓冲液(25 mmol/L Tris,150 mmol/L NaCl,1% Tween 20,pH7.5)封闭 PVDF 膜后洗膜,滴加一抗;4℃下过夜培养,洗涤去除一抗后,加 HRP 标记的二抗在室温下孵育 2 h,洗膜;凝胶成像分析系统曝光成像并分析图像,以 β-actin 为内参照计算蛋白的相对含量。

1.6 采用实时 PCR 法检测 miR-200c 和 TUBB3 mRNA 的表达

收集转染后的各组细胞,使用 TRIzol 试剂提取总 RNA,根据试剂盒说明书要求操作,反转录合成 cDNA 并进行 PCR 反应,反应条件为 95℃ 20 s,95℃ 10 s,60℃ 20 s,70℃ 10 s,共 40 个循环。miR-200c 表达量以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。miR-200c 反转录引物:5′-GTCGTATCCAGTGCGTGTCGTGGAGTCGGCAATTGCACTGGATACGACTCCATC-3′;PCR 上游引物:5′-GGTAATACTGCCGGGTAAT-3′,下游引物:5′-CAGTGCGTGTCGTGGAGT-3′。TUBB3 上游引物:5′-AAAGAATTCGACGCCACGGCCGAGGAAGAGG-3′,下游引物:5′-AAAAAGCTTAAGGGTATCTGACAGCAATAGA-3′。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析实验数据。结果以均数±标准差表示。组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 法。$P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组细胞株的 miR-200c 表达情况

A549 转染组中的 miR-200c 的表达水平显著高于 A549/DDP 转染组($P<0.001$;图 1A);A549/DDP miR200c mimics 转染组中的 miR-200c 表达水平明显高于 NC 组($P<0.01$;图 1B)。

2.2 miR-200c 表达对 A549/DDP 细胞顺铂敏感性的影响

与 NC 组相比,miR200c mimics 组中的 A549/DDP 细胞株对顺铂的敏感性显著增加,IC_{50} 值由(37.3±3.1)μmol/L 下降至(15.3±3.3)μmol/L($P<0.01$)。

2.3 miR-200c 对 A549/DDP 细胞凋亡的影响

采用 Annexinv-FITC/PI 双染法检测 miR-200c 过表达对 A549/DDP 细胞凋亡的影响。结果发现:过表达 miR-200c 的 A549/DDP 组的细胞凋亡率明显高于 NC 组($P<0.01$;图 2)。

2.4 miR-200c 对 A549/DDP 细胞中 survivin 和 Bcl-2 蛋白表达的影响

为了进一步探讨 miR-200c 逆转 A549/DDP 耐药性,我们观察了 miR-200c 是否与肿瘤耐药相关基因 survivin 和 Bcl-2 的蛋白表达相关。结果发现 A549/DDP 过表达 miR-200c 后,survivin 和 Bcl-2 蛋白表达明显下调(图 3)。

2.5 miR-200c 增加肺癌细胞对顺铂的耐药性的机制

通过生物信息学分析发现,TUBB3 可能是 miR-200c 的靶基因,而 survivin 和 Bcl-2 并非 miR-200c 的靶蛋白(图 4A)。为了验证这一假设,我们首先在 A549/DDP 细胞中转染 miR-200c mimics,检测 TUBB3 蛋白和 mRNA 的表达情况。结果发现,过表达 miR-200c 后,TUBB3 蛋白和 mRNA 的表达均下

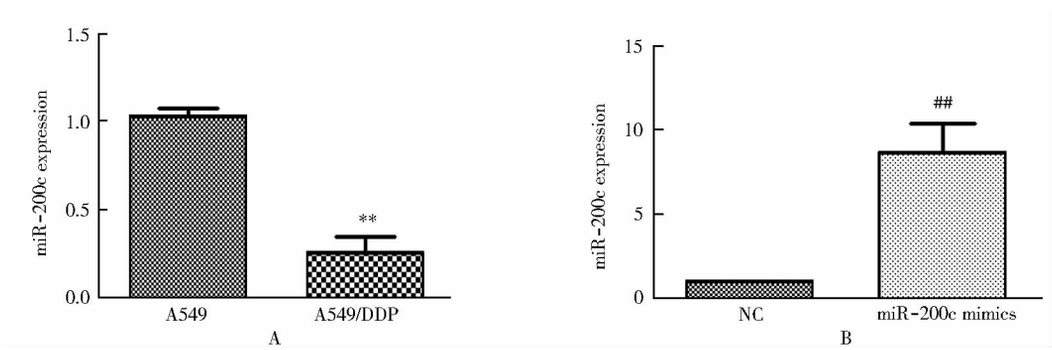


图 1 A549/DDP 细胞中 miR-200c 的表达

Figure 1 miR-200c expression in A549 and A549/DDP cells

NC: negative control. Compared with A549 group, $^{**}P<0.01$; compared with NC group, $^{\#\#}P<0.01$.

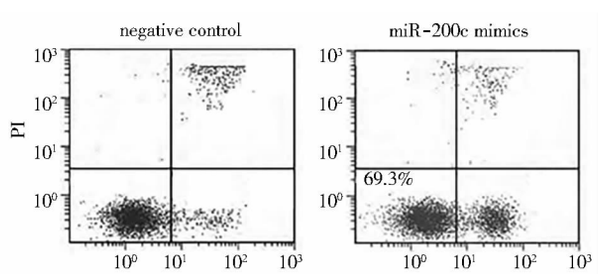


图 2 各组细胞凋亡率结果

Figure 2 Apoptosis rates of each group

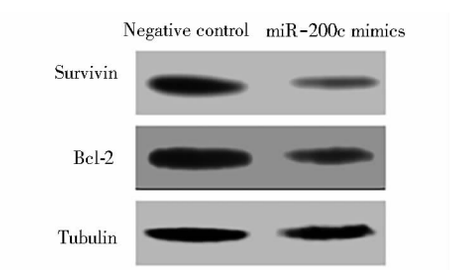


图 3 各组 survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达情况

Figure 3 Expression of survivin and Bcl-2 proteins in each group

调($P<0.01$;图 4B,C);其次,我们构建了 TUBB3 3′ UTR 野生型和突变型荧光素酶报告载体,并利用双荧光素酶活性分析检测 miR-200c 对 TUBB3 基因表达的调控作用和结合位点($P<0.01$;图 4D)。这些结果均证实 TUBB3 为 miR-200c 的下游靶基因。最后,为了与 miR-200c mimics 转染组比较,我们在过表达 miR-200c 的 A549/DDP 细胞株中同时转染了 pcDNA-TUBB3 质粒,结果发现 survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达较 miR-200c mimics 组上调(图 4E)。上述结果证实 miR-200c 可通过下调其下游靶分子 TUBB3 的基因表达下调 survivin 和 Bcl2 蛋白的表达,最终增加肺癌细胞对顺铂的耐药性。

3 讨 论

肺癌的发病率和死亡率居高不下,是最常见的恶性肿瘤之一。多数肺癌患者,尤其是老年患者,确诊时已属于中晚期。随着全球老龄化的加剧,老年肺癌患者的人数不断增加。由于老年肺癌患者身体的各个器官机能均处于衰退阶段,而且患有的基础疾病较多,故外科治疗风险较大;另外,化疗虽然是中晚期肺癌治疗相对安全有效的方法,但由于老年患者肾功能减退以及药物治疗不耐受等原因,严重影响了其在老年肺癌患者中的疗效[10,11]。

近年来,由于治疗方案的不断优化,靶向药物不断涌现,老年肺癌的治疗现状得到了明显改善[12]。靶向药物治疗和免疫疗法在肺癌治疗中已取得重大进展,而且效果较为显著,但其高昂的治疗费用却使得很多患者望而却步。目前铂类化疗方案仍然是最常用的标准治疗方案,而且顺铂也是最经济的治疗药物。顺铂可通过诱导细胞凋亡阻止肿瘤细胞的生长,其作用机制为通过靶向 DNA 和拓扑异构酶Ⅱ(TopoⅡ)抑制 DNA 的转录与合成[13]。但在肺癌治疗的临床实践中,顺铂较高的耐药率,使其疗效明显降低[14],这一问题亟待解决。

因此,解决肿瘤细胞的耐药性、研究逆转肿瘤耐药性的机制与方法对于提高老年肺癌患者的生存率和改善生活质量具有非常重要的意义。

近年来的大量研究发现,铂类药物在抗肿瘤作用和肿瘤耐药性中的机制甚为复杂。这些机制通常与胞饮过程、铜离子受体、谷胱甘肽、铜转运 P 型 ATP 酶(ATP7B)以及 DNA 修复蛋白等多种因素有关[4]。因此,目前尚未发现合适的靶点能够逆转肿

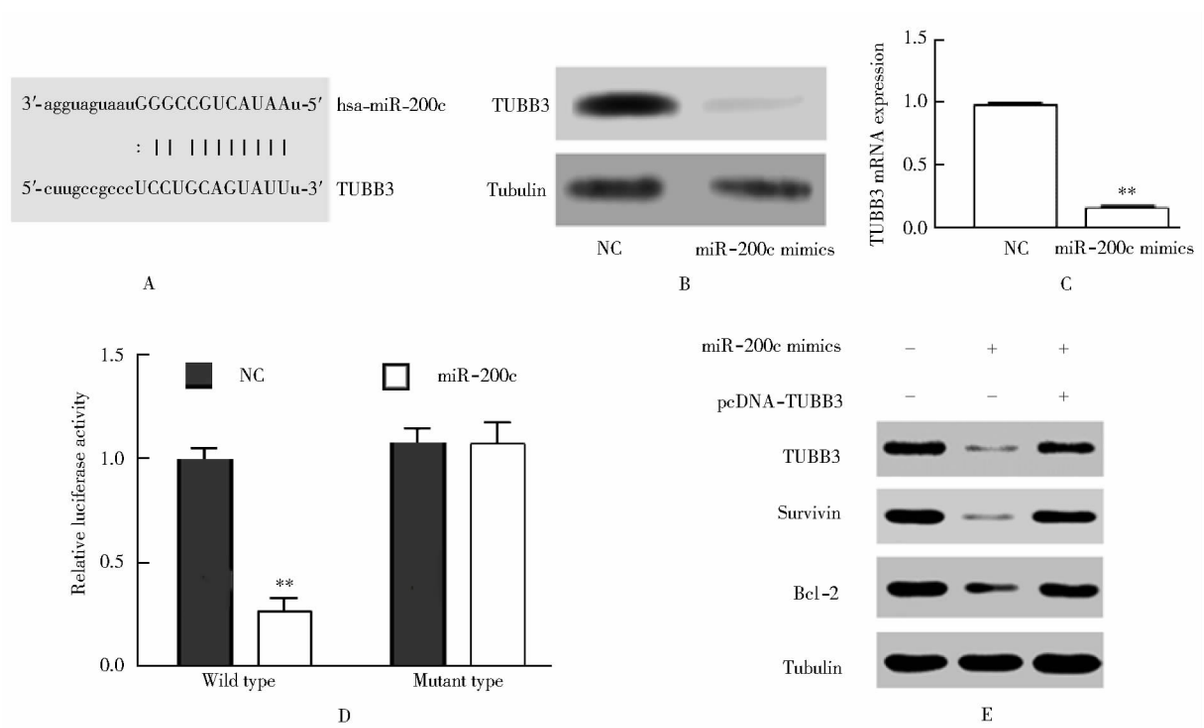


图 4 miR-200c 通过调控其下游靶分子 TUBB3 而影响 survivin 和 Bcl2 的表达

Figure 4 miR-200c affects expression of survivin and Bcl-2 protein by regulating its downstream target molecule TUBB3

A: sequences of miR-200c and target gene TUBB3; B: expression of TUBB3 in each group; C: expression of TUBB3 mRNA in each group; D: luciferase activity of TUBB3 3′UTR wild type and mutant type; E: miR-200c down-regulates TUBB3 and affects expression of survivin and Bcl-2 protein. NC: negative control. Compared with NC, $^{**}P<0.01$.

瘤细胞对铂类药物的耐药性。近来,miRNA 作为调控肿瘤细胞侵袭、转移、耐药及凋亡的关键因子而备受关注[15,16]。其中 miR-200c 参与对多个经典细胞信号通路的调节,从而调控肿瘤细胞的侵袭、耐药及凋亡等过程。在临床实践中,尤其是老年肺癌患者,通常由于没有较好的外科治疗条件而不得不将化疗作为首选治疗方法,但肿瘤细胞对化疗不敏感,这是所有临床医师面临的最大挑战,因为这不仅会增加患者的痛苦,而且可能会延误治疗时机,降低疗效。miR-200c 在肿瘤中的异常表达是抗肿瘤治疗疗效评估的一个重要因素,其作为一种生物标志物,使得个体化诊断及治疗成为可能,以此增加抗肿瘤疗效,同时也能缓解恶性肿瘤患者的心理应激状态[17-19]。survivin 仅在肿瘤细胞和胚胎组织中表达,其可抑制肿瘤细胞的凋亡并具有肿瘤特异性,是细胞凋亡抑制蛋白家族的成员,能够促进细胞增殖和血管形成[20],已成为一个公认的具有较高价值的肿瘤治疗靶点。Bcl-2 蛋白可抑制肿瘤细胞的凋亡。研究发现,肿瘤细胞的耐药性与 Bcl-2 在肿瘤中的高表达密切相关[21,22]。有研究发现,在非小细胞肺癌顺铂耐药的细胞株 A549/DDP 中,下调 survivin 与 Bcl-2 蛋白的表达可逆转肿瘤细胞的耐药性。

本研究结果表明,在非小细胞肺癌顺铂耐药的 A549/DDP 细胞株中,miR-200c 表达明显下调,表明 miR-200c 的低表达与肿瘤产生耐药性的过程密切相关。miR-200c mimics 转染显著降低了 survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达,同时可显著增加 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性。这些结果表明,过表达 miR-200c 可能通过对 survivin 和 Bcl-蛋白表达水平的调节显著减少细胞株的顺铂耐药性。另外,本研究同时探讨了 miR-200c 对 survivin 和 Bcl-2 蛋白表达的调控过程。TUBB3 是唯一一种能够影响微管稳定性的微管蛋白,其表达的差异直接与化疗药物敏感性相关。有研究发现,在乳腺癌肿瘤细胞中,上调 miR-200c 表达可通过抑制 TUBB3 表达增加肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性。本研究同样发现肺癌细胞过表达 miR-200c 后,TUBB3 蛋白和 mRNA 的表达水平均下调。而且,在过表达 miR-200c 的 A549/DDP 细胞中过表达 TUBB3 基因后,结果发现 survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达高于 miR-200c mimics 组。综上,我们发现 miR-200c 过表达可明显增加顺铂在肺癌治疗中的敏感性,能够导致与肿瘤耐药相关基因 survivin 和 Bcl-2 的蛋白表达水平下调,进一步证实 miR-200c 可通过下调其下游靶分子 TUBB3 基因的表达从而下调 survivin 和 Bcl-2 蛋白表达,以增加肺癌细胞对顺铂的耐药性。

综上所述,miR-200c 通过对 TUBB3 基因表达调节在逆转肺癌顺铂耐药性的过程中发挥重要作用,其作用机制可能与多种耐药和细胞凋亡相关蛋白的表达调控密切相关。对相关耐药机制的进一步明确可为老年肺癌患者制定个体化治疗策略提供参考依据。

【参考文献】

[1] 李龙芸. 老年Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌的化学治疗[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2005,4(3): 166-168. DOI:10.3969/j.issn.1671-5403.2005.03.002.
Li LY. Chemotherapy in elderly for stage Ⅲ/Ⅳ non-small cell lung cancer[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2005,4(3): 166-168. DOI:10.3969/j.issn.1671-5403.2005.03.002.

[2] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, *et al*. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(5): 363-385. DOI:10.3322/caac.21565.

[3] 张银文, 蒋浩, 毛晓博, 等. Myrian 影像后处理系统在老年早期肺癌诊断中的应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018,17(10): 735-739. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.169.
Zhang YW, Jiang H, Mao XB, *et al*. Application of Myrian post-processing system in the diagnosis of early-stage lung cancer in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018,17(10): 735-739. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.169.

[4] 毛楠, 何关生, 饶进军, 等. 沉默 Bmi-1 表达可逆转肺癌细胞对顺铂的耐药性[J]. 南方医科大学学报, 2014,34(7): 1000-1004. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2014.07.17.
Mao N, He GS, Rao JJ, *et al*. Effect of silencing Bmi-1 expression in reversing cisplatin resistance in lung cancer cells and its mechanism[J]. J South Med Univ, 2014, 34(7): 1000-1004. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2014.07.17.

[5] Wu KL, Tsai YM, Lien CT, *et al*. The roles of microRNA in lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1611. DOI:10.3390/ijms20071611.

[6] Bica-Pop C, Cojocneanu-Petric R, Magdo L, *et al*. Overview upon miR-21 in lung cancer: focus on NSCLC[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(19): 3539-3551. DOI:10.1007/s00018-018-2877-x.

[7] Lei W, Kang W, Nan Y, *et al*. The downregulation of miR-200c promotes lactate dehydrogenase A expression and non-small cell lung cancer progression[J]. Oncol Res, 2018, 26(7): 1015-1022. DOI:10.3727/096504018X15151486241153.

[8] Li F, Liang A, Lv Y, *et al*. microRNA-200c inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting the BMI-1 gene through the phospho-AKT pathway in endometrial carcinoma cells *in vitro*[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5139-5149. DOI: 10.12659/MSM.907207.

[9] Akkouch A, Eliason S, Sweat ME, *et al*. Enhancement of microRNA-200c on osteogenic differentiation and bone regeneration by

targeting Sox2-mediated Wnt signaling and Klf4[J]. Hum Gene Ther, 2019, 30(11): 1405-1418. DOI: 10.1089/hum.2019.019.

[10] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 5-13. DOI: 10.3760.cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.
Chen WQ, Li H, Sun KX, *et al*. Report of cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Oncol, 2018, 40(1): 5-13. DOI: 10.3760.cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.

[11] 张玉秀. 老年综合评估在晚期老年非小细胞肺癌患者化疗护理中的应用效果[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(24): 3857-3859. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.24.04.
Zhang YX. The effect of elderly comprehensive evaluation in the chemotherapy nursing of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. J Mod Med Health, 2019, 35(24): 3857-3859. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.24.04.

[12] 蔡勇, 王季颖. 姜黄素联合顺铂对非小细胞肺癌细胞A549放疗增敏作用的初步研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(1): 13-17.
Cai Y, Wang JY. A preliminary study on radiosensitization effect of curcumin plus cisplatin on non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Chin Clin Oncol, 2015, 20(1): 13-17.

[13] 龚道辉, 闵凌峰. 非小细胞肺癌顺铂耐药相关长链非编码RNA研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(24): 1896-1898. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.24.012.
Gong DH, Min LF. Progress of non-small cell lung cancer cisplatin resistance associated long non-coding RNA[J]. Int J Respir, 2018, 38(24): 1896-1898. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.24.012.

[14] 候聪芳, 达林泰. RbAP48与恶性肿瘤的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(5): 67-71. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2018.05.012.
Hou CF, Da LT. Research progress of RbAP48 and malignant tumors[J]. Prac Oncol J, 2018, 32(5): 67-71. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2018.05.012

[15] 刘德春, 娄艳辉, 王灵芝, 等. 沉默miR-21表达对顺铂耐药卵巢上皮性癌细胞耐药性的影响及其机制研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(4): 300-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.04.011.
Liu DC, Lou YH, Wang LZ, *et al*. Effect of miR-21 silencing on cisplatin resistance in ovarian epithelial cancer cells and its mechanism[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2016, 51(4): 300-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.04.011.

[16] 韦尉元, 曹稳珑, 张笑石, 等. MicroRNA-1284在胃癌中的表达及其作用机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(3): 440-446. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.03.010.
Wei WY, Cao WL, Zhang XS, *et al*. Expression of microRNA-1284 in gastric cancer and underlying mechanism[J]. Chin J Pathophysiol, 2015, 31(3): 440-446. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.03.010.

[17] Byun Y, Choi YC, Jeong Y, *et al*. miR-200c downregulates HIF-1α and inhibits migration of lung cancer cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 28. DOI: 10.1186/s11658-019-0152-2.

[18] Karimi Mazraehshah M, Tavangar SM, Saidijam M, *et al*. Anticancer effects of miR-200c in colorectal cancer through BMI1[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 10005-10012. DOI: 10.1002/jcb.27330.

[19] Wu MJ, Chen YS, Kim MR, *et al*. Epithelial-mesenchymal transition directs stem cell polarity *via* regulation of mitofusin[J]. Cell Metab, 2019, 29(4): 993-1002. DOI: 10.1016.j.cmet.2018.11.004.

[20] Lyu H, Huang JC, He ZM, *et al*. Epigenetic mechanism of survivin dysregulation in human cancer[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(7): 808-814. DOI: 10.1007/s11427-017-9230-2.

[21] Pentimalli F. Bcl2: a 30-year tale of life, death and much more to come[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 7-9. DOI: 10.1038/cdd.2017.189.

[22] Yochum ZA, Cades J, Wang H, *et al*. Targeting the EMT transcription factor TWIST1 overcomes resistance to EGFR inhibitors in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(5): 656-670. DOI: 10.1038.s41388-018-0482-y.

(编辑: 兆瑞臻)

·临床研究·

原发性高血压患者心肌微循环损伤的平板运动超声心动图相关数据

唐念[1,2],钟萍[1,2*],郑丽君[2]

([1]遵义医科大学第一临床学院,遵义 563100;[2]四川省医学科学院·四川省人民医院老年心内科,成都 610000)

【摘 要】 目的 分析原发性高血压患者心肌微循环损伤的平板运动超声心动图(TESE)相关数据。探讨原发性高血压患者心肌微循环损伤与TESE参数的相关性及其可能的发生机制。**方法** 选取2018年6月至2019年6月临床确诊原发性高血压患者47例,1周内行TESE检测,同时联合心肌声学造影(MCE)实时评估心肌微循环灌注,根据心肌微循环显像情况将高血压患者分为微循环正常组和异常组。分析原发性高血压患者心肌微循环损伤与TESE参数的相关性及其可能的发生机制。应用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。**结果** 原发性高血压患者血压严重程度对心肌微血管损伤的影响无明显差异($P>0.05$)。高血压心肌微循环损伤患者运动峰值收缩压较正常组患者升高、绝对代谢当量(METs)下降、心脏变时性功能指数减小、运动时间减少、室间隔厚度(IVST)及左心室后壁(LVPWT)较厚,运动峰值左室射血分数(LVEF)减少($P<0.05$)。高血压患者心肌微循环损伤与变时性功能、峰值LVEF呈负相关($OR=0.002$, 95%CI 0.000~0.981, $P=0.049$; $OR=0.000$, 95%CI 0.000~0.028, $P=0.002$),与LVPWT呈正相关($OR=3.745$, 95%CI 1.301~10.774, $P=0.014$)。**结论** TESE可评估高血压心肌微循环损伤患者运动前后心脏结构、功能状态及运动耐量,值得临床推广使用。原发性高血压患者心肌微循环损伤与心脏变时性功能相关,提示自主神经功能紊乱可能是原发性高血压患者心肌微循环损伤的发病机制之一。

【关键词】 原发性高血压;心肌微循环;平板运动超声心动图

【中图分类号】 R540.4+5;R541.3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.103

Treadmill exercise stress echocardiography of myocardial microcirculatory injury in patients with primary hypertension

TANG Nian[1,2], ZHONG Ping[1,2*], ZHENG Li-Jun[2]

([1]First Clinical Medical College, Zunyi Medical University, Zunyi 563100, China; [2]Department of Geriatric Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China)

【Abstract】 Objective To analyze the data obtained from treadmill echocardiography (TESE) of myocardial microcirculatory injury in patients with primary hypertension and to investigate the relationship between myocardial microcirculatory injury and TESE parameters in those patients and its possible mechanism. **Methods** A total of 47 patients with clinically diagnosed primary hypertension were enrolled from June 2018 to June 2019. All patients underwent TESE within one week. At the same time, myocardial microcirculation perfusion was evaluated in combination with myocardial contrast echocardiography (MCE). According to imaging of myocardial microcirculation, hypertensive patients were divided into normal group and abnormal group. An analysis was done of the correlation between myocardial microcirculatory injury and TESE parameters in patients with primary hypertension and its possible mechanism. SPSS statistics 23.0 was used for data analysis. **Results** In patients with primary hypertension, there was no significant difference in the association between the severity of hypertension and myocardial microvascular injury ($P>0.05$). In the abnormal group, higher peak systolic blood pressure, lower metabolic equivalents (METs), lower cardiac dysfunction index, shorter exercise time, thicker interventricular septum thickness (IVST) and left ventricular posterior wall (LVPWT), and lower peak left ventricular ejection fraction (LVEF) than in the normal group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that, in patients with hypertension, myocardial microcirculatory injury was negatively correlated with chronotropic function and peak LVEF ($OR=0.002$, 95%CI 0.000-0.981, $P=0.049$; $OR=0.000$, 95%CI 0.000-0.028, $P=0.002$) and positively correlated with LVPWT ($OR=3.745$, 95%CI 1.301-10.774, $P=0.014$). **Conclusion** TESE can evaluate cardiac structure and functional status before and after exercise, and exercise tolerance in patients with hypertensive myocardial microcirculatory injury, which is worthy of clinical application. Myocardial microcirculatory injury in

收稿日期: 2019-10-07; **接受日期**: 2020-02-15

通信作者: 钟萍, E-mail: aoaol@126.com

patients with primary hypertension is associated with cardiac chronotropic function, suggesting that autonomic dysfunction may be involved in the pathogenesis of myocardial microcirculatory injury in patients with primary hypertension.

【Key words】 primary hypertension; myocardial microcirculation; treadmill echocardiography

Corresponding author: *ZHONG Ping*, *E-mail*: *aoaol@126.com*

心肌微循环损伤是造成心肌缺血的重要机制[1],而高血压是引起心肌微循环损伤的主要危险因素之一[2]。研究表明,心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography,MCE)结合不同设备条件能够较准确评价心肌微循环灌注情况及心肌的血流量情况,目前以视觉分析为主[3,4]。本研究中以平板运动超声心动图(treadmill exercise stress echocardiography,TESE)联合 MCE 做为评价心肌微循环损伤的检查手段。TESE 通过分级运动增加心肌耗氧量,诱发潜在的心肌缺血,可评估受检者的运动耐量、心脏结构、心室收缩储备功能、血压反应等变化。笔者分析原发性高血压患者心肌微循环损伤与 TESE 的数据相关性,并探讨此类患者 TESE 的临床特点及其发生的可能机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在本院住院治疗的原发性高血压患者 47 例。将入选患者分为心肌微循环显像正常组(n = 31)与显像异常组(n=16)。微循环正常组:男性 19 例,女性 12 例,年龄(52.81±10.44)岁;微循环异常组:男性 10 例,女性 6 例,年龄(51.81±9.70)岁。纳入标准:(1)原发性高血压符合《中国高血压防治指南 2018》[5]诊断标准;(2)排除冠状动脉大血管疾病后 1 周内完成 TESE 及心肌声学造影检查;(3)检查前 3 d 内停服影响心脏负荷试验的药物。排除标准:(1)继发性高血压;(2)高危不稳定心绞痛、未控制严重心律失常、糖尿病、心力衰竭等;(3)临床资料不全;(4)对药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 观察及评价指标 观察患者 TESE 结果及 MCE 心肌节段灌注情况。诊断标准:MCE 心肌血流灌注显像延迟或减慢视为心肌微循环显像异常。收集患者一般临床资料。

1.2.2 TESE 患者先行静息心脏超声检查,动态采集静息状态下各切面图像。随后行平板运动试验,平板运动试验恢复期开始对受试者行运动超声心动图检查,1 min 内采集完成图像[6]。试验中出现头晕、胸痛、严重心律失常、心绞痛等立即终止运动。

1.2.3 MCE 患者先进行平板运动负荷试验,到达目标心率,行动态心肌超声检查时,患者于平板运动实验结束前 10~20 s 左右开始注射造影剂。采集运动后图像,待左心腔和心肌内造影浓度恒定后,触发高能量脉冲击破造影剂微泡,连续采集 20 个心动周期各个切面的动态图像,仔细观察及记录心肌造影剂再充盈过程,评估心肌微循环灌注。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。住院病例的一般资料采用描述性统计指标(率、构成比、均数、标准差、中位数等)进行分析,计量资料采用独立样本 t 检验或独立样本秩和检验,计数资料采用卡方检验,用二元 logistic 回归做多因素分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入选对象一般情况比较

2 组患者一般情况比较,差异无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Normal group (n=31)	Abnormal group (n=16)
Gender(male/female, n)	12/19	10/6
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	52.81±10.44	51.81±9.70
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	24.87±3.04	26.45±2.67
Smoking[n(%)]	14(45.16)	8(50.00)
Alcohol drinking[n(%)]	6(19.35)	6(37.50)
Fasting blood sugar [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	5.75(5.20, 6.30)	5,37(4.69, 6.05)
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.07(1.34, 2.79)	2.27(1.58, 2.96)
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.65±0.79	4.66±1.07
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.56±0.82	2.67±0.87
HDL-C [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.25(1.09, 1.41)	1.11(0.87, 1.35)

BMI: body mass index; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

2.2 病变程度对心肌微循环损伤的影响

高血压 1 级 8 例:正常组 6 例,异常组 2 例。高血压 2 级 15 例:正常组 9 例,异常组 6 例。高血压 3 级 23 例:正常组 16 例,异常组 7 例。组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 2组平板运动负荷超声心动参数比较

高血压心肌微循环损伤患者运动峰值收缩压较正常组患者升高、代谢当量(metabolic equivalents, METs)下降、心脏变时性功能指数减小、运动时间减少、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)及左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)较厚、运动峰值左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)减少($P<0.05$;表2)。

2.4 心肌微循环损伤的TESE参数回归分析

二元logistic回归分析结果显示,以心肌微循环损伤为因变量,上述有统计学差异的变量作为自变量。多因素分析显示变时性指数、LVPWT、峰值LVEF是原发性高血压患者心肌微循环损伤的独立危险因素($P<0.05$;表3)。

3 讨 论

微血管稀疏是高血压的重要病理生理改变,而心肌微循环是常见受损的靶器官之一。心肌微循环障碍是导致心肌缺血的重要机制[7],可增加心脑血管不良事件的发生风险。迄今为止,国际上尚无诊断心肌微循环疾病的金标准,国内认可确诊心肌微循环疾病的技术有正电子发射型计算机断层显像、冠状动脉内多普勒血流导丝等。但这些方式有创、费用高、不易普及。MCE操作简单、临床可行性好、费用相对低廉,而且无电离辐射损伤为其独有的优势。TESE可综合运动耐量、心率血压反应、症状、心血管负荷等多方面检测患者心脏功能。

本研究发现,心肌微循环损伤患者METs减低、运动时间减少。METs是表达各种活动时相对能量代谢水平的常用指标。研究表明METs是评价心肺健康的有效指标,与心血管疾病结局的短期和终身风险显著相关[8]。提示高血压合并心肌微循环损伤患者运动耐量下降,心肺功能可能已受损,心血管结局事件风险增高。

表2 原发性高血压患者平板运动超声心动图参数比较

Table 2 Comparison of treadmill echocardiographic parameters in patients with primary hypertension

Item	Normal group	Abnormal group	*P* value
Rest SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	131.58±15.92	133.81±13.98	0.638
Rest DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	79.16±13.54	84.56±9.98	0.166
Peak SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	177.52±23.60	192.25±21.52	0.043
Peak DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	76.74±17.99	86.25±16.68	0.053
METs[$M(Q_1, Q_3)$]	8.90(7.20, 10.60)	7.73(6.40, 9.05)	0.014
Chronotropic index ($\bar{x}\pm s$)	0.82±0.16	0.63±0.19	0.002
Sport time[s, $M(Q_1, Q_3)$]	480.50(381.00, 580.00)	402.63(310.00, 495.25)	0.010
Heart rate recovery time[s, $M(Q_1, Q_3)$]	447.50(355.00, 540.00)	361.00(331.50, 390.50)	0.920
IVST[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	9.50(9.00, 10.00)	11.00(10.00, 12.00)	0.005
LVPWT[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	9.50(9.00, 10.00)	10.50(10.00, 11.00)	0.002
Rest LVEDV[ml, $M(Q_1, Q_3)$]	78.00(68.00, 88.00)	82.00(68.25, 95.75)	0.946
Rest LVESV[ml, $M(Q_1, Q_3)$]	25.00(20.00, 30.00)	26.38(19.25, 33.50)	0.465
Peak LVEDV[ml, $M(Q_1, Q_3)$]	72.00(60.00, 84.00)	81.38(64.25, 98.50)	0.082
Peak LVESV[ml, $M(Q_1, Q_3)$]	13.00(9.00, 17.00)	17.88(11.00, 24.75)	0.057
Rest LVEF($\bar{x}\pm s$)	0.68±0.06	0.66±0.06	0.142
Peak LVEF($\bar{x}\pm s$)	0.82±0.05	0.78±0.07	0.024

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; METs: metabolic equivalents; IVST: interventricular septal thickness; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction. 1 mmHg=0.133 kPa.

表3 高血压患者心肌微循环损伤与平板运动超声心动图参数的二元logistic回归分析结果

Table 3 Results of binary logistic regression analysis of myocardial microcirculation injury and treadmill echocardiographic parameters in patients with hypertension

Factor	*B*	*SE*	χ^2	*P* value	*OR*	95%*CI*
Chronotropic index	−6.480	3.297	3.864	0.049	0.002	0.000−0.981
LVPWT	1.320	0.539	5.996	0.014	3.745	1.301−10.774
Peak LVEF	−23.284	10.058	5.359	0.021	0.000	0.000−0.028

METs: metabolic equivalents; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness; LVEF: left ventricular ejection fraction.

本研究另一发现,心肌微循环损伤患者心脏变时性功能减弱。现认为变时性功能不全预示心血管事件风险事件增加,并与自主神经功能密切相关[9,10]。故推测心肌微循环损伤患者心脏变时性功能不全可能与自主神经功能紊乱有关。本研究同时发现,心肌微循环损伤患者运动峰值收缩压升高更明显。运动时,交感神经张力增高,循环中儿茶酚胺增多引起血压升高。交感神经活动也是自主神经功能的重要因素,由此我们推测原发性高血压心肌微循环损伤与自主神经功能紊乱有关,支持前一结论。夸大的运动血压反应是心血管事件的重要预测因子[11]。定义为男性的运动收缩期峰值≥210 mmHg,女性≥190 mmHg。尽管本研究结果未达到定义值,但也反映了阳性组患者运动峰值收缩压上升较大的趋势。本研究结果提示高血压患者室间隔及左心室后壁厚度可能是心肌微循环受损的重要危险因素。

本研究还发现,心肌微循环损伤患者运动峰值 LVEF 减少,LVEF 是评估心脏收缩功能的重要指标之一。提示心肌微循环障碍患者可能存在早期左室收缩功能不全。有研究表明[12],LVEF 和受损的变时性反应之间存在通信,这种通信增加了慢性缺血性心脏病患者发生心源性猝死的风险。由此推测原发性高血压患者心肌微循环损伤可能与自主神经功能紊乱相关,再一次验证了之前的结论。

综上,原发性高血压心肌微血管损伤与自主神经功能紊乱之间可能存在联系。TESE 可为早期评估及防治高血压心肌微循环损伤患者心血管结局事件风险提供参考依据,值得临床推广使用。心血管疾病患者应该加强运动,根据自己的病情,选择合适的运动康复方式。受现况研究样本量的限制,行多因素 logistic 回归分析时,仅有变时性指数、LVPWT、峰值 LVEF 与高血压患者微循环损伤相关。但仍可体现这一趋势。本研究对可能造成心肌微循环损伤的相关因素纳入不全面,后期可加大样本量,并添加可能相关影响因素分析。

【参考文献】

[1] Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, *et al*. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris [J]. Circulation, 2018, 138(14): 1463-1480. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.

[2] Cao X, Song C, Guo L, *et al*. Quality control and validation of oscillometric blood pressure measurements taken during an epidemiological investigation [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(37): 1-7. DOI: 10.1097/MD.0000000000001475.

[3] 丁云川, 王庆慧, 李建华, 等. 心肌声学造影在心脏微循环灌注评价的应用[C]. 中国超声医学工程学会第十四届全国超声心动图学术会议论文汇编, 2018: 208-209.
Ding YC, Wang QH, Li JH, *et al*. Application of myocardial acoustic contrast in evaluation of cardiac microcirculation perfusion[C]. Compilation of Papers of the 14th National Conference of Echocardiography of Chinese Society of Ultrasound Medical Engineering, 2018: 208-209.

[4] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国心血管超声造影增强检查专家共识[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(9): 667-680. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.09.002.
Echocardiography Group, Ultrasonic Medicine Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on contrast enhancement of cardiovascular ultrasound in China[J]. Chin J Med Ultrasound (Electron Ed), 2015, 12(9): 667-680. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.09.002.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
Revision Committee of China Hypertension and Control Guidelines, China Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, *et al*. Chinese guidelines for the prevention and treatment of hypertension (2018 revised edition)[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[6] 张运, 尹立雪, 邓又斌, 等. 负荷超声心动图规范化操作指南[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(4): 632-638. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201609116.
Zhang Y, Yin LX, Deng YB, *et al*. Guidelines for standardized operation of stress echocardiography[J]. China Med Imaging Technol, 2017, 33(4): 632-638. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201609116.

[7] Karogiannis N, Senior R. Contrast echocardiography for detection of myocardial perfusion abnormalities: a clinical perspective[J]. Herz, 2017, 42(3): 287-294. DOI: 10.1007/s00059-017-4536-7.

[8] Swainson MG, Ingle L, Carroll S. Cardiorespiratory fitness as a predictor of short-term and lifetime estimated cardiovascular disease risk[J]. Scand J Med Sci Sports, 2019, 29(9): 1402-1413. DOI: 10.1111/sms.13468.

[9] Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, *et al*. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death[J]. N Engl J Med, 2005, 352(19): 1951-1958. DOI: 10.1056/NEJMoa043012.

[10] Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, *et al*. Chronotropic incompetence in chronic heart failure[J]. Circulation, 2018, 11(8): e004969. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004969.

[11] Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men[J]. Hypertension, 1992, 20(3): 333-339. DOI: 10.1161/01.hyp.20.3.333.

[12] Rib Y, Zhussupova G, Igimbayeva G, *et al*. Can chronotropic incompetence predict life-threatening ventricular arrhythmias in patients with stable ischemic heart disease? [J]. Caspian J Intern Med, 2018, 9(2): 164-170. DOI: 10.22088/cjim.9.2.164.

(编辑: 门可)

·临床研究·

股骨近端防旋髓内钉和联合拉力交锁髓内钉系统治疗老年股骨粗隆间骨折的疗效比较

梁永辉*,顾锋,李新天,郭文杰,李永军,李青松,刘申,梁勃冉,唐政杰,韦兴
(航天中心医院骨科,北京 100049)

【摘 要】 **目的** 对比股骨近端防旋髓内钉(PFNA)和联合拉力交锁髓内钉系统(Inter Tan)治疗老年股骨粗隆间骨折的临床效果。**方法** 回顾性分析2018年2月至2019年2月期间航天中心医院骨科收治的老年股骨粗隆间骨折患者的临床资料,共49例。依据治疗方法分为2组:PFNA组(n=24)和Inter Tan组(n=25)。对比2组患者的手术时长、出血量、骨折愈合时长、住院时长、并发症发生率。对比2组患者随访6个月时的Harris评分和生活质量(QOL)评分。采用SPSS 13.0软件进行统计分析。2组间比较采用t检验或χ^2检验。**结果** 2组患者术中均无螺钉松动穿出和固定断裂发生。PFNA组的手术时长[(43.04±6.25)和(72.58±6.49)min]和术中出血量[(124.5±18.8)和(238.9±25.6)ml]均显著低于Inter Tan组(P<0.05)。PFNA组患者术后并发症发生率显著高于Inter Tan组(16.0%和4.2%,P<0.05)。Inter Tan组和PFNA组术后6个月的Harris评分[(89.0±2.5)和(91.5±1.8)分]和QOL评分[(53.9±3.5)和(51.2±3.7)分]差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论** Inter Tan和PFNA对老年股骨粗隆间骨折均具有良好的临床疗效,二者各具优缺点,临床可根据患者实际情况进行选择。

【关键词】 老年人;股骨近端防旋髓内钉;联合拉力交锁髓内钉系统;股骨粗隆间骨折
【中图分类号】 R683.3; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.104

Clinical efficacy of proximal femoral nail antirotation and Inter Tan in treatment of intertrochanteric fractures in the elderly

LIANG Yong-Hui*, GU Feng, LI Xin-Tian, GUO Wen-Jie, LI Yong-Jun, LI Qing-Song, LIU Shen, LIANG Bo-Ran, TANG Zheng-Jie, WEI Xing
(Department of Orthopedics, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the clinical effect of proximal femoral nail antirotation (PFNA) and Inter Tan (an intertrochanteric antegrade proximal femoral nailing system) in the treatment of intertrochanteric fracture in the elderly. **Methods** The clinical data of 49 elderly patients with intertrochanteric fracture of femur admitted to our department from February 2014 to February 2019 were collected and analyzed retrospectively. According to the treatment, the patients were divided into PFNA group (n=24) and Inter Tan group (n=25). The operation time, bleeding volume, fracture healing time, hospitalization time and complication rate, and Harris score and quality of life (QOL) score after 6 months' follow-up were compared between the 2 groups. SPSS statistics 13.0 was used for data analysis. Student's t test or Chi-square test was employed for comparison between the 2 groups. **Results** No screw loosening or breakage was observed in both groups. The PFNA group had significantly shorter operation time [(43.04±6.25) *vs* (72.58±6.49) min] and less bleeding volume [(124.5±18.8) *vs* (238.9±25.6) ml], but obviously higher incidence rates of postoperative complications (16.0% *vs* 4.2%) when compared with the Inter Tan group (all P<0.05). There were no statistical differences in Harris score [(89.0±2.5) *vs* (91.5±1.8)] and QOL score [(53.9±3.5) *vs* (51.2±3.7)] between them at 6 months after operation (P>0.05). **Conclusion** Both Inter Tan and PFNA have good clinical efficacy in the treatment of intertrochanteric fractures in the elderly. Each of them has its own advantages and disadvantages, and clinical selection should be based on the actual situation of patients.

【**Key words**】 aged; proximal femoral nail antirotation; Inter Tan; intertrochanteric fracture of femur

Corresponding author: *LIANG Yong-Hui*, *E-mail*: *52233175@qq.com*

收稿日期: 2019-10-21; **接受日期**: 2020-02-03
通信作者: 梁永辉, E-mail: 52233175@qq.com

股骨粗隆间骨折属于股骨骨折中的常见类型，一旦受到外伤后，可能产生不同程度的疼痛及肿胀感，限制患肢活动能力，严重者甚至出现功能障碍，对患者健康及生命安全造成一定威胁[1]。老年人大多伴有骨质疏松，骨量、骨强度及骨脆性均降低，是股骨粗隆间骨折的高发人群[2]。目前，股骨粗隆间骨折的临床治疗方式较多，但常规牵引治疗已经无法获得满意疗效，术后髋关节内翻的发生率较大，甚至可能缩短肢体，加上长时间卧床极易引发感染、血栓等严重并发症，不利于快速康复[3]。随着医疗水平的发展及器械的改进，股骨近端防旋髓内钉（proximal femoral nail antirotation，PFNA）、Gamma钉和联合拉力交锁髓内钉系统（Inter Tan）等在临床上得到应用，且疗效不一[4,5]。为此，本研究选取航天中心医院骨科收治的老年股骨粗隆间骨折患者为研究对象，对比了PFNA和Inter Tan的疗效，现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年2月至2019年2月期间我院收治的老年股骨粗隆间骨折患者的临床资料，共49例。依据治疗方法分为2组：PFNA组（n=24）和Inter Tan组（n=25）。纳入标准：（1）>60岁；（2）符合股骨粗隆间骨折的诊断标准[6]，并经过CT或者X线等检查确诊；（3）资料完整。排除标准：（1）病理性骨折；（2）精神系统疾病；（3）肾性骨营养不良；（4）恶性肿瘤；（5）凝血功能障碍。

1.2 方法

1.2.1 PFNA 麻醉后患者置骨科牵引床进行复位，C型臂正侧位透视骨折复位满意，常规消毒铺巾。大粗隆顶点近侧纵向切口3~4 cm，定位大粗隆顶点并插入导针，沿着导针扩髓，插入主钉，根据经过主钉打入股骨头内的螺旋刀片位置调整主钉深度，螺旋刀片应在股骨颈的中下半部分，C型臂X线透视机引导下置入导针至股骨头关节面下5~10 mm，侧位透视导针在股骨头中央，测深后打入PFNA螺旋刀片，拧紧尾端锁定螺帽，置入远端锁钉，主钉近端拧入尾帽，冲洗切口后逐层关闭切口。

1.2.2 Inter Tan 在患者大粗隆顶点近侧行3~4 cm纵行切口，钝性分离切开直至大粗隆尖部显露，顶点略偏内置入导针，插入导针，C型臂X线透视机检查导针位置，确定位置满意后，采用软钻打开近端髓腔，根据髓腔直径决定是否需要扩髓。C型臂X线透视机引导下置入主钉，将软组织切开，置入组合钉套筒至股骨外侧皮质，透视机引导下置入导针至合适位置。钉道钻孔后，分别置入加压钉和拉力钉，锁紧主钉内稳定螺钉，置入远端锁钉，主钉近端拧入尾帽，冲洗切口后逐层关闭切口。

1.3 观察指标

对比2组患者的手术时长、出血量、骨折愈合时长、住院时长、并发症发生率。以门诊复查形式随访6个月，对比2组患者末次随访时的髋关节功能和日常生活改善情况[6]。采用Harris评分评价髋关节功能，采用生活质量（quality of life，QOL）评分评价患者日常生活的改善情况。Harris评分总分100分，>80分髋关节功能优良，70~80分髋关节功能尚可，<70分髋关节功能较差。QOL评分其中包括食欲、精神、睡眠、疼痛及日常生活等方面，总分60分，<20分生活质量极差，20~30分差，31~40分一般，41~50分较好，51~60分良好[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用t检验。计数资料以例数（百分率）表示，两组间比较采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者一般情况比较

PFNA组年龄62~79（71.1±6.3）岁，男性10例，女性14例，骨折Tronzo-Evans分型：Ⅱ型16例，Ⅲ型8例。Inter Tan组年龄61~78（70.8±7.1）岁，男性9例，女性16例，骨折Tronzo-Evans分型：Ⅱ型18例，Ⅲ型7例。2组患者一般情况比较，差异无统计学意义（P>0.05）。

2.2 2组患者围术期情况比较

2组患者术中均无螺钉松动穿出和固定断裂发生。PFNA组的手术时长和术中出血量均显著低于Inter Tan组（P<0.05；表1）。

2.3 2组患者术后并发症发生率比较

PFNA组患者术后并发症发生率显著高于Inter Tan组（16.0%和4.2%），差异具有统计学意义（χ^2=5.479，P=0.029；表2）。

2.4 随访

49例患者全部获得随访，随访率100%。Inter Tan组和PFNA组患者术后6个月的Harris评分[（89.0±2.5）和（91.5±1.8）分]和QOL评分[（53.9±3.5）和（51.2±3.7）分]差异均无统计学意义（P>0.05）。

表1 2组患者围术期情况比较

Table 1 Comparison of perioperative indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Operation time (min)	Intraoperative bleeding volume (ml)	Fracture healing time (weed)	Hospital stay length (d)
Inter Tan	24	72.58±6.49	238.9±25.6	15.25±1.08	11.37±3.50
PFNA	25	43.04±6.25	124.5±18.8	16.78±2.26	12.06±2.89
P value		0.033	0.015	0.127	0.108

PFNA: proximal femoral nail antirotation.

表2 2组患者术后并发症发生率比较

Table 2 Comparison of postoperative complications between two groups

Group	n	Venous thrombosis (n)	Malunion (n)	Nonunion (n)	Internal fixation failure (n)	Infection (n)	Total [n(%)]
Inter Tan	24	0	0	0	0	1	1(4.2)
PFNA	25	0	1	0	1	2	4(16.0)

PFNA: proximal femoral nail antirotation.

3 讨 论

股骨粗隆间骨折的患病率、致残率及死亡率均较高,对患者日常生活能力影响较大,受到医疗界重点关注。机体中股骨到粗隆位置的血运较为丰富,一旦发生骨折后难以自行愈合,同时也会大大增加髋内翻的发生概率。老年人由于自身骨量较少,且骨密度、骨强度明显衰退,是股骨粗隆间骨折的高发人群。若老年患者长时间卧床,可能引发较多并发症,因此治疗方案的选择十分重要[7]。

近年来,由于具有较强的抗旋能力和较好的稳定性,PFNA 和 Inter Tan 在众多髓内固定系统中脱颖而出,被广泛应用于股骨粗隆间骨折的治疗。PFNA 是在股骨近端髓内钉基础上进行改良,将近端锁钉更换成螺旋刀片,使其同时完成抗旋转及成角稳定性的操作[8]。Inter Tan 主钉的梯形横截面可与头颈部螺钉紧密咬合,从而起到抗旋转和加固的作用[9]。本研究结果表明,PFNA 组和 Inter Tan 组患者术后 6 个月的 Harris 评分[(89.0±2.5)和(91.5±1.8)分]和 QOL 评分[(53.9±3.5)和(51.2±3.7)分]差异均无统计学意义,表明两种术式对老年股骨粗隆间骨折患者的疗效均较好。

本研究结果表明,PFNA 组的手术时长和术中出血量均显著低于 Inter Tan 组($P<0.05$)。PFNA 的高效性和易操作性为骨科医师所公认,主要具有如下优势:(1)使用的螺旋刀片属于击打放置,对股骨头内松质骨进行挤压,从而最大可能保存骨量并在一定程度上加密了骨质[10];(2)远端给予可屈性设计理念,主钉进入时可避免应力集中,防止股骨干骨折[11];(3)主钉存在外侧 6°偏角,有助于进入大粗隆顶点;(4)外翻的解剖设计可促进髓内钉顺利进入股骨近端髓腔[12,13]。相较与 PFNA,Inter Tan 放置主钉时需要调整位置,操作明显繁琐,以至于手术时长和出血量均显著增加。但有研究显示,PFNA 的螺旋刀片易发生松动,从而导致退钉及切出的二次移位。

Inter Tan 是美国施乐辉公司的第 4 代髓内钉,具有如下优势:(1)主钉类似于关节假体的锥形设计,更加符合股骨近端的生物力学特点;(2)外壁平坦,可避免损伤股骨近端外侧壁骨质;(3)中央锁定螺钉的设计增加了稳固性,进一步促进骨折快速愈合;(4)双螺钉连锁的设计有利于加压固定和抗旋转,可有效防止退钉和切出;(5)远端给予音叉样设计,髓内钉进入时可避免应力集中,防止股骨干骨折[13]。可见,Inter Tan 在股骨粗隆间骨折患者的治疗中仍然独具优势。本研究结果也显示,Inter Tan 组患者术后并发症发生率显著低于 PFNA 组(16.0% 和 4.2%,$P<0.05$)。有研究结果显示,PFNA 组患者的退钉率显著高于 Inter Tan 组[13]。而本研究结果显示,2 组患者术中均无螺钉松动穿出和固定断裂发生,这可能与本研究为回顾性分析,纳入研究者均为老年人,在术前制定临床治疗方案时已极为慎重,对自身基础条件差、无法耐受长时间手术的老年患者选择了 PFNA 治疗,而对身体瘦弱、骨质疏松严重的老年患者选择了 Inter Tan 治疗,从而减少了退钉率,但也可能与研究的样本量较少有关。

综上所述,采用 Inter Tan 和 PFNA 治疗老年股骨粗隆间骨折的临床效果满意,均具有微创、中心性固定、生物力学和稳定性好等优点。临床医师在诊治时应详细阅片、准确把握分型,优选固定材料,对不能耐受长时间手术者适宜采用 PFNA 治疗,对骨质疏松严重者适宜采用 Inter Tan 治疗。

【参考文献】

[1] 肖镭，王肖虎. Gamma钉、PFNA和DHS治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折的疗效比较[J]. 中国老年学杂志，2015，35(12)：3347-3348，3349. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2015.12.074.
Xiao L, Wang XH. Comparative study of Gamma nail, PFNA and DHS in the treatment of osteoporotic intertrochanteric fracture[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(12): 3347-3348, 3349. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.12.074.

[2] 陈新宇. PFNA与DHS治疗超高龄股骨粗隆间骨折的疗效分析[J]. 实用医学杂志，2015，31(12)：1993-1995. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2015.12.031.
Chen XY. Curative effect analysis of PFNA and DHS in the treatment of intertrochanteric fractures in the elderly[J]. J Pract Med, 2015, 31(12): 1993-1995. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.12.031.

[3] Inal S, Taspinar F, Gulbandilar E, *et al*. Comparison of the biomechanical effects of pertrochanteric fixator and dynamic hip screw on an intertrochanteric femoral fracture using the finite element method[J]. Int J Med Robot, 2015, 11(1): 95-103. DOI: 10.1002/rcs.1584.

[4] 冯皓，黄峥，桂平. Inter Tan髓内钉与防旋型股骨近端髓内钉(PFNA)治疗股骨粗隆间骨折临床效果比较研究[J]. 当代医学，2017，2(20)：16-19. DOI：10.3969/j.issn.1009-4393.2017.20.007.
Feng H, Huang Z, Gui P. Comparative study on clinical effect of Inter Tan intramedullary nail and anti rotation proximal femoral nail (PFNA) in the treatment of intertrochanter fracture of femur[J]. Contemp Med, 2017, 2(20): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.20.007.

[5] Li J, Cheng L, Jing J, *et al*. The Asia proximal femoral nail antirotation *versus* the standard proximal femoral antirotation nail for unstable intertrochanteric fractures in elderly Chinese patients[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2015, 101(2): 143-146. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.12.011.

[6] 陆裕朴，胥少汀. 实用骨科学[M]. 北京：人民出版社，1995：574.
Lu YP, Xu ST. Practical Orthopedics[M]. Beijing: People's Publishing House, 1995: 574.

[7] Weiser L, Ruppel AA, Nüchtern JV, *et al*. Extra- *vs* intramedullary treatment of pertrochanteric fractures: a biomechanical *in vitro* study comparing dynamic hip screw and intramedullary nail[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015, 135(8): 1101-1106. DOI: 10.1007/s00402-015-2252-4.

[8] 魏东华，江中潮. PFNA与DHS治疗老年不稳定性股骨粗隆间骨折的临床对比研究[J]. 医学综述，2015，21(9)：1704-1706. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2015.09.065.
Wei DH, Jiang ZC. Comparative study of PFNA and DHS in the treatment for senile instability intertrochanteric fracture[J]. Med Recap, 2015, 21(9): 1704-1706. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.09.065.

[9] 杨红，谭洁，胡炜，等. PFNA与DHS内固定治疗老年股骨粗隆间骨折围术期失血量的比较[J]. 中国老年学杂志，2018，38(23)：5736-5739. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2018.23.041.
Yang H, Tan J, Hu W, *et al*. Comparison of perioperative blood loss between PFNA and DHS in the treatment of intertrochanteric fracture of femur in the elderly[J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(23): 5736-5739. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.23.041.

[10] Shams A, EI-Sayed M, Elsawy M, *et al*. Comparative, prospective, randomized study of the modified minimally invasive technique *versus* the conventional technique of dynamic hip screw (DHS), fixation for intertrochanteric fractures in the elderly[J]. Eur Orthopaed Traumatol, 2015, 6(1): 27-33. DOI: 10.1007/s12570-014-0267-x.

[11] 田立刚，李增慧，李志永，等. PFNA-Ⅱ治疗老年股骨转子间骨折对患者术中情况、失血量的影响及效果评价[J]. 河北医药，2018，40(10)：1488-1491，1496. DOI：10.3969/j.issn.1002-7386.2018.10.010.
Tian LG, Li ZH, Li ZY, *et al*. The effects of proximal femoral nail anti-rotation Ⅱ on the intraoperative conditions and blood loss volume in treatment of femoral intertrochanteric fractures in the elderly and clinical efficacy evaluation[J]. Hebei Med J, 2018, 40(10): 1488-1491, 1496. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.10.010.

[12] 张军，曹烈虎，陈晓，等. PFNA与InterTAN髓内钉治疗不稳定股骨粗隆间骨折疗效的比较[J]. 中国骨伤，2017，30(7)：597-601. DOI：10.3969/j.issn.1003-0034.2017.07.003.
Zhang J, Cao LH, Chen X, *et al*. Comparison of PFNA and InterTAN intramedullary nail in treating unstable femoral intertrochanteric fractures[J]. China J Orthopaed Traumatol, 2017, 30(7): 597-601. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.07.003.

[13] 王波，吴鹏，王铁军，等. InterTAN髓内钉治疗不稳定型老年股骨粗隆间骨折[J]. 临床和实验医学杂志，2017，16(5)：485-488. DOI：10.3969/j.issn.1671-4695.2017.05.023.
Wang B, Wu P, Wang TJ, *et al*. Study on the application of intramedullary nail InterTAN in treatment of elderly patients with unstable type of femoral intertrochanteric fracture[J]. J Clin Experim Med, 2017, 16(5): 485-488. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.05.023.

（编辑：吕青远）

·临床研究·

罗哌卡因辅助地佐辛浸润麻醉对幕上肿瘤切除术患者的麻醉效果

王丹*,刘远春,胡莉,黄大雪
(四川省内江市第二人民医院麻醉科,内江 641100)

【摘 要】 **目的** 观察罗哌卡因辅助地佐辛麻醉对幕上肿瘤切除术患者麻醉恢复情况及恢复期应激反应的影响。**方法** 选取2017年3月至2019年5月四川省内江市第二人民医院麻醉科接受幕上肿瘤切除术患者60例,按随机数表法分为研究组和对照组,各组30例。2组患者均采取全身麻醉。对照组于切皮前10 min予以生理盐水20 ml浸润麻醉,术毕前30 min静注10 mg地佐辛;研究组于切皮前10 min予以罗哌卡因浸润麻醉,术毕前30 min静注10 mg地佐辛。对比2组患者麻醉前(T_0)、术毕时(T_1)、拔管即刻(T_2)、拔管后30 min(T_3)的心率(HR)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、应激反应指标[肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(Cor)、血糖(Glu)]水平,并比较2组患者低血压发生率、血管活性药物使用情况、麻醉恢复情况、不良反应发生率、麻醉苏醒期镇静评分(SAS)、疼痛程度评分(VAS)。采用SPSS 23.0统计软件进行分析。根据数据类型,组间比较采用t检验或卡方检验。**结果** T_0时,2组患者HR、DBP、SBP、E、NE、Cor、Glu水平相比差异无统计学意义($P>0.05$)。在T_1、T_2、T_3时,研究组上述指标均低于对照组($P<0.05$)。与T_0相比,研究组T_1、T_2、T_3时上述指标变化不明显($P>0.05$),但对照组变化较明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和研究组分别发生低血压20.00%(6/30)和6.67%(2/30),2组低血压发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.298$,$P=0.255$)。对照组使用血管活性药物NE、多巴胺、麻黄碱的患者有4、4、10例,研究组依次有0、2、2例。2组患者使用血管活性药物构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.667$,$P=0.010$)。与对照组比较,研究组气管拔管时间[(15.41±3.20)和(24.02±4.93) min,$t=8.024$,$P<0.001$]、麻醉恢复时间[(10.67±3.38)和(15.24±4.26) min,$t=4.603$,$P<0.001$]显著缩短,镇痛效果持续时间[(11.73±1.59)和(7.91±1.28) h,$t=10.250$,$P<0.001$]显著延长,麻醉苏醒期SAS[(3.82±0.41)和(5.06±0.50)分,$t=10.504$,$P<0.001$]、VAS[(2.25±0.21)和(4.30±0.36)分,$t=26.941$,$P<0.001$]评分、以及不良反应发生率[10.00%(3/30)和33.33%(10/30),$\chi^2=4.812$,$P=0.028$]显著降低,差异均有统计学意义。**结论** 罗哌卡因辅助地佐辛麻醉应用于幕上肿瘤切除术患者可促进麻醉后恢复,稳定恢复期血流动力学,减轻恢复期应激反应,提升镇静、镇痛效果,减少不良反应发生。

【关键词】 幕上肿瘤;地佐辛;罗哌卡因;浸润麻醉;麻醉恢复时间;应激反应
【中图分类号】 R614 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.105

Efficacy of ropivacaine-assisted dezocine for infiltration anesthesia in patients undergoing supratentorial tumor resection

WANG Dan*, LIU Yuan-Chun, HU Li, HUANG Da-Xue
(Department of Anesthesiology, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang 641100, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effect of ropivacaine-assisted dezocine anesthesia on recovery and stress responses during the period in patients undergoing supratentorial tumor resection. **Methods** Sixty patients undergoing supratentorial tumor resection in our hospital from March 2017 to May 2019 were recruited in this study. They were randomly divided into study group ($n=30$) and control group ($n=30$). All groups were treated with general anesthesia. The patients of the control group received 20 ml of saline infiltration in 10 min before incision, and intravenous injection of 10 mg dezocine in 30 min before the end of surgery. While, those of the study group received ropivacaine infiltration and 10 mg dezocine at the same time points, respectively. The heart rate (HR), diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), levels of agonistic indices, including epinephrine (E), norepinephrine (NE), cortisol (Cor), glucose (Glu) before anesthesia (T_0), end of the operation (T_1), extubation immediately (T_2), and 30 min after extubation (T_3) were compared between the 2 groups. The incidence rate of hypotension, usage of vasoactive drugs, anesthesia recovery, incidence of adverse reactions, anesthesia recovery sedation-agitation scale (SAS), pain degree score (visual analogue scale, VAS) were also recorded and compared. SPSS statistics 23.0 was used for analysis. According to the data types, Student's t test or Chi-square test was applied for

收稿日期: 2019-06-22; **接受日期**: 2019-08-15
通信作者: 王丹, E-mail: jiangdal836@126.com

comparison between two groups. **Results** At T_0, there were no significant differences in HR, DBP, SBP, and levels of E, NE, Cor and Glu between the 2 groups ($P>0.05$). At T_1, T_2 and T_3, the above indices in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Compared with T_0, no significant changes were observed in the above indices at T_1, T_2 and T_3 in the study group ($P>0.05$), but obvious changes were seen in the control group ($P<0.05$). The incidence of hypotension was 20.00%(6/30) in the control group and 6.67%(2/30) in the study group, though no significant difference between them (Chi-square = 1.298, $P=0.255$). The cases taking vasoactive drugs such as NE, dopamine and ephedrine were 4, 4 and 10 cases respectively in the control group, and 0, 2 and 2 cases in the study group. There were significant differences in the proportion of taking vasoactive drugs between them (Chi-square = 6.667, $P=0.010$). The study group had significantly shorter time of tracheal extubation [(15.41 ± 3.20) and (24.02±4.93) min, $t=8.024$, $P<0.001$] and time of anesthesia recovery [(10.67±3.38) and (15.24±4.26) min, $t=4.603$, $P<0.001$], longer duration of analgesic effect [(11.73±1.59) and (7.91±1.28) h, $t=10.250$, $P<0.001$], decreased SAS score [(3.82±0.41) and (5.06±0.50), $t=10.504$, $P<0.001$) and VAS score [(2.25±0.21) and (4.30±0.36), $t=26.941$, $P<0.001$], and lower incidence of adverse reactions [10.00%(3/30) and 33.33%(10/30), Chi-square = 4.812, $P=0.028$] during the recovery period when compared with the control group. **Conclusion** Ropivacaine-assisted dezocine anesthesia for supratentorial tumor resection can promote recovery after anesthesia, stabilize hemodynamics and reduce stress responses during recovery period, improve sedative and analgesic effects, and reduce adverse reactions.

【Key words】 supratentorial neoplasms; dezocine; ropivacaine; infiltration anesthesia; time of anesthesia recovery; stress response

Corresponding author: *WANG Dan*, *E-mail*: *jiangdal836@126.com*

幕上肿瘤切除术为治疗幕上肿瘤的重要术式，疗效确切，但手术创伤较大，在麻醉恢复期易出现应激反应，致使血流动力学产生明显波动，增加手术风险性，且易引起躁动，影响患者术后恢复[1]。临床研究指出，术后疼痛为引起全身麻醉恢复期应激反应的重要原因，应用镇静药可在一定程度上降低全身麻醉恢复期应激反应发生的概率，但易造成苏醒延迟、呼吸抑制等不良反应[2]。地佐辛属一种阿片类受体激动-拮抗剂，能减少纯阿片类药物造成的机体依赖与药物滥用发生，具有良好镇静效果，同时对呼吸系统、胃肠道系统影响小，术毕前给予地佐辛能有效防止全身麻醉恢复期躁动[3]。罗哌卡因属酰胺类局麻药之一，麻醉效果良好，且具有一定镇痛作用，对神经毒性、心脏毒性低[4,5]。然而目前关于罗哌卡因辅助地佐辛麻醉应用于幕上肿瘤切除术的有关报道尚较少。本研究通过随机对照研究，分析了罗哌卡因辅助地佐辛浸润麻醉对接受幕上肿瘤切除术患者麻醉恢复时间及恢复期应激反应的影响，报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 3 月至 2019 年 5 月内江市第二人民医院麻醉科接受幕上肿瘤切除术患者 60 例。根据随机数表法将患者分为研究组和对照组，各组 30 例。纳入标准：(1)择期行幕上肿瘤切除术，实施全身麻醉；(2)年龄≤65 岁；(3)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为Ⅰ~Ⅱ级；(4)知晓本研究麻醉方案，签订知情同意书。排除标准：(1)肝肾功能出现严重异常；(2)合并免疫系统、精神系统、血液系统及呼吸系统疾病；(3)合并恶性肿瘤、凝血功能异常、严重感染；(4)长期应用镇痛、镇静药物；(5)过敏体质；(6)合并严重高血压、重度瓣膜病、心律失常。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 2 组患者均采取全身麻醉，入室后密切监测心率(heart tate, HR)、血压、血氧饱和度、心电图等，麻醉诱导前静注 5 mg 地塞米松，于气管导管表面均匀涂抹适量利多卡因凝胶。(1)麻醉诱导：静注 0.05 mg/kg 咪达唑仑(江苏九旭药业有限公司，国药准字 H20113433)、1.5~2.0 mg/kg 丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司，国药准字 H20030115)、0.1~1.0 μg/kg 舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司，国药准字 H20054171)、0.2 mg/kg 苯磺顺阿曲库铵[上药东英(江苏)药业有限公司，国药准字 H20060927]。麻醉诱导成功后采取气管插管，连接麻醉机实施机械通气，相关参数设置为潮气量 8~10 ml/kg，氧流量 1.5 L/min，通气频率 10~12 次/min，呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide pressure, $PetCO_2$)维持在 28~30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。(2)麻醉维持：持续静脉输注 4~8 mg/(kg·h)丙泊酚，间断静注 5~10 μg 舒芬太尼、7 mg 苯磺顺阿曲库铵。在缝合硬膜时静注 4 mg 托烷司琼，缝皮时终止输注丙泊酚、瑞芬太尼，术中维持患者体温≥36℃，脑电双频指数维持在 40~50，HR 与脉压波动幅度低于基础值 20%，视情况追加麻醉用药或应用血管活性药物。对照组于切皮前 10 min 予以生理盐水 20 ml 浸润麻醉(1∶200 000 肾上腺素)，术毕前 30 min 静注 10 mg 地佐辛(扬子

江药业集团有限公司,国药准字 H20080329)。研究组于切皮前 10 min 予以罗哌卡因(河北一品制药股份有限公司,国药准字 H20113463,浓度 0.5%)浸润麻醉,术毕前 30 min 静注 10 mg 地佐辛。

1.2.2 观察指标及检测 (1)一般资料及手术情况。(2)麻醉前(T_0)、术毕时(T_1)、拔管即刻(T_2)、拔管后 30 min(T_3)的 HR、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)水平。(3)低血压发生率及血管活性药物使用情况。(4)2 组患者 T_0、T_1、T_2、T_3 时应激反应指标。采集患者 4 ml 足背动脉血样,取 2 ml 以德国 Roche 公司生产的纤巧型血糖仪检测血糖(glucose,Glu)水平。将另 2 ml 血样离心处理,取血浆,-80℃储存待检。酶联免疫吸附法测定血浆肾上腺素(epinephrine,E)和去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)水平,放射免疫法测定血浆皮质醇(cortisol,Cor)水平。检测试剂盒均购自上海雅吉生物有限公司,相关操作均严格按仪器及试剂盒说明书由医院专门人员执行。(5)患者气管拔管时间、麻醉恢复时间、镇痛效果持续时间等麻醉恢复情况。其中气管拔管时间为麻醉结束到拔除气管导管时间,麻醉恢复时间为麻醉结束到呼之睁眼时间,镇痛效果持续时间为麻醉结束到首次感觉疼痛时间。(6)2 组患者麻醉苏醒期镇静程度、疼痛程度。应用 Ricker 镇静-躁动评分量表(sedation-agitation scale,SAS)评价镇静程度,分值范围 1~7 分,分值越低镇静程度越高,其中 3~4 分说明患者处于镇静及安静合作状态,利于手术进行[6];应用视觉模拟评分量表(visual analogue scale,VAS)评价疼痛程度,分值范围 0~10 分,分值越低疼痛程度越低[7]。(7)2 组患者恶心呕吐、肌颤、高血压、头晕头痛等不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料及手术情况比较

2 组患者一般资料比较,差异无统计学学意义($P>0.05$),均衡性较好。研究组患者术中丙泊酚、舒芬太尼用量低于对照组,差异有统计学学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 2 组患者 HR、DBP 和 SBP 水平比较

T_0 时,2 组患者 HR、DBP、SBP 水平相比差异无统计学意义($P>0.05$)。T_1、T_2、T_3 时,研究组 HR、DBP、SBP 水平均低于对照组($P<0.05$)。与 T_0 时相比,研究组 T_1、T_2、T_3 时 HR、DBP、SBP 水平变化不明显($P>0.05$),但对照组 T_1、T_2、T_3 时 HR、DBP、SBP 水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

2.3 2 组患者低血压发生率及血管活性药物使用情况

对照组和研究组分别发生 6 例和 2 例低血压,2 组低血压发生率比较差异无统计学意义[20.00%(6/30`)和 6.67%(2/30),$\chi^2=1.298$,$P=0.255$]。对照组使用血管活性药物 NE、多巴胺、麻黄碱的患者分别有 4、4 和 10 例,研究组无患者使用 NE,使用多巴胺、麻黄碱患者各 2 例。2 组患者使用血管活性药物构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.667$,$P=0.010$)。

2.4 2 组患者应激反应指标比较

T_0 时,2 组患者 E、NE、Cor、Glu 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 T_1、T_2、T_3 时,研究组 E、NE、Cor、Glu 水平显著低于对照组($P<0.05$)。与 T_0 比较,对照组 T_1、T_2、T_3 时 E、NE、Cor、Glu 水平显著升高,但研究组 T_1、T_2、T_3 时 E、NE、Cor、Glu 水平变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$;表 3)。

2.5 2 组患者麻醉恢复情况比较

与对照组比较,研究组气管拔管时间[(15.41±3.20)和(24.02±4.93)min,$t=8.024$,$P<0.001$]、麻醉恢复时间[(10.67±3.38)和(15.24±4.26)min,

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data and surgical condition between two groups ($n=30$)

Group	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	Gender (male/female, n)	Body mass (kg, $\bar{x}\pm s$)	ASA classification[n(%)]		Operation time (min, $\bar{x}\pm s$)	Intraoperative propofol dosage (mg, $\bar{x}\pm s$)	Intraoperative sufentanil dosage (μg, $\bar{x}\pm s$)
				Ⅰ	Ⅱ			
Control	53.65±5.26	17/13	60.16±6.09	16(53.33)	14(46.67)	199.17±20.38	986.41±38.65	306.53±31.48
Study	52.82±5.70	16/14	59.63±6.85	17(56.67)	13(43.33)	206.41±19.25	902.57±45.37	234.86±26.74
P value	0.560	0.795	0.753	0.795		0.163	<0.001	<0.001

ASA: American Society of Anesthesiologists.

表 2 2 组患者 HR、DBP 及 SBP 水平比较

Table 2 Comparison of HR, DBP and SBP levels between two groups ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

Group	HR(times/min)			
	T_0	T_1	T_2	T_3
Study	74.73±8.56	76.03±7.62#	79.16±9.32#	77.96±9.83#
Control	73.58±8.94	84.25±9.83*	87.24±10.40*	85.82±9.01*
Group	DBP(mmHg)			
	T_0	T_1	T_2	T_3
Study	70.67±6.42	71.95±7.19#	74.23±7.68#	72.70±7.04#
Control	71.12±5.85	75.87±6.50*	80.78±6.93*	77.42±6.18*
Group	SBP(mmHg)			
	T_0	T_1	T_2	T_3
Study	112.87±10.41	114.52±11.58#	118.94±14.47#	115.59±12.82#
Control	113.94±9.46	124.92±12.73*	132.81±15.62*	128.63±13.57*

HR: heart rate; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure. T_0: before anesthesia; T_1: at the end of operation; T_2: immediately after extubation; T_3: 30 min after extubation. 1 mmHg = 0.133 kPa. Compared with T_0, *$P<0.05$; compared with control group, #$P<0.05$.

表 3 2 组患者应激反应比较

Table 3 Comparison of stress responses between two groups ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

Group	E(ng/ml)				NE(ng/ml)			
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_0	T_1	T_2	T_3
Study	46.41±18.72	51.34±19.28#	56.05±20.92#	53.17±19.64#	209.17±39.48	221.45±43.64#	231.25±47.51#	224.95±45.37#
Control	48.36±17.48	71.59±21.25*	94.76±25.31*	82.53±22.75*	215.23±41.52	316.37±52.93*	357.16±58.68*	338.62±53.85*
Group	Cor(mmol/L)				Glu(mmol/L)			
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_0	T_1	T_2	T_3
Study	196.24±43.02	209.37±48.26#	220.14±53.39#	211.03±51.65#	4.98±0.92	5.16±1.04#	5.28±1.13#	5.22±0.86#
Control	201.93±45.75	297.12±57.04*	368.23±65.98*	314.47±61.20*	5.07±0.85	6.07±1.19*	6.98±1.46*	6.17±1.23*

E: epinephrine; NE: norepinephrine; Cor: cortisol; Glu: glucose. T_0: before anesthesia; T_1: at the end of operation; T_2: immediately after extubation; T_3: 30 min after extubation. Compared with T_0, *$P<0.05$; compared with control group, #$P<0.05$.

$t=4.603$, $P<0.001$] 显著缩短，镇痛效果持续时间[(11.73±1.59) 和 (7.91±1.28) h, $t=10.250$, $P<0.001$] 显著延长，差异均有统计学意义。

2.6 2 组患者麻醉苏醒期 SAS 及 VAS 评分比较

与对照组比较，研究组麻醉苏醒期 SAS[(3.82±0.41) 和 (5.06±0.50) 分，$t=10.504$, $P<0.001$] 和 VAS[(2.25±0.21) 和 (4.30±0.36) 分，$t=26.941$, $P<0.001$] 均显著降低，差异有统计学意义。

2.7 2 组患者不良反应发生率比较

研究组患者恶心呕吐 1 例，无肌颤，高血压 1 例，头晕头痛 1 例，对照组患者恶心呕吐 2 例，肌颤 2 例，高血压 5 例，头晕头痛 1 例。与对照组比较，研究组患者不良反应发生率显著降低[10.00% (3/30) 和 33.33% (10/30), $\chi^2=4.812$, $P=0.028$]，差异有统计学意义。

3 讨 论

幕上肿瘤切除术属创伤性较大手术类型，患者在全身麻醉恢复期由于镇静、镇痛效果不佳易产生明显疼痛感，造成应激反应，引起躁动，于此期间可产生 HR 加快、血压与颅内压增高等表现，不利于患者术后恢复[8]。因此寻找一种安全有效的麻醉方案用以减轻全身麻醉恢复期应激反应一直是临床关注的重点。

有研究指出，有效镇痛是减轻全身麻醉恢复期应激反应的最重要手段[9]。地佐辛为新型混合性阿片类激动-拮抗剂，能激动 κ 受体，起到良好镇静、镇痛作用，且不会对 δ 受体产生明显影响，可一定程度降低呼吸抑制、焦虑、烦躁及对药物形成依赖性等发生风险；同时，对 μ 受体无激活作用，可充分松弛胃肠道平滑肌，缓解胃肠道不适感，减少恶心呕吐发生情况。此外，有研究报道，地佐辛应用于超前镇痛、术后镇痛及预防全身麻醉恢复期躁动、全身麻醉插管心血管反应等均有一定效果[10]。但亦有研究报道，单纯应用地佐辛麻醉后仍存在血流动力学波动较大、机体应激反应明显等情况[11]。

近年来,有报道认为,将局部药与地佐辛静脉麻醉相结合可显著减轻结直肠癌根治术患者全身麻醉恢复期应激反应,降低躁动发生风险[12]。本研究首次将罗哌卡因辅助地佐辛麻醉应用于幕上肿瘤切除术患者,结果发现,研究组 T_1、T_2、T_3 时 HR、DBP、SBP、E、NE、Cor、Glu 水平及血管活性药物使用率均低于对照组,气管拔管时间、麻醉恢复时间短于对照组,镇痛效果持续时间长于对照组,这表明应用罗哌卡因辅助地佐辛麻醉可促进麻醉后恢复,稳定恢复期血流动力学,减轻恢复期应激反应,我们推测原因可能是罗哌卡因为新型酰胺类局部麻醉药,可在低浓度状态下起到阻滞分离作用,麻醉效果同布比卡因类似,但毒性较布比卡因显著降低,其主要是通过阻止钠离子流入至神经纤维细胞膜,进而对神经纤维形成可逆性阻滞,如此不但使局部镇痛效果持续时间延长,而且在高浓度时起到了收缩血管的作用[13]。本研究显示,研究组麻醉苏醒期 SAS、VAS 评分低于对照组。这亦从侧面证实了应用罗哌卡因辅助地佐辛麻醉可提升镇静、镇痛效果。在本研究中,研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,提示应用罗哌卡因辅助地佐辛麻醉可减少不良反应发生,安全性较高。推测其原因可能与应用罗哌卡因辅助地佐辛麻醉后患者血流动力学更为平稳、躁动反应更少等有关。

综上,对幕上肿瘤切除术患者应用罗哌卡因辅助地佐辛麻醉能促进麻醉后恢复,稳定恢复期血流动力学,减轻恢复期应激反应,提高镇静、镇痛效果,减少不良反应发生,安全有效。但本研究样本量较少,且均源自一家医院,仍需多中心、大样本研究。

【参考文献】

[1] 孙燕, 谢先丰, 徐勇, 等. 不同麻醉方案对幕上肿瘤切除术后患者麻醉复苏的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(2): 202-204. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.021.
Sun Y, Xie XF, Xu Y, *et al*. Effects of different anesthesia schemes on anesthesia resuscitation of patients after supratentorial tumor resection[J]. J Bengbu Med Coll, 2016, 41(2): 202-204. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.021.

[2] 朱军, 杨文超. 盐酸羟考酮用于预防全麻术后围拔管期应激反应的有效性和安全性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(4): 633-635. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.04.032.
Zhu J, Yang WC. Effectiveness and safety of oxycodone hydrochloride in preventing peri-extubation stress after general anesthesia[J]. J Wuhan Univ(Med Ed), 2015, 36(4): 633-635. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.04.032.

[3] An LJ, Zhang Y, Su Z, *et al*. A single dose of dezocine suppresses emergence agitation in preschool children anesthetized with sevoflurane-remifentanil[J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 154. DOI: 10.1186/s12871-017-0446-8.

[4] Kumar TS, Rani P, Kumar VR, *et al*. Quality of labor epidural analgesia and maternal outcome with levobupivacaine and ropivacaine: a double-blinded randomized trial[J]. Anesth Essays Res, 2017, 11(1): 28-33. DOI: 10.4103/0259-1162.194573.

[5] Liu Z, Jiang M, Xu T, *et al*. Analgesic effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine on brachial plexus block[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 107. DOI: 10.1186/s12871-018-0570-0.

[6] 张超, 高国一, 冯军峰, 等. 颅脑创伤患者术后定量脑电图监测镇静深度的价值[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(8): 704-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2018.08.006.
Zhang C, Gao GY, Feng JF, *et al*. Value of quantitative EEG monitoring sedation depth after craniocerebral trauma surgery[J]. Chin J Trauma, 2018, 34(8): 704-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2018.08.006.

[7] 肖玮, 冯帅, 赵磊, 等. 羟考酮复合舒芬太尼与舒芬太尼在脑肿瘤切除术术后镇痛作用的比较[J]. 北京医学, 2017, 39(6): 14-17. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.06.006.
Xiao W, Feng S, Zhao L, *et al*. Comparison of analgesic effects of oxycodone combined with sufentanil and sufentanil after brain tumor resection[J]. Beijing Med J, 2017, 39(6): 14-17. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.06.006.

[8] 徐凯, 郑文泽, 胡毅平. 右美托咪定预防神经外科手术全麻苏醒期躁动的临床观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 120-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.045.
Xu K, Zheng WZ, Hu YP. Clinical observation of dexmedetomidine in preventing restlessness during recovery from general anesthesia in neurosurgery[J]. Chongqing Med, 2014, 43(1): 120-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.045.

[9] 李小静, 吉晓丽, 钱涛, 等. 不同剂量地佐辛超前镇痛对老年患者全麻苏醒期应激反应的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 75-78. DOI: 10.7619/jcmp.201607022.
Li XJ, Ji XL, Qian T, *et al*. Effects of preemptive analgesia with different doses of dezocine on stress response during recovery from general anesthesia in elderly patients[J]. J Pract Clin Med, 2016, 20(7): 75-78. DOI: 10.7619/jcmp.201607022.

[10] Bochmann J, Vainsencher A, Awschalom DD, *et al*. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-723. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000076.

[11] 李淑霞, 杨亚琴, 张丽霞. 罗哌卡因浸润麻醉联合地佐辛对脑胶质瘤切除患者全麻苏醒期相关并发症的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(14): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.14.002.
Li SX, Yang YQ, Zhang LX. Effects of ropivacaine infiltration anesthesia combined with dezocine on general anesthesia related complications in glioma resection patients[J]. Chin J Pract Neurol Dis, 2017, 20(14): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.14.002.

[12] 贺峰, 刘宏飞. 地佐辛静脉麻醉联合罗哌卡因局部浸润麻醉在腹腔镜结直肠癌根治术患者恢复期应激反应的影响[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 20-22. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.01.006.
He F, Liu HF. Effect of intravenous anaesthesia with dezocine combined with ropeka administration on the radical treatment of colorectal cancer under abdominal cavity microscope[J]. Shaanxi Med J, 2018, 47(1): 20-22. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.01.006.

[13] Orhon ZN, Koltka EN, Devrim S, *et al*. Epidural anesthesia for pilonidal sinus surgery: ropivacaine *versus* levobupivacaine[J]. Korean J Anesthesiol, 2015, 68(2): 141-147. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.2.141.

(编辑: 张美)

·基础研究·

烟酰胺单核苷酸对血管紧张素Ⅱ致小鼠心肌纤维化的抑制作用及其机制

于芃[1],马思聪[1], 代新春[1],蒋敏[2],曹瑞华[2],张继彬[2],韩东[2],李苏雷[2],曹丰[2*]
([1]空军军医大学西京医院心血管内科,西安 710032;[2]解放军总医院第二医学中心,解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 目的 观察烟酰胺单核苷酸(NMN)对心肌纤维化小鼠的治疗作用及其机制。**方法** 通过皮下植入 Alzet 1004 微量泵泵入[1.6 mg/(kg·d)]血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)构建心肌纤维化小鼠模型,对照组泵入等量的生理盐水。根据是否腹腔注射 NMN 分为模型组,对照组,对照+NMN 组和模型+NMN 组,每组各 10 只小鼠。观察小鼠超声心动图、血压、心脏苏木精-伊红(HE)染色以及 Masson 染色的变化,并采用实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)及 Western blot 分析法观察小鼠心肌纤维化相关蛋白或基因的表达。**结果** 与对照组相比,模型组小鼠的心功能显著减低、心肌纤维化加重,而给与 NMN 治疗后,小鼠心脏射血分数改善,同时心肌纤维化程度减轻;Ang Ⅱ干预后小鼠心肌的 SIRT6 表达显著下降,给与 NMN 后,SIRT6 表达上调。**结论** NMN 可抑制 Ang Ⅱ导致的小鼠心肌纤维化,其作用可能与 NMN 上调 SIRT6 表达量相关。

【关键词】 烟酰胺单核苷酸;心肌纤维化;SIRT6
【中图分类号】 R542.2+3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.106

Inhibitive effect of nicotinamide mononucleotide on angiotensin Ⅱ-induced cardiac fibrosis in mice and its mechanism

YU Peng[1], MA Si-Cong[1], DAI Xin-Chun[1], JIANG Min[2], CAO Rui-Hua[2], ZHANG Ji-Bin[2], HAN Dong[2], LI Su-Lei[2], CAO Feng[2*]
([1]Department of Cardiology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of nicotinamide mononucleotide (NMN) in treatment of cardiac fibrosis in mice and the underlying mechanism. **Methods** A total of 40 male C57/BL6J mice (8 weeks old) were randomly divided into cardiac fibrosis model group (model group), normal control+normal saline group (control group), model+NMN group and normal control+NMN group, with 10 mice in each group. Mouse model of cardiac fibrosis was established by peritoneal injection of 1.6 mg/(kg·d) angiotension Ⅱ (Ang Ⅱ) through subcutaneously implanted Alzet 1004 micropump, and the mice of the control group was pumped with the same amount of normal saline. The changes of echocardiography, blood pressure, cardiac HE staining and Masson staining were observed, and the expression of cardiac fibrosis related genes and proteins in mice were detected by real-time quantitative PCR and Western blot analysis. **Results** Compared with the control group, the mice in the model group had declined cardiac function and severer cardiac fibrosis, while NMN treatment improved the ejection fraction and attenuated myocardial fibrosis. The expression of SIRT6 was significantly decreased in the model group, and NMN administration up-regulated the expression of the molecule. **Conclusion** NMN can inhibit the cardiac fibrosis induced by Ang Ⅱ in mice, which may be associated with its up-regulation of SIRT6 expression.

【Key words】 nicotinamide mononucleotide; cardiac fibrosis; Sirtuin 6
This work was supported by the Key Project of Military "Twelfth Five-Year Plan" (BWS2J037) *and the Key Program of National Natural Science Foundation of China* (81530058).
Corresponding author: CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com.

近年来,高血压、冠心病等心血管疾病发病率不断升高,这些疾病最后可进展为心力衰竭(heart failure,HF),严重威胁人类的生命健康[1,2]。心肌纤维化(cardiac fibrosis)是心血管疾病中的主要过程,可引起心脏的收缩及(或)舒张功能下降,最终导致 HF[3]。研究显示,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)的激活是 HF 进展的关键因素[4],其中血管紧张素Ⅱ(angiotension Ⅱ,

收稿日期:2019-12-19;**接受日期**:2020-04-15
基金项目:军队 12 五重点项目(BWS2J037);国家自然科学基金重点项目(81530058)
通信作者:曹丰,E-mail:fengcao8828@163.com

AngⅡ)作为RAS的主要生物肽,通过增强结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)-趋化因子FKN信号的激活,在心肌间质纤维化过程中起重要作用,导致心肌肥大、心脏功能障碍及心脏损伤的加重[5]。Sirtuin 6(SIRT6)是一种保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶,已被证实在调节心脏功能、能量代谢以及衰老中起重要作用[6]。研究发现,HF患者心脏中SIRT6表达水平显著降低[7]。目前以SIRT6为靶点的药物研发受到广泛关注。烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide,NMN)是哺乳动物体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotina-mide adenine dinucleotide,NAD+)补救合成途径的中间体[8],NMN具有修复脑功能、改善胰岛素抵抗及促进心脏损伤修复的重要作用[9]。本研究通过使用微量泵泵入AngⅡ构建小鼠心肌纤维化模型,并通过腹腔注射NMN,观察NMN抑制小鼠心肌纤维化的作用及其相关机制。

1 材料与方法

1.1 材料

本研究所用实验动物为SPF级雄性C57/BL6J小鼠,40只,体质量25~30 g,8周龄;烟酰胺单核苷酸(NMN)购自中国汤普森有限公司;异氟烷购自河北一品公司;Trizol试剂(Invitrogen,CA)和Prime Script RT试剂盒(TAKARA,Japan)均购自武汉谷歌生物科技有限公司;SIRT6抗体、CollagenⅠ抗体、CollagenⅢ抗体、α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)抗体及内参Tublin抗体均购自英国Abcam公司;微量泵Osmotic Pump,Model 1004购自美国Alzet公司。所用设备包括:小鼠心脏超声系统(Vevo® 2100 VisualSonics,Canada);血压测定仪(MOUSE CUFF Bp-98A,Softron Co Japan);酶标仪(Thermo,US)和Bio-Rad成像系统(BioRad,US)等。

1.2 小鼠模型分组

使用异氟烷麻醉小鼠,取俯卧位固定小鼠,背部剃毛消毒,用剪刀剪开约2 cm皮下组织,心肌纤维化模型小鼠组埋入已预装AngⅡ 1.6 mg/(kg·d)[10]的微量泵,对照组埋入预装等量蒸馏水的微量泵,均皮下持续泵入给药4周。各取10只给予NMN腹腔注射[300 mg/(kg·d)],注射时间为手术后即刻至术后4周。实验动物共分为4组,分别为心肌纤维化模型小鼠组(模型组),生理盐水正常对照组(对照组),心肌纤维化模型小鼠+NMN(模型+NMN组),生理盐水正常对照+NMN(对照+NMN组),每组各10只小鼠。

1.3 超声心动图检测小鼠心脏变化

异氟烷吸入麻醉小鼠,心前区脱毛后取仰卧位,经胸行超声检查,探头频率为2~4 MHz,测量左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter,LVESD),左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)和左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,LVPWT)。左室收缩功能通过左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)和左室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening,LVFS)进行评估,具体为LVEF(%)=(LVEDV-LDESV)/LVEDV×100%和LVFS(%)=(LVEDD-LVESD)/LVEDD ×100%。

1.4 小鼠血压测量

采用尾套测压法测量小鼠血压(blood pressure,BP),具体操作为:使用血压测定仪在术前1周及术后4周在小鼠清醒状态下对小鼠尾动脉进行血压测量,共测量3次,取平均值[11]。

1.5 实时定量PCR

药物处理4周,小鼠血压及心功能测定完成后,4组小鼠各取3只处死,切取心脏速冻备用。使用Trizol试剂从速冻小鼠心脏中提取总核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)。使用Prime Script RT试剂盒合成cDNA。在ABI 7900T实时系统(Applied,Biosystems,CA)中,使用SYBR Premix ExTaq Ⅱ(TAKARA,Japan)进行定量实时PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction,RT-qPCR)检测。引物序列如表1。GAPDH作为内参。

表1 实时定量PCR引物序列

Table 1 Primer sequences of RT-qPCR

Target gene	Forward primer	Reverse primer
GAPDH	5′-TGCTGGTGCTGAGTATGTGGT-3′	5′-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3′
SIRT6	5′-GAGGAGCAGTTACGGTCTGTG-3′	5′-TCCTTTCCTTAGCTGACACTTGT-3′
Collagen Ⅰ	5′-TTGGGCAGGCAAGACACA-3′	5′-GAAGGGAAGGGATGGAGGAG-3′
Collagen Ⅲ	5′-CCTCCCAGAACATTACATAC-3′	5′-CAATGTCATAGGGTGCGAT-3′
α-SMA	5′-GAACCAAGAAGGCACAGACAGA-3′	5′-GGCGGGACACCTACTCTCATAC-3′

RT-qPCR: real-time quantitative polymerase chain reaction; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; SIRT6: Sirtuin 6; α-SMA: α-smooth muscle actin.

1.6 Western blot 分析

使用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法(BioRad, US)测定整个心脏裂解物的蛋白质浓度。将整个组织裂解物进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)电泳,随后转膜至聚偏氟乙烯(polyvinylidene uoride, PVDF)膜。5%蛋白封闭液封闭 2 h,孵一抗过夜,孵二抗,通过化学发光法检测目标蛋白质。

1.7 心肌纤维化染色

小鼠麻醉后处死,分离心脏组织,4%多聚甲醛固定后脱水,石蜡包埋,切片厚度 5 μm,分别对切片进行 HE 染色及 Masson 染色。使用 Image-Pro Plus 6.0 软件对 Masson 染色图像进行心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)分析[12]。

1.8 统计学处理

所有统计数据使用 SPSS 20.0 软件进行分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用单因素方差分析进行统计学分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组小鼠基线情况

4 组小鼠在手术前均进行超声心动图检测及血压测定,结果显示 4 组小鼠的基线情况一致,心功能指标及血压未见统计学差异($P>0.05$;表 2)。

表 2 4 组小鼠基线情况

Table 2 Baseline data of 4 groups of mice ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Group	LVESD (mm)	LVEDD (mm)	LVPWT (mm)	BP (mmHg)
Control	0.313±0.042	0.128±0.015	0.064±0.006	104.27±13.31
Model	0.327±0.045	0.124±0.017	0.068±0.009	103.39±12.47
Control + NMN	0.318±0.039	0.126±0.018	0.065±0.007	104.78±14.29
Model + NMN	0.323±0.044	0.129±0.021	0.062±0.005	105.02±15.35

NMN: nicotinamide mononucleotide; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness. BP: blood pressure. 1 mmHg = 0.133 kPa.

2.2 4 组小鼠术后心功能改变

通过心脏超声对小鼠心功能进行评估,发现模型 + NMN 组及模型组小鼠均表现出显著的心脏肥大和心肌纤维化,但模型 + NMN 组小鼠的心脏肥大和心肌纤维化程度显著低于模型组,而对照组和对照 + NMN 组小鼠较术前无显著差异,均优于模型 + NMN 组及模型组小鼠(图 1A)。对照组和对照 + NMN 组的 LVEF 以及 LVFS 较术前均无显著变化,而模型 + NMN 组及模型组小鼠的 LVEF 以及 LVFS 较术前和同期对照组和对照 + NMN 组显著下降,但模型 + NMN 组的 LVEF、LVFS 下降程度显著低于模型组($P<0.05$;图 1B, C)。对小鼠血压进行测量发现,对照组和对照 + NMN 组小鼠较术前无显著差异,但模型 + NMN 组及模型组小鼠的血压显著上升,而模型组小鼠上升程度高于模型 + NMN 组($P<0.05$;图 1D)。

2.3 4 组小鼠术后病理改变

通过 HE 染色观察 4 组小鼠心肌变化发现,对照组及对照 + NMN 组小鼠心肌细胞排列规则,无心肌细胞肥大;而模型组可见明显肥大的心肌细胞,且心肌细胞排列紊乱,细胞间质明显增多;模型 + NMN 组则未见明显的肥大心肌细胞,且心肌细胞排列与模型组相比更规则,细胞间质变化较对照组及对照 + NMN 组也未见明显改变(图 2A)。通过 Masson 染色法观察 4 组小鼠心肌间胶原含量发现,对照组及对照给药组的 CVF 无明显变化,而实验组 CVF 出现明显上升,而实验给药组上升程度较低($P<0.05$;图 2A, B)。

2.4 NMN 对于小鼠心肌纤维化相关基因及蛋白表达的影响

通过实时定量 PCR 及 Western blot 分析 NMN 对小鼠心肌纤维化相关基因及蛋白表达的影响发现,模型组小鼠的 SIRT6 表达明显降低,模型 + NMN 组及对照 + NMN 组小鼠的 SIRT6 表达均增加,但对照 + NMN 组的 SIRT6 表达要明显高于模型 + NMN 组;同时,Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ以及 α-SMA 在 4 组中的表达趋势与 SIRT6 相反($P<0.05$;图 3A, B)。

3 讨 论

研究发现,心肌纤维化是各种心血管疾病导致 HF 的重要过程,而 NMN 可有效改善心血管功能[13]。在本研究中,我们通过微量泵入 Ang Ⅱ,构建小鼠心肌纤维化模型,随后通过给予 NMN 腹腔注射进行干预。结果发现,NMN 可有效改善由 Ang Ⅱ引起的心肌纤维化,其机制可能是通过上调心肌细胞中的 SIRT6 抑制了与心肌纤维化相关的 Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ以及 α-SMA 的表达。

心肌纤维化的致病因素主要包括炎症、应激或容量负荷、糖尿病以及年龄[14],其中炎症细胞可分泌 Ang Ⅱ、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白细胞介素(interleukine-6, IL-6)等激活心脏成纤维细胞,导致炎症区域发生不同程度的纤维化[15]。有文献表明,RAS 与心肌纤维化的发生发展密切相关,而 Ang Ⅱ是 RAS 中的重要因子,参与了心脏重塑的过程[16]。本研究通过微量泵输注 AngⅡ成功制备了心肌纤维化模型,并发现模型组和模型 + NMN 组小鼠心脏中 SIRT6 表达较对照组

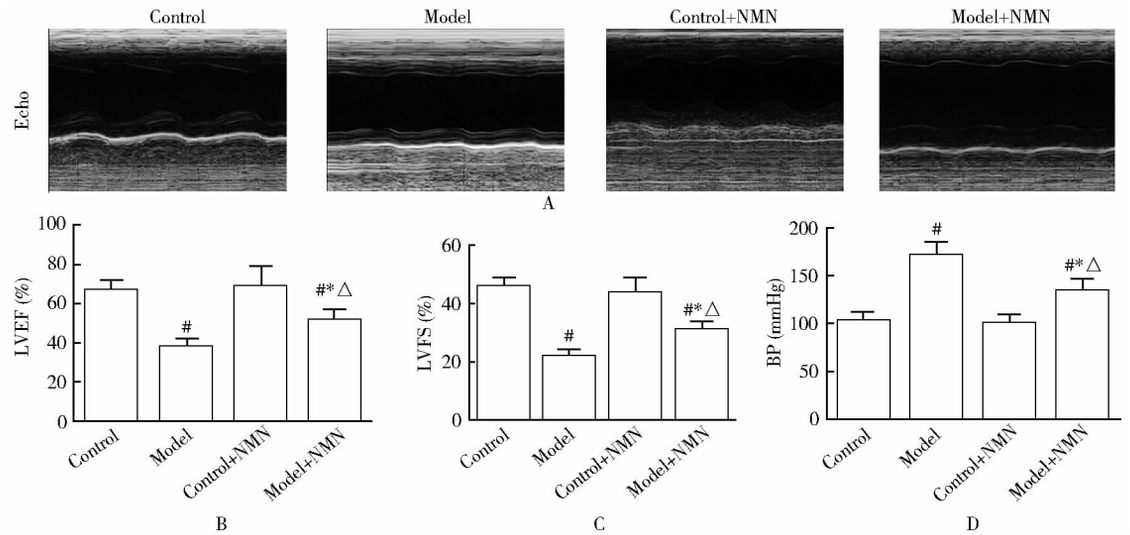


图1 4组小鼠术后心功能改变

Figure 1 Changes in postoperative cardiac function in mice of 4 groups

A: echocardiography of mice; B,C: comparison of left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fraction shortening (LVFS) in 4 groups; D: comparison of blood pressure (BP) in 4 groups. Compared with model group, $^{*}P<0.05$; compared with control group, $^{\#}P<0.05$; compared with control + NMN group, $^{\triangle}P<0.05$. 1 mmHg = 0.133 kPa.

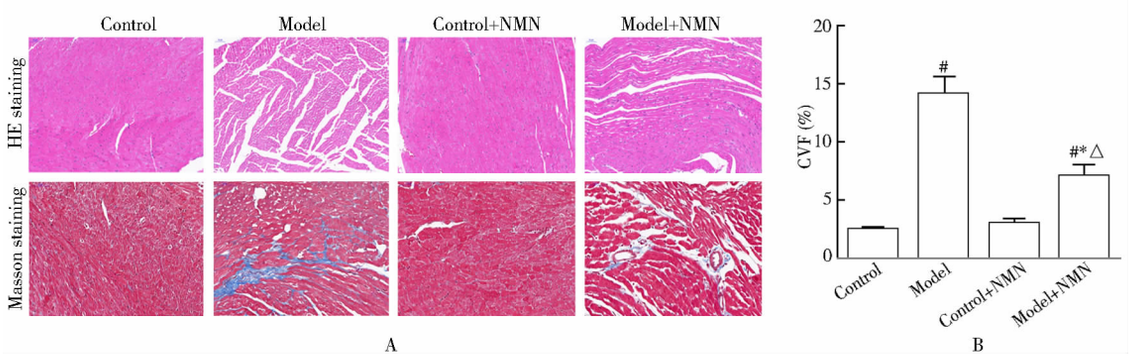


图2 4组小鼠术后病理改变

Figure 2 Postoperative pathological changes in mice of 4 groups

A: HE staining (×20) and Masson staining (×40) results of mice; B: changes of collagen volume fraction (CVF) in mice of 4 groups. Compared with model group, $^{*}P<0.05$; compared with control group, $^{\#}P<0.05$; compared with control + NMN group, $^{\triangle}P<0.05$.

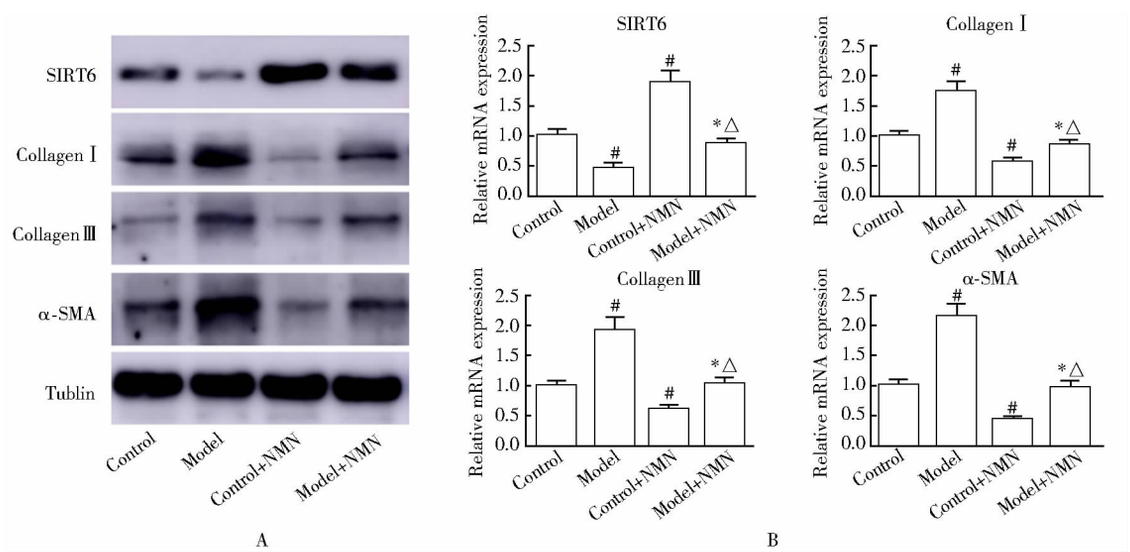


图3 NMN对于小鼠心肌纤维化相关基因及蛋白表达的影响

Figure 3 Effect of NMN on the expression of related genes and proteins in mice

A: Western blot results of related proteins; B: real-time quantitative PCR results of related genes. SIRT6: Sirtuin 6; α-SMA: α-smooth muscle actin. Compared with model group, $^{*}P<0.05$; compared with control group, $^{\#}P<0.05$; compared with control + NMN group, $^{\triangle}P<0.05$.

和对照 + NMN 组小鼠相比显著降低。SIRT6 是心血管疾病中的重要保护因子,大量研究表明,SIRT6 与 RAS 系统之间存在相互作用[17], SIRT6 可以通过激活 AMPK-ACE2 信号和抑制 CTGF-FKN 途径来抑制心脏的病理性重塑、纤维化和心肌损伤过程,从而起到保护心脏的作用[18]。SIRT6 已越来越多地被用作药物靶点,通过药物刺激心脏 SIRT6 表达上调,从而达到治疗目的。有学者通过慢病毒载体介导的 SIRT6 过表达,发现心肌细胞中端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)和端粒重复结合因子(telomere repeat binding factor, TRF)-1 的表达升高,并通过组织学分析证实了 SIRT6 对于心肌具有保护作用[6]。Muraoka 等[19]发现,小鼠近端肾小管特异性敲除 Nampt 使得 SIRT6 表达下调,因此,他们认为 Nampt-Sirt6 轴是糖尿病肾病中纤维化发生的细胞外基质重塑的关键因素。而 Nampt 经过体内代谢,可以转化为 NMN[20],因此我们推测 NMN 可能也具备上调 SIRT6 表达的能力。本研究通过腹腔注射 NMN,发现给药后小鼠心脏 SIRT6 表达明显上调,且心肌纤维化程度得到明显逆转。当前,NMN 在帕金森病、脑卒中和糖尿病肾病的治疗中已取得一定的进展[21]。本研究通过腹腔注射 NMN,发现给药组小鼠心脏 SIRT6 表达明显上调,心肌纤维化程度显著逆转,为心肌纤维化的治疗提供了新的思路和方向。

综上所述,烟酰胺单核苷酸可显著抑制 AngⅡ所致的小鼠心肌纤维化,且该作用是通过激活 SIRT6,抑制 Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ以及 α-SMA 的表达来实现的。本研究虽然为治疗心肌纤维化提供了新的思路和方向,但仍有一定局限性,机制探索不够深入,并且需要进一步使用 SIRT6 抑制剂来对 NMN 抑制 AngⅡ致小鼠心肌纤维化的 SIRT6 途径进行验证。

【参考文献】

[1] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, *et al*. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 1021-1040. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

[2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3): 209-220. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
Hu SS, Gao RL, Liu LS, *et al*. Summary of *the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China*[J]. Chin Circ J, 2019,34(3): 209-220. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.

[3] Hara H, Takeda N, Komuro I. Pathophysiology and therapeutic potential of cardiac fibrosis[J]. Inflamm Regen, 2017, 37(1): 13. DOI: 10.1186/s41232-017-0046-5.

[4] Sanders-van Wijk S, Masson S, Milani V, *et al*. Interaction of galectin-3 concentrations with the treatment effects of β-blockers and RAS blockade in patients with systolic heart failure: a derivation-validation study from TIME-CHF and GISSI-HF[J]. Clin Chem, 2015, 62(4): 605-616. DOI: 10.1373/clinchem.2015.246-850.

[5] Dong X, Yu S, Wang Y, *et al*. (Pro)renin receptor-mediated myocardial injury, apoptosis, and inflammatory response in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. J Biol Chem, 2019, 294(20): 64-71. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007648.

[6] Tasselli L, Zheng W, Chua KF. SIRT6: novel mechanisms and links to aging and disease[J]. Trends Endocrin Met, 2017, 28(3): 168-185. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.002.

[7] Li Y, Meng X, Wang W, *et al*. Cardioprotective effects of SIRT6 in a mouse model of transverse aortic constriction-induced heart failure[J]. Front Physiol, 2017, 8(15): 394-401. DOI: 10.3389/fphys.2017.00394.

[8] Wei CC, Kong YY, Hua X, *et al*. NAD replenishment with nicotinamide mononucleotide protects blood-brain barrier integrity and attenuates delayed tPA-induced haemorrhagic transformation after cerebral ischemia[J]. Brit J Pharmacol, 2017, 174(4): 3823-3836. DOI: 10.1111/bph.13979.

[9] Kiss T, Balasubramanian P, Valcarcel-Ares MN, *et al*. Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebromicrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment[J]. Geroscience, 2019, 41(5): 619-630. DOI: 10.1007/s11357-019-00074-2.

[10] Liu Y, Gao L, Guo S, *et al*. Kaempferol alleviates angiotensin Ⅱ-induced cardiac dysfunction and interstitial fibrosis in mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(6): 2253-2263. DOI: 10.1159/000484304.

[11] Pillai SM, Seebeck P, Fingerhut R, *et al*. Kidney mass reduction leads to L-Arginine metabolism-dependent blood pressure increase in mice[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5): e008025. DOI: 10.1161/JAHA.117.008025.

[12] Lv S, Wu M, Li M, *et al*. Effect and mechanism of QiShenYiQi pill on experimental autoimmune myocarditis rats[J]. Med Sci Monitor Int Med J Exp Clin Res, 2016, 22: 752-756. DOI: 10.12659/msm.895655.

[13] Minners J, Van den Bos EJ, Yellon DM, *et al*. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2000, 47(1): 68-73. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00069-9.

[14] Kyselovič J, Leddy JJ. Cardiac fibrosis: the beneficial effects of exercise in cardiac fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 999: 257-268. DOI: 10.1007/978-981-10-4307-9_14.

[15] Morine KJ, Qiao X, York S, *et al*. Bone morphogenetic protein 9 reduces cardiac fibrosis and improves cardiac function in heart failure[J]. Circulation, 2018, 138(5): 513-526. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031635.

[16] Emmerson A, Trevelin SC, Mongue-Din H, *et al*. Nox2 in regulatory T cells promotes angiotensin Ⅱ-induced cardiovascular remodeling[J]. J Clin Investig, 2018, 128(7): 3088-3101. DOI: 10.1172/JCI97490.

[17] Xiaoyu Z, Spiegelman NA, Nelson OD, *et al*. SIRT6 regulates Ras-related protein R-Ras2 by lysine defatty-acylation[J]. eLife, 2017, 6(13): e25158. DOI: 10.7554/eLife.25158.

[18] Zhang ZZ, Cheng YW, Jin HY, *et al*. The sirtuin 6 prevents angiotensin Ⅱ-mediated myocardial fibrosis and injury by targeting AMPK-ACE2 signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 72302-72314. DOI: 10.18632/oncotarget.20305.

[19] Muraoka H, Hasegawa K, Sakamaki Y, *et al*. Role of Nampt-Sirt6 axis in renal proximal tubules in extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy[J]. Cell Rep, 2019, 27(1): 199-212. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.024.

[20] Chen Y, Liang Y, Hu T, *et al*. Endogenous Nampt upregulation is associated with diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis through the NF-κB p65 and Sirt1 pathway; NMN alleviates diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis by inhibiting endogenous Nampt[J]. Experim Therap Med, 2017, 14(5): 4181-4193. DOI: 10.3892/etm.2017.5098.

[21] Long AN, Owens K, Schlappal AE, *et al*. Effect of nicotinamide mononucleotide on brain mitochondrial respiratory deficits in an Alzheimer's disease-relevant murine model[J]. BMC Neurol, 2015, 15(1): 19. DOI: 10.1186/s12883-015-0272-x.

(编辑: 兆瑞臻)

·经验交流·

益气清热汤联合沙可吡啶治疗老年功能性便秘48例

刘海泉*,谭蕊
(湖南省中医药高等专科学校附属第一医院肛肠科, 株洲 412000)

【关键词】 老年人;便秘;沙可吡啶
【中图分类号】 R256 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.107

老年功能性便秘是一种较常见的消化系统慢性病,主要症状有排便困难、排便次数减少、大便干结等,严重者可引起肛裂、感染和痔疮等,对老年人生活质量造成巨大影响[1]。同时功能性便秘可增加心脑血管相关疾病的发病风险,引发心功能不全、脑出血等一系列并发症[2]。功能性便秘个体差异较大,发病机制目前尚未完全阐明,患者易复发和出现不良反应[3]。目前中西医结合疗法已被广泛用于老年功能性便秘,并且取得了良好的效果。益气汤包含黄芪、炙甘草、当归、白术、陈皮、柴胡、赤芍、人参、升麻、川芎、杏仁等,具有补气升阳、润肠通便、清热活血功效,而沙可吡啶作为缓泻药常用于治疗便秘,然而部分老年患者不耐受,易发生不良反应。沙可吡啶与益气清热汤联合治疗的效果目前尚不明确,为此我们回顾性分析了2017年6月至2018年6月48例老年功能性便秘患者使用自拟益气清热汤联合沙可吡啶的治疗效果,现报道如下。

1 临床资料

老年功能性便秘患者48例,男性20例,女性28例,年龄63~75(67.86±5.97)岁,病程1~8(4.11±3.52)年。功能性便秘诊断依据罗马Ⅲ诊断标准[4]。中医肺脾气虚证辨证参照《慢性便秘中医诊疗共识意见》[5]。患者均给予沙可吡啶肠溶片(河北康泰药业有限公司;国药准字号H13022092),5 mg/片,5 mg/d,早餐前顿服,自拟益气清热汤药方如下:黄芪30 g,炙甘草15 g,当归、白术、陈皮、柴胡、赤芍、人参、升麻、川芎、杏仁各10 g,水煎服至200 ml ,每日1剂,餐后1~2 h服用。连续治疗4周并随访观察半年。临床疗效评估标准如下[6]:(1)2 d内有排便,大便软润,排出时通畅不费力,为治愈;(2)3 d内有排便,便质转润,排便时欠通畅,但比治疗前有明显好转,为有效;(3)治疗后症状基本无改善,或改善不明显,即是无效。总有效率=(治愈+好转)/总数×100%。分别随访1~3个月和4~6个月的复发情况,记录患者6个月复发情况,计算复发率。最终29例治愈,15例有效,4例无效,总有效率91.67%(44/48)。随访半年,1~3个月4例患者复发,4~6个月11例患者复发,复发率31.25%(15/48)。

2 讨 论

功能性便秘是消化内科较常见疾病,多发于消化功能不好的老年患者,其临床表现为排便次数减少、排便困难等,部分患者甚至可因排泄、感染等引发痔疮。目前功能性便秘的具体发病机制尚不清楚,可能与胃肠菌群失调、胃肠激素分泌异常及胃肠动力紊乱密切相关[7],因此,治疗以改善肠道功能、恢复肠道动力为主,使得肠道正常蠕动,从而促进排便,缓解症状。

沙可吡啶的作用机制是通过刺激大肠黏膜上的感觉神经末梢,释放信号诱导大肠反射性蠕动而促进排便,同时还可调节水电解质平衡,抑制电解质等在肠内的吸收,有助于大便软化,增大肠道容积,进一步缓解便秘[8]。中医对便秘的诊断为起病虽在大肠,但与腑脏经络、气血津液、精神情志皆有密切关系,受脾统摄、为脾气所主,脾气充则大便调;脾气虚则传导失司或气化不足,变化艰难而致便秘。加之阴液不足而失濡,便秘之症更为顽固[9]。因此,益气养阴和润肠通便是本病的关键,恢复胃肠传导功能是治疗原则。方中的黄芪、白术、当归等皆有益气养阴、润肠通便的作用。黄芪具有补气升阳、滋阴的作用;白术具有健脾益气的功效;当归活血补血,润肠通便。炙甘草、陈皮可健脾理气,使气足并使肠道传导有力;柴胡具有疏肝解郁,提升阳气的作用;升麻可提阳降阴,升清降浊;人参可补气培土,生津安神。不同组分联合使用,益气补血、补泻结合、兼顾标本,从根本上改善功能性便秘[10]。

48例患者治疗后排便间隔和排便时间缩短,排便次数增加,治疗总有效率91.67%,复发率31.25% ,提示自拟益气清热汤联合沙可吡啶可显著降低功能性便秘复发率,和马佳等[6]以及周峰等[7]的报道类似。单纯采用西药治疗,远期疗效不佳,停药后便秘复发较高,且研究证实反复多次便秘复发可造成大肠上皮损伤。邓丰华[10]在西沙必利治疗基础上让患者联合服用补中益气汤,患者功能性便秘明显缓解,脾胃功能改善,最终达到润肠通便的治疗效果。本研究中自拟益气清热汤组方和补中益气汤类似,主要包含黄芪、白术、当归、炙甘草、陈皮等,联合沙可吡啶治疗老年功能性

收稿日期:2019-06-27;接受日期:2019-07-26
通信作者:刘海泉,E-mail:lyong646@sohu.com

便秘临床效果显著,可缩短排便间隔及用时,增加排便次数,有效降低复发率,值得推广应用。

【参考文献】

[1] 邓罡, 徐丽姝, 覃铁和. 老年功能性便秘患者盆底表面肌电特征及生物反馈治疗[J]. 实用医学杂志,2018,34(8):1316-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.023.
Deng G, Xu LZ, Qin TH. The clinical application of biological feedback therapy and the characteristics of pelvic floor surface electro-myography in elderly patients with functional constipation[J]. J Pract Med, 2018, 34(8): 1316-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08. 023.

[2] Zeng Y, Zhang X, Zhou J, *et al*. Efficacy of electroacupuncture compared with transcutaneous electric nerve stimulation for functional constipation: study protocol for a randomized, controlled trial[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(19): e0692. DOI: 10.1097/MD.0000000000010692.

[3] 黄林生, 祝琦, 高仁元, 等. 合生元治疗慢性功能性便秘的疗效及对肠道菌群结构的影响研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(8): 908-913. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.08.006.
Huang LS, Zhu Q, Gao RY, *et al*. Therapeutic effect of synbiotics on chronic functional constipation and the intestinal flora structure[J]. Chin Gen Pract, 2018, 21(8): 908-913. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.08.006.

[4] 张丹, 夏志伟. 功能性便秘的罗马Ⅲ标准[J]. 中国医刊, 2008, 43(12): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2008.12.026.
Zhang D, Xia ZW. Roman Ⅲ standards of functional constipation[J]. Chin J Med, 2008, 43(12): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2008.12.026.

[5] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 3-7.
Branch of Spleen Stomach Disease, Chinese Traditional Chinese Medicine Association. Common views on diagnosis and treatment of chronic constipation with Chinese medicine[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2011, 30(1): 3-7.

[6] 马佳, 曹信宇. 四磨汤口服液联合比沙可啶治疗老年功能性便秘的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2018,33(10):2608-2610. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.030.
Ma J, Cao XY. Clinical observation of Simotang oral liquid combined with bisacodyl in treatment of elderly functional constipation[J]. Drug Clin, 2018, 33(10): 2608-2610. DOI: 10.7501/j.is sn.1674-5515.2018.10.030.

[7] 周峰, 张旗, 张永安, 等. 益气养阴方治疗气阴两虚型慢性功能性便秘40例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(5): 11-13. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.05.003.
Zhou F, Zhang Q, Zhang YA, *et al*. Clinical effect of Qi-tonifying and Yin-nourishing prescription in treatment of chronic functional constipation with deficiency of both Qi and Yin: an analysis of 40 cases[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2018, 34(5): 11-13. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.05.003.

[8] 吴 钰. 比沙可啶与莫沙必利联合治疗老年慢性功能性便秘疗效观察[J]. 中国社区医生, 2015, 31(28): 58-59. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.28.35.
Wu Y. Curative effect observation of bisacodyl combined with mosapride in the treatment of elderly chronic functional constipation[J]. Chin Community Doct, 2015, 31(28): 58-59. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.28.35.

[9] 刘云龙, 曹永清, 郭修田, 等. 益气养阴汤治疗功能性便秘临床研究[J]. 河南中医, 2017, 37(2): 318-319. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.02.0110.
Liu YL, Cao YQ, Guo XT, *et al*. Clinical research into functional constipation treated with Qi-boosting and Yin-nourishing decoction[J]. Henan Tradit Chin Med, 2017, 37(2): 318-319. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.02.0110.

[10] 邓丰华. 补中益气汤联合西沙必利治疗老年功能性便秘的临床疗效研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(32): 55-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2012.32.049.
Deng FH. Clinical effect of Buzhong Yiqi decoction combined with cisapride in the treatment of senile functional constipation[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2012, 5(32): 55-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2012.32.049.

(编辑: 王彩霞)

·病例报告·

老年 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌患者的超声表现

田思雨,谭文佳,戴婷*
(吉林大学中日联谊医院超声科,长春 130033)

【关键词】 肾细胞癌;基因融合;超声诊断
【中图分类号】 R445.1 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.108

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌(renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions,Xp11.2-RCC)多发于儿童和青少年,成人相对少见,老年人更罕见。临床表现不具有特异性,约半数因偶然发现无症状的肾脏肿物而就诊。本文报道了1例老年女性Xp11.2-RCC患者的常规超声及超声造影表现,以丰富超声医师对该疾病的认识。

1 临床资料

患者女性,63岁,因"体检发现右肾肿物3 d"入我院就诊。患者自述无腰痛,无血尿、尿频、尿急、尿痛,无放射痛。一般状态可,体质量无明显减轻。血、尿常规未见异常。常规超声扫查:右肾上极背侧见不均质略高回声团块,无包膜,有边界,明显外突且突向肾窦内,大小5.8 cm×4.1 cm,内可见液化灶,血流信号丰富(图1)。右肾周围未见明显肿大淋巴结,右肾静脉血流饱满,未见栓子回声。后经肘正中静脉团注超声造影剂1.5 ml行肾脏超声造影检查,见灌注相肿物早于肾皮质增强(图2A),实性部分呈不均匀高增强(图2B),消退相呈快退(图2C),造影显示团块大小5.5 cm×4.5 cm。常规超声联合超声造影提示:右肾上极团块造影后考虑恶性病变,透明细胞癌可能。肾CT平扫+增强提示右肾中上极类圆形软组织密度影,边界不清,增强扫描皮质期呈明显不均匀强化,考虑透明细胞癌。结合上述相关检查,临床术前诊断:右肾占位。行腹腔镜下右肾部分切除术,术程顺利。术后病理回报:肾细胞癌伴坏死,形态学及免疫标记结果符合Xp11.2-RCC。

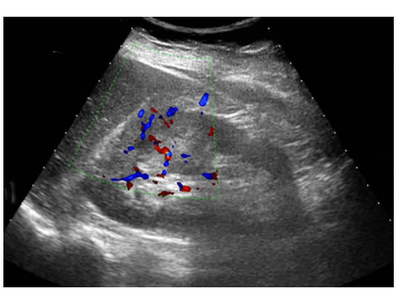


图1 肾脏常规超声图

Figure 1 Conventional ultrasound examination of kidney

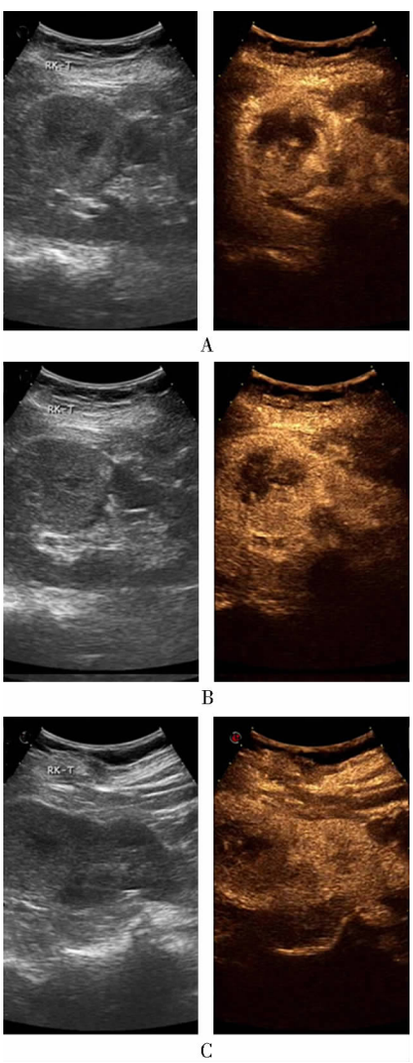


图2 肾脏常规超声和超声造影比较

Figure 2 Comparison between conventional and contrast-enhanced ultrasound demonstration of kidney

A: the mass is enhanced earlier than the renal cortical in perfusion phase; B: solid part of the tumor presents uneven and high enhancement in the perfusion phase; C: tumor shows rapid regression in the regression phase.

收稿日期:2019-05-13;接受日期:2019-06-12
通信作者:戴婷,E-mail:52262179@qq.com

2 讨 论

Xp11.2-RCC 是一种独立的肾细胞癌亚型,起源于肾髓质,2016 年世界卫生组织将其归入 MiT 家族易位性肾细胞癌中,基因发病机制是 X 染色体 p11.2 位点的转录因子 E3(TFE3)断裂后平衡易位产生不同类型的 TEF3 融合基因,从而导致 TEF3 异常表达而发病,女性多于男性[1,2]。目前国内外均将 TFE3 蛋白视为 Xp11.2-RCC 的特征性标志物,结合临床病史、影像学及相关病理检查可予以确诊[3,4]。治疗主要以根治性手术切除为主,超声引导下微波消融治疗对于不能耐受手术的老年患者有较高价值[5]。

本例患者为老年女性,无明显阳性症状和体征,因体检偶然发现右肾肿物而就诊。常规超声表现为右肾近上极内实质、不均质略高回声团块,无包膜,向外侵犯周围肾实质及肾被膜,向内突向肾窦,瘤体内部回声不均匀,中央见坏死液化灶、分布不规则,实性部分血供丰富,未见粗大或砂砾样钙化,与术后病理所见相一致;超声造影表现为灌注相瘤体实性部分早于肾皮质增强,呈不均匀高增强,液性部分始终未见增强,消退相早于周围肾实质退出,与肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma,RCCC)超声造影表现相似[6],故结合临床病史,超声检查可明确提示肿物为恶性,倾向考虑透明细胞癌。

目前国内外关于 Xp11.2-RCC 的超声影像研究甚少,本例患者与文献报道的肿块有包膜、形态规则、内见点状砂砾样钙化、少或无血供的情况有差异[7,8],分析原因可能为成人 Xp11.2-RCC 更活跃,更具有侵袭性[9],肿瘤生长迅速,供血血管生长不平衡,较大的肿瘤中心部分形成坏死灶,故造影剂未充填,其余瘤体实质部分血供丰富且存在小动静脉瘘,故造影检查呈不均匀高增强、快进、快退的表现。尽管超声检查可明确提示该肿物的良恶性质,但由于 Xp11.2-RCC 与 RCCC 的病理表现有较多相似之处,故影像表现鉴别较难[10],尚无统一的诊断标准,仍需相关病例的积累。笔者结合本例患者超声特点及相关文献总结如下,老年女性患者,超声下肾实质见以高回声为主的混合回声团块,向肾窦侵犯,实质部分血流丰富,中央见液化坏死区,除考虑常见的 RCCC 外,需考虑本病可能。

【参考文献】

[1] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, *et al*. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs — part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 93-105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.

[2] 马文亮, 刘宁, 庄文渊, 等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌单中心临床分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(38): 3068-3073. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.38.005.
Ma WL, Liu N, Zhuang WY, *et al*. Clinical features of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions — single-center study[J]. Nat Med J China, 2018, 98(38): 3068-3073. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.38.005.

[3] 杨迷玲, 李川, 杨金花. Xp11.2 易位/NONO-TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(5): 386-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.05.018.
Yang ML, Li C, Yang JH. Xp11.2 translocation/NONO-TFE3 gene fusion related renal carcinoma: one case report[J]. Chin J Pathol, 2018, 47(5): 386-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.05.018.

[4] 赵一诺, 王小桐, 夏秋媛, 等. X 染色体内易位/TFE3 融合基因相关性肾细胞癌的临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(8): 574-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.08.002.
Zhao YN, Wang XT, Xia QY, *et al*. Clinicopatholigic features of renal cell carcinoma associated with chromosome X inversion harboring gene fusions involving TFE3[J]. Chin J Pathol, 2018, 47(8): 574-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.08.002.

[5] 穆梦娟, 于杰, 梁萍, 等. 超声引导经皮微波消融治疗老年肾细胞癌患者的疗效评价[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(6): 438-442. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0103.
Mu MJ, Yu J, Liang P, *et al*. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on renal cell carcinoma in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(6): 438-442. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0103.

[6] 曹洪丽, 陈林, 詹嘉, 等. 超声造影特征预测肾透明细胞癌 Fuhrman 分级的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(11): 1008-1011.
Cao HL, Chen L, Zhan J, *et al*. The value of contrast-enhanced ultrasound features in predicting Fuhrman grade of renal clear cell carcinoma[J]. Chin J Ultrasound Med, 2019, 35(11): 1008-1011.

[7] Ling W, Ma X, Luo Y, *et al*. Ultrasonographic findings of renal cell carcinomas associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2017, 2017: 2958357. DOI: 10.1155/2017/2958357.

[8] 邵玉, 刘美含, 孙志霞. XP11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(41): 3379-3380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.41.019.
Shao Y, Liu MH, Sun ZX. One case of renal carcinoma associated with XP11.2 translocation /TFE3 gene fusion[J]. Nat Med J Chin, 2018, 98(41): 3379-3380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.41.019.

[9] Liu N, Wang Z, Gan W, *et al*. Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions: clinical features, treatments and prognosis[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166897. DOI: 10.1371/journal.pone.0166897.

[10] 黄振, 荆涛, 骆磊, 等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌与肾透明细胞癌差异性分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3): 196-199. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2017.03.009.
Huang Z, Jing T, Luo L, *et al*. Difference between renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions and clear cell renal cell carcinoma[J]. J Clin Urol, 2017, 32(3): 196-199. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2017.03.009.

(编辑: 王彩霞)

·综 述·

心力衰竭相关认知障碍的研究进展

王钰[1],林璐[2],金江丽[3],杨梦溪[1],任景怡[1*]
(中日友好医院:[1]心血管内科,[3]神经内科,北京 100029;[2]哈佛医学院贝斯以色列执事医院神经内科,波士顿 02215)

【摘 要】 心力衰竭(HF)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能受损的一组复杂的临床综合征,可通过不同机制影响到包括大脑在内的多种器官功能。近年来,在HF疾病的研究中"心-脑双向交互作用"逐渐受到重视,其中HF相关的认知障碍(CI)得到临床极大关注。尽管已有研究提示HF患者合并CI可明显增加再入院及死亡的风险,但在现有的临床实践中,并不常规对HF患者进行CI筛查,易出现漏诊,从而影响患者预后。因此,本文对近期HF相关CI病理生理机制的临床研究及筛选方法、治疗等方面的新进展进行综述,以期提高临床工作者对该问题的认识。

【关键词】 心力衰竭;认知障碍;病理生理机制;认知功能筛查方法;治疗
【中图分类号】 R5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.109

New advances in cognitive impairment associated with heart failure

WANG Yu[1], LIN Lu[2], JIN Jiang-Li[3], YANG Meng-Xi[1], REN Jing-Yi[1*]
([1]Department of Cardiology, [3]Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; [2]Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston 02215, USA)

【Abstract】 Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill or eject blood and affects the function of multiple organs, including the brain, through diverse and complex mechanisms. In recent years, increasing emphasis have been put on bi-directional feedback interactions between the heart and the brain in the research of HF-associated diseases, and HF-related cognitive impairment (CI) has received great clinical attention. Although several studies have suggested that HF patients complicated with CI is associated with prolonged in-hospital stay and increased mortality, screening for CI in HF patients is not conducted routinely in the current practice, which contributes to misdiagnoses and thus affects the prognosis of patients. Therefore, this articles reviews the recent progress in pathophysiological mechanisms, clinical research, screening tools, and treatments of HF-related CI, which may warrant special attention in HF practice.

【Key words】 heart failure; cognitive impairment; pathophysiological mechanism; cognitive screening test; therapy
This work was supported by General Program of National Natural Science Fundation of China (81770359) *and Central Health Research Project* (W2017BJ30).

Corresponding author: REN Jing-Yi, E-mail: renjingyi1213@163.com

全球老龄化进程使心力衰竭(heart failure,HF)逐渐成为严重危害老年人群健康的主要的慢性疾病之一,也成为导致老年人死亡的重要原因。根据《中国心血管病报告2018》,我国人群慢性HF患病率为0.9%,预估实际患病人数可能达到800万~1000万左右[1]。作为一种复杂的临床综合征,HF可通过不同机制影响到包括大脑在内的多器官功能,可导致中枢神经系统出现脑卒中、认知障碍(cognitive impairment,CI)、焦虑抑郁、中枢睡眠呼吸暂停等多种疾病。其中CI在HF患者中的发病率为25%~75%[2],如早期发现并干预有可能被逆转。但在现有的临床HF治疗过程中,并不常规对CI进行筛查,导致HF合并CI极易被忽略。并且一旦认知功能受损,一方面患者遵循治疗方案、保持预定目标及执行能力会下降;另一方面医护人员对HF症状恶化的识别也会受到影响,从而导致患者再入院率和死亡率显著增加。因此,HF合并CI成为近年来关注的热点,2018年 *European Journal of Heart Failure* 杂志还专门针对相关问题发表了"心力衰竭心脑交互作用共识"[3]。本文将对HF相关CI的病

收稿日期:2019-07-14;接受日期:2019-12-24
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770359);中央保健科研课题(W2017BJ30)
通信作者:任景怡,E-mail:renjingyi1213@163.com

理生理学机制、临床表现和筛查方法、以及相关治疗在近年来的研究进展进行综述。

1 HF相关CI的病理生理学机制

HF引起CI的机制尚不十分明确，现有的证据提示HF患者出现CI可能与脑血流灌注改变、缺氧、炎症反应、神经-内分泌轴功能调节及营养素缺乏等机制相关。

1.1 脑血流灌注改变

收缩压降低在HF患者中常见，并被认为是CI的独立预测因子[4]。当平均动脉压低于基线80%或低于60 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）时，脑血流灌注也随之减少[5]。导致CI的可能机制包括以下方面。首先，脑血流灌注不足可引起脑自我调节障碍，造成局部缺血及血管活性因子的释放增加，可导致CI的发生[6]。其次，脑血流灌注不足可促使蛋白质发生错误折叠并影响部分蛋白质的清除。目前，与CI相关的β-淀粉样蛋白研究较多，低灌注状态使得ATP产生减少，造成蛋白质加工、裂解或氧化异常，从而激活β-淀粉样前体蛋白水解酶-1（β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme-1，BACE-1），使得β-淀粉样蛋白产生增多；同时下调β-淀粉样前体蛋白水解酶-2（β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme-2，BACE-2），导致β-淀粉样前体蛋白降解减少[6]。

1.2 低氧

低氧造成血脑屏障的破坏可能导致HF患者出现CI[7]。一方面低氧将诱导低氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1，HIF-1）的释放，增加血管内皮因子-1（vascular endothelial growth factor-1，VEGF-1）的表达，从而使血脑屏障的通透性增加[8,9]。另一方面低氧会导致外周体液环境的改变，从而影响水通道蛋白-4（aquaporin 4，AQP4）的功能，导致星形胶质细胞及小胶质细胞的肿胀，也可引起血脑屏障通透性增加[10]。上述原因所致的血脑屏障渗透性改变使得体液、离子及蛋白从血液进入神经元，并引起免疫细胞的浸润，进一步引发脑水肿、氧化损伤及神经元功能障碍，最终导致HF患者出现CI[11]。

1.3 炎症反应

大量研究显示炎症对HF相关CI的发生发展至关重要。在NYHAⅡ~Ⅲ级的HF患者中血浆炎症因子白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）及C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）的水平升高与CI相关[12]。其机制可能与白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、CRP、白细胞介素-17A（interleukin-17，IL-17）等炎症因子通过改变突触可塑性和神经发生来调节认知，并直接抑制参与学习和记忆的神经递质级联反应[13,14]。另外，小胶质细胞作为中枢神经系统的巨噬细胞其表型可能在HF患者中发生改变，从而降低了β-淀粉样蛋白的清除，最终导致CI的发生[15]。

1.4 神经-内分泌轴功能调节

神经内分泌系统的持续激活与HF的进展密切相关，并且可能在HF、认知和脑结构损伤中起重要作用，其中下丘脑-垂体-肾上腺轴起主导作用。下丘脑-垂体-肾上腺轴可被包括炎症因子在内的多种机制激活，产生的糖皮质激素可以通过调节大脑的神经元代谢、生理功能和基因表达，对海马区短期记忆功能产生重要影响[16]。

1.5 营养素缺乏

硫胺素是一种水溶性B族复合维生素，在机体内可被转化为辅酶参与能量、脂类及核酸代谢等生理过程。在HF人群中，因营养素吸收障碍或利尿剂的使用常造成硫胺素缺乏。在动物实验中，大鼠硫胺素的缺乏可造成脑萎缩和白质改变，并影响其学习能力[17]。在可导致CI的Wernicke-Korsakoff综合征的人群中，硫胺素缺乏是该疾病的重要病因。在硫胺素缺乏患者的尸检中可发现在乳头状体和海马体等与记忆功能相关的区域表现出点状出血、坏死和软化、神经细胞轴索或髓鞘脱失等组织学改变[18]。

2 HF相关CI的临床表现及筛查方法

2.1 临床表现

HF相关CI可主要分为谵妄、痴呆及轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI），可通过多种功能性量表早期识别[19]。谵妄常发生于急性HF患者，表现为意识障碍伴注意力不集中、思维混乱不连贯及感知功能异常。痴呆及MCI常见于慢性HF。痴呆是一种以获得性认知功能损害为核心，并导致患者日常生活能力、学习能力和社会交往能力明显减退的综合征。MCI是指记忆力或其他认知功能进行性减退，但不影响日常生活能力，且未达到痴呆的诊断标准，在临床诊疗活动中较痴呆更易被忽视。

2.2 常用筛查方法

多种筛查与诊断量表可用于临床评估CI，因选择的切点不同，其灵敏度及特异度不同（表1）。用

于评估急性CI或谵妄的方法主要为意识模糊评估法(confusion assessment method, CAM);用于评估MCI或痴呆的量表主要包括简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、圣路易大学精神状态测验(Saint Louis University mental status, SLUMS)、快速认知量表(rapid cognitive screen, RCS)及剑桥认知量表(Cambridge cognitive examination, CAMCOG)。已有初步研究显示,对于HF患者,应用筛查量表识别CI比临床医师单纯通过症状的识别更为准确,且对于那些伴有CI的患者,如能被准确识别并进行相应干预,6个月的再入院率及死亡率均可明显下降[20]。CI患者应尽可能长期随访,随访内容包括评估患者的痴呆严重程度、治疗的有效性、对治疗的依从性、照料者负担及情绪评价。随访周期可根据诊断、病情、病程作相应调整,MCI患者随访周期可为半年至1年[21]。

表1 常见认知筛查及诊断工具及其特性

Table 1 Screening instruments used commonly in clinical practice to diagnose cognitive impairment

Type of CI	Screening instrument	Cutoff score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Reference
Delirium	CAM	3/3	94~100	90~95	[19]
MCI	MMSE	≤24	18	100	[22]
	MoCA	≤25	90	87	[22]
	CAMCOG	≤96	64	88	[23]
	RCS	≤7	87	70	[24]
	SLUMS	≤25	81	68	[25]
Dementia	MMSE	≤24	87	82	[22]
	MoCA	≤26	92	85	[22]
	CAMCOG	≤93	100	90	[23]
	RCS	≤7	87	70	[24]
	SLUMS	≤21.5	98	100	[25]

CI: cognitive impairment; MCI: mild cognitive impairment; CAM: Confusion Assessment Method; MMSE: mini-mental state examination; MoCA: Montreal cognitive aassessment; CAMCOG: Cambridge cognitive examination; RCS: rapid cognitive screen; SLUMS: Saint Louis University mental status.

3 HF相关CI的检测技术

3.1 结构影像学检测技术

3.1.1 磁共振成像 白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)增加是HF相关CI较为特异性的改变。Beer等[26]在一项比较HF患者和健康对照者的研究中发现,认知评分与WMH之间存在较强的负相关关系。WMH在病理学上表现为髓鞘苍白,髓鞘及轴突丧失及轻度胶质增生[27]。WMH可导致认知下降,并增加抑郁、焦虑、脑血管事件、痴呆及死亡的风险[28]。这些病变通常出现在小血管疾病,被认为是慢性脑低灌注导致血脑屏障破坏,随后血浆渗入白质产生的结果[27]。为进一步明确灰质是否也发生变化,Almeida等[29]设计的一项研究比较了慢性HF患者和健康对照者的脑灰质减少和情绪变化,发现HF患者的抑郁和焦虑发生率较健康对照者更高,且灰质丢失多发生在与情绪调节相关的部位,如左右侧丘脑、左侧尾状核、左右侧的后部扣带回、左右侧海马旁回、左上颞中回和右下顶叶等部位。此外,还有研究显示50%的慢性HF患者中存在皮质脑萎缩,较对照组(5%)的发生率显著增加[6]。

3.1.2 单光子计算机断层扫描 单光子计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)是一种探测放射性核素在体内分布的显像技术,临床应用广泛,对判断各类疾病的早期代谢障碍有重要价值。Alves等[30]通过使用SPECT检查发现,HF患者的局部脑血流低灌注区域和CI患者的正电子发射断层扫描中观察到的葡萄糖代谢降低区域相似,这些患者脑组织中也存在与之对应的淀粉样蛋白沉积区域。

3.1.3 扩散加权成像 扩散加权成像(diffusion tensor imaging, DTI)可检测脑白质纤维内水分子扩散的各向异性和扩散程度,通过后期处理技术可清楚显示颅内白质纤维束走形的方向和分布,以此评价纤维束的完整性。Kumar等[31]对16例HF患者及26例对照者进行DTI检查发现,HF患者的轴向和径向扩散明显增加,研究结果提示轴突完整性丧失及髓磷脂损伤,且主要存在于重要的自主、镇痛、情感和认知区域。

3.2 血流影像学检测技术

3.2.1 经颅多普勒血管超声检查 多项研究显示,HF伴CI患者可观察到脑部血流信号减少,高度提示脑组织灌注不足,而脑灌注不足是HF患者发生CI最为重要的病理生理学基础[32]。

3.2.2 动脉自旋标记脑灌注MRI 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是利用血液中水分子作为内源性、可自由扩散示踪剂进行脑灌注成像的MRI技术。Roy等[33]使用ASL脑灌注MRI对19例HF患者进行脑血流评估发现,与对照者相比,HF患者中,脑血流低灌注可出现在多个控制自主、认知和情绪功能的区域,包括前额、顶叶和枕叶皮质、胼胝体、颞部、丘脑、海马、杏仁核和小脑等部位。

4 HF 相关 CI 的药物治疗

改善并维持心脏功能应作为 HF 相关 CI 治疗的首要措施，可以对大脑功能产生积极影响。HF 相关 CI 的治疗主要包括两个方面，一方面 HF 指南推荐的药物治疗可能改善或加重 CI 的进展；另一方面针对 CI 的药物治疗也可能出现心血管副作用，从而对 HF 的治疗产生影响。

4.1 HF 治疗药物对认知影响

对于 HF 患者，国内外指南均推荐给予血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB）、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI）、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonists，MRAs）治疗，以降低 HF 的再入院率和死亡率。ACEI 及 ARB 类药物可通过减少交感神经系统的活性，改善脑血流，从而具有改善认知功能的作用。ARNI 尽管理论上可导致 CI 的发生，但目前包括 PARADIGM-HF 研究在内的多个研究均未发现 HF 患者应用 ARNI 后出现 CI 发病率的增加[34]，其机制可能与 β 淀粉样蛋白降解的替代相关。β-受体阻滞剂可因其降低血压减少 CI 发生，但在 1986 年于 *JAMA* 杂志上首次报道了 β-受体阻滞剂可导致抑郁这一结果，而抑郁被认为可导致 CI 的发生，然而次年另有研究发现两者并无相关性[35]。此外，MRAs 对 CI 的影响尚存争议。

4.2 CI 的药物治疗对 HF 的影响

由于当前大多数 HF 治疗的临床试验排除了 CI 或痴呆的患者，因此 HF 患者中应如何治疗 CI 的证据有限。目前国内外尚无指南针对 HF 人群中 CI 的治疗做出明确推荐。乙酰胆碱酯酶抑制剂及盐酸美金刚是治疗痴呆的一线药物，可改善注意力及记忆等认知功能，并在 2018 年《心力衰竭心脑交互作用共识》中被提及[3]，但对 HF 相关 CI 的治疗作用仍不十分明确。CI 的药物治疗也会对 HF 产生影响，如 ChEIs 最常见的副作用为心律失常，包括心动过缓与传导阻滞，可能会导致晕厥、水肿、高血压，与 β 受体阻滞剂、地高辛、胺碘酮及钙通道阻滞剂合用时增加晕厥和心源性休克的风险；而美金刚的心血管副作用较 ChEIs 更易发生。

5 讨论与展望

CI 在 HF 患者中常见，因其显著降低 HF 患者的生存质量、增加再入院率及死亡率，越来越受到重视，被认为是影响 HF 患者临床结局的独立预测因素。现阶段需要更多循证医学证据，特别是前瞻性队列研究，以明确 HF 相关 CI 患者的危险因素、干预目标及长期治疗策略。未来的发病机制研究还需进一步明确 CI 与脑组织结构异常和神经元功能障碍之间的关系。然而在当前临床实践中，CI 的筛查工具并不常规应用于 HF 患者，且不同认知筛查工具间敏感度和特异度存在较大差异，使得研究结果存在争议。因此一方面临床工作者应在 HF 患者的管理中认识到早期识别和积极干预 CI 高风险患者的重要性，并且应熟悉认知功能评估的常用方法；另一方面研究人员应开发出对 HF 相关 CI 敏感度优良且适合应用于临床实践中的筛查及诊断工具，从而进一步改善 HF 患者的预后。

【参考文献】

[1] 胡盛寿，高润霖，刘力生，等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志，2019，34(3)：209-220. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
Hu SS, Gao RL, Liu LS, *et al*. *Summary of the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China*[J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.

[2] Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, *et al*. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(5): 440-449. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.11.001.

[3] Doehner W, Ural D, Haeusler KG, *et al*. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy — a position paper from the study group on heart and brain interaction of the Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(2): 199-215. DOI: 10.1002/ejhf.1100.

[4] Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, *et al*. Cognitive impairment in heart failure[J]. Cardiol Res Pract, 2012, 2012: 595821. DOI: 10.1155/2012/595821.

[5] Sila CA. Cognitive impairment in chronic heart failure[J]. Clev Clin J Med, 2007, 74(Suppl 1): S132-S137. DOI: 10.3949/ccjm.74.Suppl_1.S132.

[6] de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia[J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2012, 2012: 367516. DOI: 10.1155/2012/367516.

[7] Engelhardt S, Patkar S, Ogunshola OO. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(5): 1210-1230. DOI: 10.1111/bph.12489.

[8] Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: a mediator of permeability?[J]. High Alt Med Biol, 2012, 13(3): 153-161. DOI: 10.1089/ham.2012.1052.

[9] Chen W, Jadhav V, Tang J, *et al*. HIF-1 alpha inhibition ameliorates neonatal brain damage after hypoxic-ischemic injury[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 102: 395-399. DOI: 10.1007/978-3-211-85578-2_77.

[10] Saito N, Ikegami H, Shimada K. Effect of water deprivation on aquaporin 4 (AQP4) mRNA expression in chickens (Gallus domesticus)[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2005, 141(2): 193-197. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2005.09.005.

[11] Sfera A, Osorio C. Water for thought: is there a role for aquaporin channels in delirium? [J]. Front Psychiatry, 2014, 5: 57. DOI: 10.3389/fpsyt.2014.00057.

[12] Athilingam P, Moynihan J, Chen L, *et al*. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein association with cognitive impairment in heart failure[J]. Congest Heart Fail, 2013, 19: 92-98. DOI: 10.1111/chf.12007.

[13] McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33: 355-366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.

[14] Masoumeh TF, Con S. A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 56. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00056.

[15] Combs CK. Inflammation and microglia actions in Alzheimer's disease[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2009, 4(4): 380-388. DOI: 10.1007/s11481-009-9165-3.

[16] Newcomer JW, Selke G, Melson AK, *et al*. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(6): 527-533. DOI: 10.1001/archpsyc.56.6.527.

[17] Langlais PJ, Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter[J]. Behav Brain Res, 1995, 68(1): 75-89. DOI: 10.1016/0166-4328(94)00162-9.

[18] Harper C, Gold J, Rodriguez M, *et al*. The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989, 52(2): 282-285. DOI: 10.1136/jnnp.52.2.282.

[19] Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, *et al*. Cognitive decline in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(6): 661-673. DOI: 10.1007/s10741-016-9568-1.

[20] Dodson JA, Truong TT, Towle VR, *et al*. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes[J]. Am J Med, 2013, 126(2): 120-126. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.029.

[21] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(九):中国记忆障碍门诊建立规范[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(21): 1653-1657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.007.
Chinese Dementia and Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment Guide Writing Group, Cognitive Disorders Professional Committee of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctors Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China 2018(9): standard for memory disorders clinic in China[J]. Natl Med J China, 2018, 98(21): 1653-1657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.007.

[22] Rosli R, Tan MP, Gray WK, *et al*. Cognitive assessment tools in Asia: a systematic review[J]. Int Psychogeriatr, 2016, 28(2): 189-210. DOI: 10.1017/S1041610215001635.

[23] Radanovic M, Facco G, Forlenza OV. Sensitivity and specificity of a briefer version of the Cambridge Cognitive Examination (CAMCog-Short) in the detection of cognitive decline in the elderly: an exploratory study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(5): 769-778. DOI: 10.1002/gps.4857.

[24] Malmstrom TK, Voss VB, Cruz-Oliver DM, *et al*. The rapid cognitive screen (RCS): a point-of-care screening for dementia and mild cognitive impairment[J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(7): 741-744. DOI: 10.1007/s12603-015-0564-2.

[25] Tariq SH, Tumosa N, Chibnall JT, *et al*. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder — a pilot study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(11): 900-910. DOI: 10.1097/01.JGP.0000221510.33817.86.

[26] Beer C, Ebenezer E, Fenner S, *et al*. Contributors to cognitive impairment in congestive heart failure: a pilot case-control study[J]. Intern Med J, 2009, 39(9): 600-605. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01790.x.

[27] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 341: c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666.

[28] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, *et al*. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure[J]. Congest Heart Fail, 2013, 19(4): E29-E34. DOI: 10.1111/chf.12025.

[29] Almeida OP, Garrido GJ, Etherton-Beer C, *et al*. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(8): 850-858. DOI: 10.1093/eurjhf/hft029.

[30] Alves TC, Busatto GF. Regional cerebral blood flow reductions, heart failure and Alzheimer's disease[J]. Neurol Res, 2006, 28(6): 579-587. DOI: 10.1179/016164106X130416.

[31] Kumar R, Woo MA, Macey PM, *et al*. Brain axonal and myelin evaluation in heart failure[J]. J Neurol Sci, 2011, 307(1-2): 106-113. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.028.

[32] Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, *et al*. Cerebrovascular reactivity is impaired in patient with cardiac failure[J]. Eur Heart J, 2000, 21(5): 407-413. DOI: 10.1053/euhj.1999.1742.

[33] Roy B, Woo MA, Wang DJJ, *et al*. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(10): 1294-1302. DOI: 10.1002/ejhf.874.

[34] Jane AC, Li S, Pardeep SJ, *et al*. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1): 129-137. DOI: 10.1002/ejhf.687.

[35] Luijendijk HJ, Koolman X. The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle[J]. J Clin Epidemiol, 2012, 65(5): 488-492. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.022.

(编辑: 温玲玲)

·综 述·

长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 在胶质瘤中作用的研究进展

耿荣鑫,徐阳,刘宝辉,陈谦学*
(武汉大学人民医院神经外科,武汉 430060)

【摘 要】 长链非编码 RNA 在癌症的发生发展过程中具有重要作用,其中牛磺酸上调基因 1(*TUG1*)在不同癌症中具有不同的表达水平及作用机制,但在神经胶质瘤中的作用目前仍存在争议。*TUG1* 既可以通过表观遗传学方式调控转录因子,也可以通过竞争性内源 RNA 方式调控转录后基因的表达。*TUG1* 对胶质瘤的发生发展进行调控可能与肿瘤自我更新、细胞周期、细胞凋亡、染色质稳定、血肿瘤屏障及血管生成等有关。本文就 *TUG1* 在胶质瘤中的作用机制展开综述,总结目前 *TUG1* 在胶质瘤中作用的研究成果并预测其临床应用。

【关键词】 牛磺酸上调基因 1;胶质瘤;长链非编码 RNA
【中图分类号】 R739.41 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.110

Research progress on role of long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1 in glioma

GENG Rong-Xin, XU Yang, LIU Bao-Hui, CHEN Qian-Xue*
(Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Long non-coding RNA plays an important role in the occurrence and development of cancer. Taurine up-regulated gene 1 (*TUG1*) has different expression levels and possesses different mechanisms of action in different cancers, but its role in glioma still remains controversial. *TUG1* can regulate transcription factors by epigenetic means, and also regulate the expression of post-transcriptional genes through competitive endogenous RNA. *TUG1* regulates the occurrence and development of glioma, which probably be associated with tumor self-renewal, cell cycle, apoptosis, chromatin stability, blood tumor barrier and angiogenesis. This article reviews the mechanism of *TUG1* in gliomas, summarizes the current research results of *TUG1* in glioma, and predicts its clinical application.

【Key words】 taurine up-regulated gene 1; glioma; long non-coding RNA
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81572489).

Corresponding author: CHEN Qian-Xue, E-mail: chenqx666@whu.edu.cn

据估计,人类基因组中只有约 2%被转录为蛋白质编码 RNA,剩余的转录区域则被转录为非编码 RNA[1]。非编码 RNA 可分为小而短的非编码 RNA(<200 个核苷酸)和长链非编码 RNA(> 200 个核苷酸,long non-coding RNA,lncRNA)[2]。lncRNA 最开始被认为是转录噪音或混杂着 RNA 聚合酶Ⅱ的结果,然而近来研究发现,lncRNA 可在发育和细胞分化、增殖、凋亡、侵袭等生物学过程中发挥重要作用,并且通过不同的机制调控基因表达,包括染色质重塑、调节转录因子的募集、RNA 聚合酶Ⅱ活性的负调控、mRNA 前体的可变剪接、mRNA 稳定性的调节以及微小 RNA(microRNA,miRNA)的隔离等[3]。例如,lncRNA 可与多种染色质调节因子形成广泛的核糖核蛋白复合物网络,然后将这些复合物靶向基因组中的特定位置,进行染色质重塑过程[4]。此外,lncRNA 也可以在转录和转录后水平对基因的表达起到调控作用[5]。

lncRNA 在多种不同的癌症类型中存在异常表达,如胃癌、骨肉瘤、肝细胞癌、鼻咽癌、结直肠癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌和宫颈癌[6]。这些异常表达的 lncRNA 可以分为致癌 lncRNA(如 *KRASP*、*HULC*、*HOTAIR*、*MALAT1/NEAT*)及抑癌 lncRNA(如 *MEG3*、*GAS5*、*LincRNA-p21*、*PTENP1*)两类,其中致癌 lncRNA 的过表达以及抑癌 lncRNA 失活或下调会

收稿日期:2019-07-29;**接受日期**:2019-09-08
基金项目:国家自然科学基金(81572489)
通信作者:陈谦学,E-mail:chenqx666@whu.edu.cn

使肿瘤获得恶性表型,包括持续增殖、抗衰老、侵袭和转移、血管生成和抗凋亡等[7,8]。此外,lncRNA在组织中特异性表达,及在体液中高稳定性的特点可以用作人类癌症的诊断、判断预后及发展进程的生物标志物[8,9]。如,*MALAT1*已被用于诊断非小细胞肺癌的候选循环生物标志物之一[10]。在所有与癌症相关的lncRNA中,牛磺酸上调基因1(taurine up-regulated gene 1,*TUG1*)逐渐受到关注[11]。越来越多的证据表明,*TUG1*在许多人类癌症中发挥重要作用[12],如*TUG1*在食管鳞状细胞癌[13]、膀胱癌[14]、肝细胞癌[7]、骨肉瘤[8]中高表达,在肺癌[15]中低表达,但在胶质瘤的发生发展过程中发挥的具体作用尚存争议。本文通过查阅文献总结了近年来*TUG1*在胶质瘤中作用的研究进展,以期为该领域发展提供理论参考。

1 *TUG1*的结构与功能

*TUG1*最早是在用牛磺酸处理小鼠视网膜细胞时发现的上调lncRNA,长约7.1 kb[15,16],功能研究进一步发现,敲低*TUG1*可以抑制小鼠视网膜的发育。通过全基因组RNA免疫共沉淀分析证明,*TUG1*可与多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2,PRC2)结合[17]。PRC2具有甲基转移酶活性,由zeste同源物2增强子(enhancer of zeste homolog 2,EZH2)、zeste 12抑制子(suppressor of zeste-12 protein,SUZ12)和胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectodermal development,EED)组成[18]。PRC2可通过催化组蛋白3的赖氨酸残基27二甲基化(histidine H3 lysine 27 dimethylation,H3K27me2)和三甲基化(H3K27me3)抑制基因表达[19],如若下调PRC2相关的lncRNA可能对肿瘤的发生发展具有重要作用[20]。*TUG1*与甲基化的多梳2蛋白结合控制了生长调控基因与多梳体及染色体之间的重定位,从而使*TUG1*在细胞核中通过与转录单元的连接协调基因表达,调控细胞生长[21]。另外,*TUG1*还可以通过多种机制发挥重要的基因调节作用。在过去几年,越来越多的研究将重点放在*TUG1*竞争性地吸附miRNA并因此抑制其功能的竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA,ceRNA)调节机制上。作为一种重要的miRNA分子海绵,*TUG1*在癌症调控中发挥重要作用。

目前对*TUG1*在胶质瘤中的作用仍存在争议,尽管大部分的研究表明,*TUG1*在胶质瘤中是作为一个促癌lncRNA[22-25],以促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡;但同时有研究表明,*TUG1*也可以作为抑癌lncRNA发挥作用[26,27]。因此,仍需要进一步的实验研究证实。

2 *TUG1*在胶质瘤中的作用机制

2.1 ceRNA作用

lncRNA可以通过海绵作用吸附miRNA,抑制miRNA的表达,从而影响miRNA的下游靶标基因的表达,调节下游信号通路及细胞生物学进程。另有研究发现,*TUG1*还可以通过海绵作用淬灭miR-145来阻止下游靶标Myc mRNA的降解,由于Myc是*TUG1*的转录激活因子,*TUG1*和Myc可形成增强激活环,使各自表达的基因相互稳定[22],揭示了*TUG1*/miR-145/Myc调节环路。Cai等[23]发现,下调*TUG1*可以增加miR-299表达,从而抑制下游靶标血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A,VEGFA)的表达,揭示了TUG1/miR-299/VEGFA调节机制。Li等[26]发现,*TUG1*通过对miR-26a产生的海绵作用负性调节了神经胶质瘤细胞中miR-26a的表达,而正性调节了miR-26a的靶标第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10,PTEN),由此发现了TUG1/miR-26a/PTEN调节机制。

2.2 肿瘤自我更新

Katsushima等[22]发现,*TUG1*在两个独立的胶质瘤干细胞(glioma stem cell,GSC)群体中上调,并且在抑制Notch信号传导后下调。在细胞质中,*TUG1*通过miRNA海绵功能调控miR-145水平以捕获miR-145,从而调节miR-145相关的核心干细胞性相关因子的表达,促进干细胞的自我更新。同时,*TUG1*可以通过海绵作用淬灭miR-145来阻止下游靶标Myc mRNA的降解,由于Myc是Notch信号中重要的下游因子,Jagged1/Notch1/*TUG1*途径可通过拮抗miR-145活性有效地增强GSC自我更新。在细胞核中,*TUG1*通过与多梳家族Ying-Yang蛋白1(Ying-Yang protein 1,YY1)和PRC2中的EZH2结合,形成PRC2-*TUG1*-YY1复合体,促进组蛋白H3K27的基因座特异性甲基化,选择性地调节神经元分化相关基因的表观遗传状态,例如*BDNF*,*NGF*和*NTF3*,从而抑制肿瘤的自我更新。

2.3 细胞周期和细胞凋亡

Zhao等[24]通过在胶质瘤细胞系U251细胞中敲低*TUG1*表达,发现敲低组细胞凋亡率增高,G0/G1期群体显著增加,而增殖和侵袭能力降低,这表明,*TUG1*的下调可能抑制了增殖和侵袭,促进

胶质瘤 U251 细胞凋亡,并可能对细胞周期停滞产生影响。同时 Li 等[27]发现,*TUG1* 的表达在胶质瘤中被显著抑制,并且与 WHO 等级、肿瘤大小和总体存活率显著相关。进一步的实验表明,*TUG1* 的下调影响了胶质瘤细胞系 U251 和 SHG-44 的凋亡和细胞增殖。此外,*TUG1* 可以诱导 caspase-3 和 caspase-9 活化,抑制 Bcl-2 的表达,这意味着 *TUG1* 通过激活 caspase-3 和 caspase-9 介导的内在途径,抑制了 Bcl-2 参与的抗凋亡通路,促进了胶质瘤细胞的凋亡,提示在人脑胶质瘤中起肿瘤抑制剂的作用。

2.4 染色质稳定性

Liu 等[28]用白藜芦醇和阿霉素处理胶质瘤细胞系 U87 和 U251 诱导 DNA 损伤,测定细胞凋亡和坏死过程中细胞 lncRNA 的表达。结果发现,*TUG1* 在两种细胞系凋亡期间的表达量并未改变,但是在坏死情况下下调,提示 *TUG1* 在应激状态下的下调可能有助于维持染色质稳定性,并可能避免基因组不稳定。这就表明,*TUG1* 的独特调节作用可能涉及细胞防御基因毒物的过程。

2.5 血肿瘤屏障

Heng 等[25]发现,*TUG1* 在胶质瘤血管内皮细胞中上调,其通过对 miR-144 的海绵作用调节血肿瘤屏障通透性。因此,下调 *TUG1* 可以增加 miR-144 表达,从而抑制下游靶标热休克转录因子 2 的表达,进而通过启动子作用下调 zo-1、occludin 和 claudin-5 这三种血肿瘤屏障紧密连接相关蛋白的表达,增加血肿瘤屏障的通透性。这些结果表明抑制 *TUG1* 可能是一种有希望的治疗策略,其通过增加血肿瘤屏障通透性来促进化疗药物向胶质瘤的递送。

2.6 血管生成

Cai 等[23]研究表明,*TUG1* 在人胶质母细胞瘤组织和胶质母细胞瘤细胞系 U87 和 U251 中表达上调,*TUG1* 通过对 miR-299 的海绵作用来调节肿瘤血管生成的过程。因此下调 *TUG1* 可以增加 miR-299 表达,抑制下游靶标 VEGFA 的表达,进而通过抑制肿瘤诱导的内皮细胞增殖、迁移、血管形成以及血管球生成能力,抑制肿瘤血管生成。

3 小结

TUG1 在多种人类癌症中高表达,是新表征的致癌 lncRNA,但在胶质瘤中 *TUG1* 是作为一个促癌 lncRNA 还是抑癌 lncRNA 仍是目前存在的问题之一。*TUG1* 在胶质瘤中的作用机制是多样的,包括肿瘤自我更新、细胞周期、细胞凋亡、染色质稳定、血肿瘤屏障及血管生成等,而以哪种机制为主仍不明确。高通量测序和组学分析等新技术的发展使真正了解 *TUG1* 在胶质瘤的发生发展中扮演的角色成为可能。此外,*TUG1* 是一种潜在的药物靶点,可能会对胶质瘤的诊断、治疗发挥重要作用。

【参考文献】

[1] Guo XQ, Xia J, Deng K. Long non-coding RNAs: emerging players in gastric cancer[J]. Tumor Biol, 2014, 35(11): 10591-10600. DOI: 10.1007/s13277-014-2548-y.

[2] Yoshimoto R, Mayeda A, Yoshida M, *et al*. MALAT1 long non-coding RNA in cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1): 192-199. DOI: 10.1016/j.bbagrm.2015.09.012.

[3] Yu X, Li Z. Long non-coding RNA HOTAIR: a novel oncogene (review)[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5611. DOI: 10.3892/mmr.2015.4161.

[4] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Ann Rev Biochem, 2012, 81(1): 145-166. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.

[5] Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics[J]. Biol Proc Online, 2014, 16(1): 11. DOI: 10.1186/1480-9222-16-11.

[6] Li Z, Shen J, Mt C, *et al*. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers[J]. Cell Prolif, 2016, 49(4): 471-475. DOI: 10.1111/cpr.12269.

[7] Nie L, Wu HJ, Hsu JM, *et al*. Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer[J]. Am J Trans Res, 2012, 4(2): 127. DOI: 10.1155/2012/952452.

[8] Kunej T, Obsteter J, Pogacar Z, *et al*. The decalog of long non-coding RNA involvement in cancer diagnosis and monitoring[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(6): 344-357. DOI: 10.3109/10408363.2014.944299.

[9] Qiu JJ, Lin YY, Ding JX, *et al*. Long non-coding RNA ANRIL predicts poor prognosis and promotes invasion/metastasis in serous ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(6): 2497. DOI: 10.3892/ijo.2015.2943.

[10] Weber DG, Johnen G, Casjens S, *et al*. Evaluation of long non-coding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. BMC Res Notes, 2013, 6(1): 518. DOI: 10.1186/1756-0500-6-518.

[11] Zhang EB, Yin DD, Sun M, *et al*. P53-regulated long non-coding RNA *TUG1* affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(5): e1243. DOI: 10.1038/cddis.2014.201.

[12] Han Y, Liu Y, Gui Y, *et al*. Long intergenic non-coding RNA *TUG1* is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(5): 555-559. DOI: 10.1002/jso.23264.

[13] Cai L, Wang Z, Liu D. Interference with endogenous EZH2 reverses the chemotherapy drug resistance in cervical cancer cells partly by up-regulating Dicer expression[J]. Tumor Biol, 2016, 37(5): 6359-6369. DOI: 10.1007/s13277-015-4416-9.

[14] Xu B, Konze KD, Jin J, *et al*. Targeting EZH2 and PRC2 dependence as novel anticancer therapy[J]. Exp Hematol, 2015, 43(8): 698-712. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.05.001.

[15] Iyer MK, Niknafs YS, Rohit M, *et al*. The landscape of long non-coding RNAs in the human transcriptome[J]. Nat Gen, 2015, 47(3): 199-208. DOI: 10.1038/ng.3192.
[16] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina[J]. Curr Biol, 2005, 15(6): 501-512. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.027.
[17] Presser A, Guttman M, Raj A, *et al*. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(28): 11667-11672. DOI: 10.1073/pnas.0904715106.
[18] Sanulli S, Justin N, Teissandier A, *et al*. Jarid2 methylation *via* the PRC2 complex regulates H3K27me3 deposition during cell differentiation[J]. Mol Cell, 2015, 57(5): 769-783. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.12.020.
[19] Liu GY, Zhao GN, Chen XF, *et al*. The long noncoding RNA Gm15055 represses Hoxa gene expression by recruiting PRC2 to the gene cluster[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 44(6): 2613. DOI: 10.1093/nar/gkv1315.
[20] Nagarsheth N, Peng D, Kryczek I, *et al*. PRC2 epigenetically silences Th1-type chemokines to suppress effector T-cell trafficking in colon cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(2): 275-282. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1938.
[21] Liuqing Y, Chunru L, Wen L, *et al*. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs[J]. Cell, 2011, 147(4): 773-788. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.054.
[22] Katsushima K, Natsume A, Ohka F, *et al*. Targeting the Notch-regulated non-coding RNA *TUG1* for glioma treatment[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13616. DOI: 10.1038/ncomms13616.
[23] Cai H, Liu X, Zheng J, *et al*. Long non-coding RNA taurine upregulated 1 enhances tumor-induced angiogenesis through inhibiting microRNA-299 in human glioblastoma[J]. Oncogene, 2016, 36(3): 318. DOI: 10.1038/onc.2016.212.
[24] Zhao Z, Wang B, Hao J, *et al*. Downregulation of the long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 inhibits glioma cell proliferation and invasion and promotes apoptosis[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 4026-4032. DOI: 10.3892/ol.2018.7784.
[25] Heng C, Xue Y, Ping W, *et al*. The long noncoding RNA *TUG1* regulates blood-tumor barrier permeability by targeting miR-144[J]. Oncotarget, 2015, 6(23): 19759-19779. DOI: 10.18632/oncotarget.4331.
[26] Li J, An G, Zhang M, *et al*. Long non-coding RNA *TUG1* acts as a miR-26a sponge in human glioma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(4): 743-748. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.129.
[27] Li J, Zhang M, An G, *et al*. LncRNA *TUG1* acts as a tumor suppressor in human glioma by promoting cell apoptosis[J]. Exp Biol Med, 2016, 241(6): 644. DOI: 10.1177/1535-3702-1562-2708.
[28] Liu Q, Sun S, Yu W, *et al*. Altered expression of long non-coding RNAs during genotoxic stress-induced cell death in human glioma cells[J]. J Neurooncol, 2015, 122(2): 283-292. DOI: 10.1007/s11060-015-1718-0.

（编辑：张美）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起，我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式：(1)中文参考文献采用中英文双语著录，中文在前，英文在后；(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码，应著录，列于末尾。

示例：

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳，邓雅丽，卓琳，等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2016，15(12)：896-901. DOI：10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址：100853 北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn

·综 述·

老年衰弱的评估及其与冠心病的关系

庄先静,周杰,张鸥,耿雨,李思源,缪国斌*
(北京清华长庚医院心脏内科,北京 102218)

【摘 要】 年龄是衰弱的独立危险因素,随着我国人口老龄化进程加速,我国的衰弱人群不断增加。冠心病的发病率随着年龄的增加而增加,我国冠心病患者大约为1 100万。研究发现,衰弱与冠心病发病及预后密切相关。本文将重点介绍衰弱的发病率、评估工具及危险因素,阐述衰弱与冠心病的相关作用机制及国内外研究进展,以期为改善衰弱冠心病患者的预后提供依据。

【关键词】 老年人;衰弱;冠心病;危险因素;评估工具
【中图分类号】 R592;R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.111

Assessment of frailty and its relationship with coronary heart disease

ZHUANG Xian-Jing, ZHOU Jie, ZHANG Ou, GENG Yu, LI Si-Yuan, MIAO Guo-Bin*
(Department of Cardiology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China)

【Abstract】 Age is an independent risk factor for frailty. Accelerated aging of the population results in an increasing number of frail people. The incidence of coronary heart disease increases with age, and about 11 million Chinese are suffering from the condition. Studies have found that frailty is closely related to the incidence and prognosis of coronary heart disease. This article mainly introduces the incidence of, assessment tools for, and risk factors for frailty, explores the mechanism of frailty and coronary artery disease and the progress in clinical research both at home and abroad with a view of providing basis for improving the prognosis of patients with frailty and coronary artery disease.

【Key words】 aged; frailty; coronary artery disease; risk factor; assessment tools
This work was supported by the Beijing Major Science and Technology Projects (12018C6015) *and the Beijing Health System High-level Talents Program* (12015B3002).
Corresponding author: MIAO Guo-Bin, E-mail: guobinpeking@163.com

衰弱是老年人身体功能逐渐减弱的一种特殊状态,其特点是机体生理功能下降导致的易损性增加和抗应激能力减退,其核心是老年人生理储备能力降低和多系统功能失调。对健康人不足以致病的刺激可导致衰弱患者发生临床负性事件[1]。衰弱的临床表现主要包括:肌少症、营养不良、运动能力和体力活动下降、认知障碍和抑郁。临床衰弱评估量表亦可反应衰弱患者的临床特点。临床工作中,可通过衰弱评估工具来诊断衰弱。

1 流行病学

中国一项有关衰弱的纵向研究纳入了5 301名60岁以上的社区老人,调查结果显示,衰弱患病率为7.0%,且衰弱者较非衰弱者的共病、跌倒、残疾和功能受限的发生率均增高[2]。一项荟萃分析[3]纳入我国81 258名65岁以上的社区居民,其中衰弱人群和衰弱前期人群的患病率分别为10%和43%。美国心血管健康研究数据库纳入5 201名65岁以上老人,基于Fried诊断标准的衰弱患病率为6.9%。北京协和医院纳入352例急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者,衰弱患病率为43.2%,明显高于普通人群,其中中重度衰弱患病率为26.4%[4]。

2 衰弱的评测工具

国际上的衰弱评测工具较多,目前还没有一个

收稿日期:2019-08-06;接受日期:2019-10-23
基金项目:北京市科技重大专项(12018C6015);北京市卫生系统高层次人才项目(12015B3002)
通信作者:缪国斌,E-mail:guobinpeking@163.com

公认的衰弱评估工具的“金标准”。比较常用且被大部分文献资料所认可的衡量衰弱的标准包括：Fried 衰弱表型评分、FRAIL 量表、临床衰弱评估量表(clinical frailty scale，CFS)、Rockwood 衰弱指数、Edmonton 衰弱量表等。下面将介绍几个常用的衰弱评估工具。

2.1 Fried 衰弱表型评分[5]

通过5个变量来确定衰弱：行走速度下降、无力、躯体活动降低、疲劳感和不明原因的体质量下降。每个项目评测异常得1分，正常得0分，通过计算5个项目的总分，3~5分为衰弱；1~2分为衰弱前期；0分为健康。Fried 衰弱表型评估既可以用于社区居民衰弱的筛查，又可以用于住院老年人的衰弱评估。但是，Fried 衰弱表型评测没有包括认知损害、失能、社会环境、抑郁和营养因素等变量。

2.2 FRAIL 量表[6]

FRAIL 量表是由2008年国际营养健康和老年工作组的老年专家团提出的，基于 Fried 衰弱表型采用问卷式的方法，提出5项条目，包括：疲劳感、阻力感(上1层楼梯即感困难)、自由活动下降(不能行走1个街区)、多种疾病共存(≥5个)和体质量减轻(1年内体质量下降>5.0%)。判断衰弱的方法与 Fried 衰弱表型评测标准相同。

2.3 衰弱指数

衰弱指数(frailty index，FI)是2002年 Mitnitski 等[7]基于健康缺陷累积设计的衰弱模型，以健康缺陷为衰弱变量，包括症状、失能、疾病和实验室检查结果等。依据变量类型对健康缺陷进行赋值，每个变量为0~1分，健康缺陷越多表明衰弱越严重，FI=健康缺陷评分/总数目，范围为0~1分。通常认为 FI≥0.25 为衰弱，0.09≤FI<0.25 为衰弱前期，FI≤0.08 为无衰弱。

2.4 CFS

CFS 是 Rockwood 等[8]在2005年加拿大全民健康与老龄化调查中开发的评测工具，对70个月后老年人发生死亡有较高预测能力(曲线下面积为0.7)。CFS 基于临床评价，包括运动性、精力、身体活动和机能4个变量，将老年人的衰弱情况分为9级。

3 衰弱的危险因素

3.1 种族

不同种族之间衰弱的患病率不同。墨西哥裔美国人衰弱的发病率为12.2%，而欧洲裔美国人衰弱的发病率仅为7.3%[9]，这表明不同种族的基因可能会影响衰弱发生。Mekli 等[10]研究发现，4个基因的遗传变异与衰弱有关，分别为白介素-18(interleukin-18，IL-18)、IL-12、选择素-P(selectin-P，SELP)及低密度脂蛋白受体蛋白1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1，LRP1)。

3.2 年龄

年龄是衰弱的独立危险因素，随着年龄增加，衰弱发病率显著增高。一项有关中国老年衰弱患者的荟萃分析对年龄进行了分层[3]，结果显示，在65~74岁、75~84岁和≥85岁的人群中，衰弱的总患病率分别为6%、15%和25%。

3.3 营养

适量的营养摄入对维持健康十分重要。低营养摄入(每日摄入热能<21 kcal/kg)会增加衰弱的风险。Yamada 等[11]研究显示，在不引起营养不良的情况下适当限制热量对老年衰弱有积极影响。

3.4 共存疾病

多种慢性疾病会影响衰弱的患病率。心脑血管疾病、其他血管疾病、髋部骨折、慢性阻塞性肺病、糖尿病、关节炎、恶性肿瘤、肾功能衰竭、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus，HIV)感染及手术均可促进衰弱发生[12]。

3.5 肌少症

肌少症是骨骼肌质量及肌力下降，是衰弱发生的核心要素[13]。Cesari 等[14]研究证实肌肉比例、脂肪面积和肌肉密度与衰弱有关。肌少症是一个强有力的预测冠心病患者接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention，PCI)治疗成功率的指标。计算机断层扫描(computed tomography，CT)诊断肌少症可进一步帮助患者建立动脉粥样硬化性心血管病(arteriosclerotic cardiovascular disease，ASCVD)的风险分层和决策。

此外，衰弱还与精神心理因素、生活质量、生活方式等因素相关，这些因素独立或协同作用于衰弱的进展。

4 衰弱与冠心病的相互作用机制

在众多影响衰弱的因素中，冠心病是重要的危险因素，衰弱与冠心病之间相互作用，使患者的住院率和死亡率大大增加。

4.1 炎症

慢性炎症的激活是衰弱与冠心病相互作用的最主要机制。研究表明，血清 C-反应蛋白、D-二聚体和纤维蛋白原等炎症指标在冠心病及衰弱患者中均可升高[15]。炎症促使脂蛋白氧化和斑块不稳定，从

而增加急性冠脉事件的风险[16]。炎症还可导致其他疾病的发生,间接作用于衰弱的发生发展,所以衰弱和冠心病常与其他疾病共存。Golpanian 等[17]验证了间充质干细胞治疗可能对慢性炎症通路激活产生积极影响,从而改善衰弱。

4.2 内皮功能障碍

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期标志[18],是心血管事件的独立预测因子[19]。内皮依赖性血管舒张功能下降与衰弱有关[19],衰弱程度越高,动脉硬化程度越高。研究发现,运动可以改善内皮和血管平滑肌功能、减少全身炎症,对衰弱和冠心病患者产生保护作用[20]。

4.3 激素水平变化

研究发现[21],与同龄的健康人群相比,冠心病和心力衰竭患者的睾酮值均显著降低。睾酮降低可导致肌肉质量减少及能量处理异常,加重患者的心力衰竭症状[22]。低水平的睾酮可以同时促进心血管疾病和衰弱的发生,补充睾酮可以改善老年女性慢性心力衰竭患者的心功能、胰岛素抵抗和肌肉力量[23]。

5 衰弱与冠心病的预后

衰弱患者的预后差、恢复慢、医源性并发症多、死亡率高[5]。衰弱状态也预示着住院时间和跌倒风险增加以及功能下降。心血管疾病是衰弱的重要危险因素,也是躯体功能和认知衰退的危险因素[24]。衰弱患者的冠心病发病率明显高于普通人群。衰弱是接受 PCI 治疗患者死亡的有效预测指标,当衰弱加重时,手术并发症增多,住院时间延长[25]。TRILOGY-ACS 研究显示[26],衰弱和衰弱前期与心血管死亡、心肌梗死和 30 个月内脑卒中独立相关,提出衰弱评估可用于 ACS 患者的风险预测。一项荟萃分析共纳入了 9 项队列研究[27],涉及 2475 例老年 ACS 患者,分析显示合并衰弱的 ACS 患者的住院死亡风险(*HR* = 5.49, 95% *CI* 2.19~13.77)、短期全因死亡率(*HR* = 3.56, 95% *CI* 1.96~6.48)和长期全因死亡率(*HR* = 2.44, 95% *CI* 1.92~3.12)均增加,且处于衰弱前期的 ACS 患者的全因死亡率(*HR* = 1.65, 95% *CI* 1.01~2.69)亦增加。Ekerstad 等[28]研究发现,衰弱与 ACS 患者的院内死亡率、1 个月死亡率和长期住院密切相关,衰弱患者更容易出现死亡和复发性心肌梗死,其血运重建、住院、重度出血和脑卒中的风险增加。此外,研究表明,衰弱指数可以预测老年冠心病患者在接受冠脉造影术 1 年后的残疾率和健康相关生活质量(health related quality of life, HRQL)[29]。

6 干预治疗

治疗衰弱患者,早期干预极其重要,轻中度衰弱患者对干预的反应良好,而重度衰弱患者对干预的效果不佳,个体化运动干预能够改善老年患者的衰弱状态和躯体功能[30]。我国目前有关衰弱干预的临床研究较少,但国外对衰弱的干预已有较成熟的措施,包括运动训练、营养干预、老年综合评估管理等。运动干预在减少衰弱、增强肌肉力量和身体活动能力方面均有效。即使最衰弱的患者也可以从任何可耐受的体力活动中获益。营养不良是衰弱的重要危险因素,适当的营养摄入对维持健康极其重要。制定和实施跨学科治疗计划,对衰弱患者进行全面的老年综合评估,可降低不良后果的风险。此外,补充性激素和生长激素是一种潜在的干预措施,但到目前为止,除非发现明显的临床缺陷,否则不建议虚弱的老年人接受激素治疗。

7 小结

老年人同时出现衰弱与冠心病是很常见的,老年衰弱与疾病相互影响,衰弱老年人身体的各种生理功能均下降,促使冠心病、心力衰竭等基础疾病发生;反过来,冠心病等心血管疾病的发生也可促进老年衰弱。通过各种评估工具,加强对老年患者衰弱的评估,早期发现,及时干预,防止其不良结局的发生,具有重要意义。

【参考文献】

[1] Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al*. Frailty in elderly people[J]. Lancet, 2013, 381(9868): 752-762. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.

[2] Wu C, Smit E, Xue QL, *et al*. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling Chinese older adults: the China health and retirement longitudinal study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2018, 73(1): 102-108. DOI: 10.1093/gerona/glx098.

[3] He B, Ma Y, Wang C, *et al*. Prevalence and risk factors for frailty among community-dwelling older people in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(5): 442-450. DOI: 10.1007/s12603-019-1179-9.

[4] Kang L, Zhang SY, Zhu WL, *et al*. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome?[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(6): 662-667. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.010.

[5] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al*. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146-M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.

[6] Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Ameri-

cans[J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(7): 601-608. DOI: 10.1007/s12603-012-0084-2.

[7] Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, *et al*. The accumulation of deficits with age and possible invariants of aging[J]. Sci World J, 2002, 2: 1816-1822. DOI: 10.1100/tsw.2002.861.

[8] Rockwood K, Song X, MacKnight C, *et al*. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. CMAJ, 2005, 173(5): 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.

[9] Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Lower frailty incidence in older Mexican Americans than in older European Americans: the San Antonio longitudinal study of aging[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(11): 2142-2148. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03153.x.

[10] Mekli K, Marshall A, Nazroo J, *et al*. Genetic variant of interleukin-18 gene is associated with the frailty index in the English longitudinal study of ageing[J]. Age Ageing, 2015, 44(6): 938-942. DOI: 10.1093/ageing/afv122.

[11] Yamada Y, Kemnitz JW, Weindruch R, *et al*. Caloric restriction and healthy life span: frail phenotype of nonhuman primates in the Wisconsin national primate research center caloric restriction study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2018, 73(3): 273-278. DOI: 10.1093/gerona/glx059.

[12] McPhail SM. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2016, 9: 143-156. DOI: 10.2147/RMHP.S97248.

[13] Cheng H, Gurland BJ, Maurer MS. Self-reported lack of energy (anergia) among elders in a multiethnic community[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008, 63(7): 707-714. DOI: 10.1093/gerona/63.7.707.

[14] Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, *et al*. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(5): 1142-1148. DOI: 10.1093/ajcn/83.5.1142.

[15] Momiyama Y, Adachi H, Fairweather D, *et al*. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease[J]. Clin Med Insights Cardiol, 2014, 8(Suppl 3): 67-70. DOI: 10.4137/cmc.s39423.

[16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 353(4): 429-430. DOI: 10.1056/NEJM200507283530425.

[17] Golpanian S, DiFede DL, Khan A, *et al*. Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(11): 1505-1512. DOI: 10.1093/gerona/glx056.

[18] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1): Ⅲ27-Ⅲ32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.

[19] Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 11324-11349. DOI: 10.3390/ijms150711324.

[20] Leung FP, Yung LM, Laher I, *et al*. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 1)[J]. Sports Med, 2008, 38(12): 1009-1024. DOI: 10.2165/00007256-200838120-00005.

[21] Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease?[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(8): 496-503. DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.002.

[22] Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease[J]. J Endocrinol, 2013, 217(3): R47-R71. DOI: 10.1530/joe-12-0582.

[23] Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, *et al*. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(16): 1310-1316. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.090.

[24] Loprinzi PD, Crush E, Joyner C. Cardiovascular disease biomarkers on cognitive function in older adults: joint effects of cardiovascular disease biomarkers and cognitive function on mortality risk[J]. Prev Med, 2017, 94: 27-30. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.11.011.

[25] Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, *et al*. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery[J]. Circulation, 2010, 121(8): 973-978. DOI: 10.1161/circulationaha.108.841437.

[26] Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, *et al*. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure[J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35(12): 723-730. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01572.x.

[27] Man CF, Xiang SY, Fan Y. Frailty for predicting all-cause mortality in elderly acute coronary syndrome patients: a meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2019, 52: 1-6. DOI: 10.1016/j.arr.2019.03.003.

[28] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, *et al*. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 124(22): 2397-2404. DOI: 10.1161/circulationaha.111.025452.

[29] Freiheit EA, Hogan DB, Eliasziw M, *et al*. Development of a frailty index for patients with coronary artery disease[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(8): 1526-1531. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02961.x.

[30] 郭金花, 阳丹, 张军. 个体化多元运动干预对住院老年患者衰弱状态和躯体功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9): 661-664. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.143.

Guo JX, Yang D, Zhang J. Effect of multi-component individualized exercise intervention on frailty and physical function in elderly inpatients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(9): 661-664. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.143.

(编辑: 吕青远)

·综 述·

氨甲环酸在脊柱外科围手术期中的应用

葛军勇,季兴华,冼群泽,霍建忠*
(山西白求恩医院骨科,太原 030032)

【摘 要】 氨甲环酸(TXA)是一种抗纤溶剂,其抗纤溶活性优于其他抗纤溶药物。TXA主要用于纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血,在生殖、泌尿、神经、运动等多个系统学科已得到广泛应用。对于术中、术后血液丢失,除了术中自体血回输、控制性降压、低温麻醉等传统血液管理手段外,还可以采用术前、术后应用抗纤溶药物TXA。TXA因显著的止血效果、药物安全性,越来越受到外科医师的认可。

【关键词】 氨甲环酸;脊柱外科;围手术期;用药剂量;给药途径
【中图分类号】 R681.5+3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.112

Perioperative use of tranexamic acid in spinal surgery

GE Jun-Yong, JI Xing-Hua, XIAN Qun-Ze, HUO Jian-Zhong*
(Department of Orthopaedics, Bethune Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 Tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic agent with better antifibrinolytic activity than its counterparts. It is widely used for hemorrhages caused by fibrinolysis in reproductive, urinary, nervous, and athletic systems. For intraoperative and postoperative blood loss, preoperative and postoperative TXA can be used in addition to conventional blood management such as intraoperative autologous blood transfusion, controlled hypotension, and low temperature anesthesia. TXA is increasingly recognized by surgeons for its remarkable hemostasis and safety.

【Key words】 tranexamic acid; spinal surgery; perioperative period; dosage; route of administration

Corresponding author: *HUO Jian-Zhong*, *E-mail*: *Huojianzhong@126.com*

对于累及多个节段、复杂的脊柱手术,手术本身具有侵入性及较高的复杂性,加上脊柱椎体的松质骨血供丰富和椎旁静脉丛受损后不能自行收缩止血[1,2]等因素,增加了术中、术后出血的发生。术中出血轻者导致手术视野不清而延长手术时间,重者出现低血压、器官低灌注从而影响预后;而术后出血可能引发硬膜外血肿所致的神经系统功能紊乱、弥散性血管内凝血和重度贫血,从而延迟术后病情恢复,增加医疗成本[3]。对于围手术期的失血,传统的血液管理方式并不能减少血液丢失,且对于出血量大的患者,大量输血、静脉补液会引起低体温、电解质及酸碱平衡紊乱、枸橼酸中毒、凝血功能改变等并发症[4]。氨甲环酸(tranexamic acid,TXA)在减少术中、术后出血的同时,能避免大量输血、补液及其引起的相关并发症。笔者检索了PubMed、Medline、EMBASE及CNKI等数据库,收录近3年有关TXA在临床应用中的相关文献,总结归纳出TXA在脊柱外科手术中给药方式、剂量、时机等相关内容,以期为临床实践提供理论参考。

1 TXA药理机制

TXA是一种合成的抗纤维蛋白溶解氨基酸衍生物,可在赖氨酸结合位点与纤溶酶原和纤溶酶结合形成可逆复合物,阻抑纤溶酶、纤溶酶原和纤维蛋白的结合,竞争性阻断有赖氨酸残基的纤维蛋白与纤溶酶重链间的相互作用,降低纤溶系统活性,从而达到局部止血的作用。TXA因不通过激活凝血相关级联反应来减少出血,用后不会增加血栓栓塞的风险[5,6]。另外,TXA还可通过抑制补体C3的激活、炎症因子的释放、单核细胞的活化、炎性细胞的移行及纤维蛋白降解产物的分解,减轻手术局部的炎症与水肿,从而缓解术后疼痛[7]。

经综合分析文献发现,TXA静脉给药后30 min可达到血浆峰值浓度,消除半衰期约120 min。TXA

收稿日期:2019-07-22;接受日期:2019-09-17
通信作者:霍建忠,E-mail:Huojianzhong@126.com

静脉给药剂量为10 mg/kg,血清抗纤溶活性可维持7~8 h,其静注量的90%于24 h内经肾脏排出[5]。

2 TXA的给药途径

TXA常规的使用途径包括静脉全身应用、局部应用、静脉和局部的联合用药。除此之外,TXA还可口服用药。对于文献中采用的用药方式及剂量等内容归纳如下。

2.1 静脉应用

静脉应用TXA在脊柱外科手术中的剂量方案差异很大。一系列针对TXA能否减少出血的Meta分析得出了不同结论。Hui等[8]通过分析发现,高剂量TXA(10~100 mg/kg)可以显著减少出血,而低剂量TXA(<10 mg/kg)没有减少出血的效果。Gong等[6]则认为,15~30 mg/kg剂量的TXA可以减少术中和术后的出血量。另外,Yuan等[9]认为,相比低剂量TXA(<20 mg/kg),高剂量TXA(>20 mg/kg)能更有效地减少出血。另有小型随机临床试验表明,将剂量范围控制在50~150 mg/kg,若增加剂量可提供更大的临床益处,减少出血,降低输血率[10]。

文献中报道的负荷量给药时间集中在皮肤切开前的15~60 min,使用剂量大多为10、15、30 mg/kg,或固定剂量2 000 mg;但术中的维持剂量及术后的追加剂量尚未形成共识[6]。为规范TXA的临床应用,2019年新发表的中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识对于静脉应用TXA推荐如下[11]。(1)单次给药:脊柱手术切开皮肤前15 min,静脉滴注15~30 mg/kg或固定剂量1~2 g的TXA。(2)持续给药:负荷量同上,维持剂量予以1~20 mg/(kg·h)。(3)多次间隔给药:负荷量同单次给药,术后按照15 mg/kg或固定剂量1~2 g,每间隔3~8 h追加2~3次。

2.2 局部应用

静脉应用是TXA的主要给药途径,但全身给药存在深静脉血栓、肺栓塞和心肌梗死等潜在不良影响,对于既往存在心肌梗塞、癫痫的患者更是如此,因此静脉使用TXA需慎重。作为静脉注射TXA的一个潜在替代方案,局部应用TXA可在手术出血部位达到局部药物高浓度,减少全身吸收,降低不良反应的风险,而且不会增加伤口感染的风险[12]。针对局部给药与静脉注射的对比研究有以下3方面内容。(1)药物疗效。研究发现,接受局部应用TXA治疗的患者,其止血效果不弱于静脉给药患者,且与空白对照组比较,出血量明显减少50%,住院时间减少18.26%[13]。(2)凝血功能。Ren等[4]通过组间比较,观察凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、国际标准化比值和D-二聚体水平等指标,论证了局部应用TXA对凝血功能的影响极小,与空白对照组的差异不具有统计学意义。(3)药物安全。Erdogan等[14]对局部应用TXA大鼠的硬膜组织进行组织病理学、免疫组化分级,结果表明TXA对神经组织没有毒性作用。

文献中提及局部应用方式主要为3种。(1)在缝合术区切口前,将50或100 ml的1% TXA溶液在伤口浸泡2~5 min[15];(2)在筋膜缝合后,将1 g TXA溶于20 ml生理盐水,经引流管向手术部位推注,然后夹闭引流管2 h[16];(3)术区切口用浸泡过TXA溶液(2 000 mg,20 ml)的明胶海绵填塞[17]。中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识推荐[11],在脊柱手术关闭切口前术区用含有1 g TXA的溶液浸泡,浸泡时间为5 min。

2.3 联合用药

关于TXA静脉和局部联合用药的相关文献资料较少,目前已证实的联合用药方案有3种。(1)术前静脉滴注100 ml含有15 mg/kg TXA的生理盐水,并在切口闭合前,将4片可吸收明胶海绵浸泡于含有1 g TXA的10 ml生理盐水中,最后填塞在术区切口[18];(2)皮肤切开前予以10 mg/kg TXA的负荷量静脉滴注,术后3 h口服TXA治疗3 d[19];(3)在皮肤切开前15 min静脉应用1 ml巴曲酶和10 mg/kg TXA,然后在皮肤闭合前予以静脉滴注维持量为1 mg/(kg·h)的TXA,并在关闭切口前肌肉注射0.5 ml巴曲酶[20]。对于多种方式的联合用药,中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识中推荐[11],切开皮肤前15 min予以15 mg/kg TXA静脉滴注,联合关闭切口前给予TXA 1 g局部浸泡5 min。研究表明,TXA静脉和局部联合应用可有效减少术中出血及术后引流量,并有效缩短患者的住院时间[18]。

2.4 口服应用

有研究在一组患者中采取切开皮肤前2 h予以口服1 950 mg TXA,另外一组患者在切开皮肤前予以100 ml含有1 g TXA的生理盐水静脉滴注,并在闭合切口前追加相同剂量TXA,对比2组患者术后引流量、住院时间和并发症发生率,结果显示2组上述指标差异均无统计学意义,即TXA口服与静脉给药具有一致的止血效果[21]。口服应用TXA只是一种选择,与静脉应用、局部应用相比,其止血效果尚缺乏相关文献及数据,故在专家共识[11]中未推荐此类用法。

3 小结

TXA的应用方式多种多样,但文献报道中大多采用的是静脉应用,且在术前采用的是单次给药。结合文献数据,相比局部给药,静脉应用TXA使总出血量可减少达50%。另外,文献中的组间比较仅限于与空白对照组的对比,对于TXA不同应用方式间止血效果及其相关并发症发生率的比较,还缺乏相关统计学资料。未来的研究重点应着力于建立TXA不同应用方式的剂量-反应曲线,以确定其最优用药方案,让患者受益最大化,降低患者对血液制品需求,缓解临床用血压力。

【参考文献】

[1] Gill JB, Chin Y, Levin A, *et al*. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(11): 2399-2407. DOI: 10.2106/JBJS.G.01179.

[2] Singh S, Gudzenko V, Fink MP. Pathophysiology of perioperative anaemia[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012, 26(4): 431-439. DOI: 10.1016/j.bpa.2012.11.002.

[3] Kushioka J, Yamashita T, Okuda S, *et al*. High-dose tranexamic acid reduces intraoperative and postoperative blood loss in posterior lumbar interbody fusion[J]. J Neurosurg Spine, 2017, 26(3): 363-367. DOI: 10.3171/2016.8.SPINE16528.

[4] Ren Z, Li S, Sheng L, *et al*. Efficacy and safety of topical use of tranexamic acid in reducing blood loss during primary lumbar spinal surgery: a retrospective case control study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2017, 42(23): 1779-1784. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002231.

[5] Karimi S, Lu VM, Nambiar M, *et al*. Antifibrinolytic agents for paediatric scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2019, 28(5): 1023-1034. DOI: 10.1007/s00586-019-05911-8.

[6] Gong M, Liu G, Chen L, *et al*. The efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in reducing surgical blood loss in posterior lumbar interbody fusion for the adult: a systematic review and a meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019, 122: 559-568. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.115.

[7] 赵洪顺, 阿尖措, 高顺红, 等. 全髋关节置换局部应用氨甲环酸术中术后失血及白细胞介素6和C-反应蛋白的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 493-498. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1028.
Zhao HS, A JC, Gao SH, *et al*. Intraoperative and postoperative blood loss and levels of C-reactive protein and interleukin-6 after local application of tranexamic acid in total hip arthroplasty[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2019, 23(4): 493-498. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1028.

[8] Hui S, Xu D, Ren Z, *et al*. Can tranexamic acid conserve blood and save operative time in spinal surgeries? A meta-analysis[J]. Spine J, 2018, 18(8): 1325-1337. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.11.017.

[9] Yuan QM, Zhao ZH, Xu BS, *et al*. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2017, 26(1): 131-139. DOI: 10.1007/s00586-016-4899-0.

[10] Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, *et al*. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 590-600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.

[11] 周宗科, 黄泽宇, 杨惠林, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(2): 81-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.02.01.
Zhou ZK, Huang ZY, Yang HL, *et al*. Expert consensus on the application of tranexamic acid and anticoagulant for the enhanced recovery after orthopedic surgery in China[J]. Chin J Bone Joint Surg, 2019, 12(2): 81-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2019.02.01.

[12] Luo W, Sun RX, Jiang H, *et al*. The efficacy and safety of topical administration of tranexamic acid in spine surgery: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 96. DOI: 10.1186/s13018-018-0815-0.

[13] Yerneni K, Burke JF, Tuchman A, *et al*. Topical tranexamic acid in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2019, 61: 114-119. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.121.

[14] Erdogan U, Tanik C, Tanriverdi O, *et al*. Immunohistochemical grading of epidural fibrosis with CD105 antibody[J]. World Neurosurg, 2019, 125: e297-e303. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.068.

[15] Ren Z, Li S, Sheng L, *et al*. Topical use of tranexamic acid can effectively decrease hidden blood loss during posterior lumbar spinal fusion surgery: a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(42): e8233. DOI: 10.1097/MD.0000000000008233.

[16] Sudprasert W, Tanaviriyachai T, Choovongkomol K, *et al*. A randomized controlled trial of topical application of tranexamic acid in patients with thoracolumbar spine trauma undergoing long-segment instrumented posterior spinal fusion[J]. Asian Spine J, 2019, 13(1): 146-154. DOI: 10.31616/asj.2018.0125.

[17] Liang J, Liu H, Huang X, *et al*. Using tranexamic acid soaked absorbable gelatin sponge following complex posterior lumbar spine surgery: a randomized control trial[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 147: 110-114. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.001.

[18] Ou YF, Wei JX, Li RZ, *et al*. Clinical research of combined intravenous administration and topical application of tranexamic acid to a surgical wound during posterior lumbar fusion[J]. Surg Innov, 2018, 25(2): 128-135. DOI: 10.1177/1553506-1775-1449.

[19] Pradhan RL, Pandey BK. Does tranexamic acid reduce perioperative bleeding in short segment pedicle screw fixation in thoracolumbar spine fractures?[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2015, 53(199): 169-173.

[20] Nagabhushan RM, Shetty P, Dumpa SR, *et al*. Effectiveness and safety of batroxobin, tranexamic acid and a combination in reduction of blood loss in lumbar spinal fusion surgery[J]. Spine, 2018, 43(5): E267-E273. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002315.

[21] Yu CC, Kadri O, Kadado A, *et al*. Intravenous and oral tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss in thoracolumbar spinal fusion: a prospective randomized trial[J]. Spine, 2019, 44(11): 755-761. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002954.

(编辑: 张美)

·综 述·

肺癌脑转移治疗的新进展

王又君[1],张兴旭[1],郭静[1],周鑫[1],赵如涵[1],王田田[1],吕喜英[2*]
(承德医学院:[1]研究生学院,[2]附属医院肿瘤科,承德 067000)

【摘 要】 脑转移瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,其原发灶多来源于肺。肺癌患者一旦发生脑转移,预后差,病死率高。自然生存期约1~2个月,如经积极治疗,其中位生存期也仅有4~12个月。目前研究显示,脑转移肺癌患者的预后与影像学技术、放疗技术、手术方式等密切相关。近年来,随着放疗技术的提高、手术方式的改进、以及靶向药物的不断开发利用,患者的生存时间有了很大延长,生活质量也有了明显提高。本文从肺癌脑转移的放疗、化疗、手术治疗及小分子靶向治疗4个方面系统阐释肺癌脑转移治疗的研究进展。

【关键词】 肺癌;脑转移;治疗技术
【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.113

Research progress in treatment of lung cancer with brain metastases

WANG You-Jun[1], ZHANG Xing-Xu[1], GUO Jing[1], ZHOU Xin[1], ZHAO Ru-Han[1], WANG Tian-Tian[1], LYU Xi-Ying[2*]
([1]Graduate School, [2]Department of Oncology, Affiliated Hospital, Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

【Abstract】 Metastatic encephaloma is the most common malignant tumor in the brain, and most primary tumors originate in the lungs. Brain metastasis of lung cancer results in poor prognosis and high mortality rate, with a natural survival of about 1-2 months and median survival of only 4-12 months even after active treatment. Current studies have shown that the prognosis of lung cancer patients with brain metastasis is closely related to imaging technology, radiotherapy technology, and surgical modality. With the improvement of radiotherapy technology and surgical methods, and the continuous development and utilization of targeted drugs in recent years, the survival of the patients has been largely prolonged, and the life quality has been significantly improved. This paper reviews systematically the research progress in brain metastasis of lung cancer in the aspects of radiotherapy, chemotherapy, surgical treatment and small molecule targeted treatment.

【Key words】 lung cancer; brain metastasis; treatnent

Corresponding author: *LYU Xi-Ying*, *E-mail*: *Xiyinglv@sina.com*

2018年中国癌症数据显示[1],目前肺癌发病率及病死率在恶性肿瘤中排名第一,因其可转移至颅内、骨骼、胃肠道和其他部位,致使患者生存期短。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者的脑转移率高达44%[2],尤其腺癌患者发生脑转移的概率更高。脑转移瘤在引起各种中枢神经系统症状的同时,严重降低患者的生存质量,若不采取任何治疗,自然生存时间仅为1~2个月[3],因此脑转移是肺癌患者治疗失败的主要原因。肺癌诊治手段的进步,使得伴有脑转移的肺癌患者生存期较前有所提高。本文综述了近年来放疗、化疗、小分子靶向治疗及外科手术在肺癌脑转移中的治疗现状和进展,以期根据个体化原则制定系统的诊疗方案。

1 放疗

1.1 全脑放疗

全脑放疗(whole brain radiationtherapy,WBRT)是多发脑转移瘤的标准治疗措施,可缓解晚期NSCLC脑转移患者的嗜睡、痴呆及认知功能的下降等神经系统症状,也可增加对脑转移瘤的局控率。对于WBRT的最佳时间、剂量,分割方法尚未定论,其中最常用到的放疗计量为30 Gy/10 f和40 Gy/20 f两种。无确切的研究结果显示更高的放疗剂量或其他分割方法能改善脑转移患者的预后。全脑放疗过程中可能出现脑组织水肿,进而引起一系列颅内神经系统症状,其中最主要的副作用为放射性脑损伤,

收稿日期:2019-06-26;接受日期:2019-11-01
通信作者:吕喜英,E-mail:Xiyinglv@sina.com

且长期生存的患者会有迟发性脑反应，严重影响患者后期生活质量。WBRT 可联合酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）类药物治疗肺癌脑转移患者。Ma 等[4]的研究结果表明，NSCLC 脑转移患者接受 WBRT 联合吉非替尼并以吉非替尼维持治疗，1 年生存率为 49.9%，显著高于单纯 WBRT 治疗患者的26.8%。金福军等[5]纳入1084 例患者的 meta 分析结果也表明，相比单纯 WBRT 治疗，WBRT 联合 TKIs 在提高脑转移瘤的局控率和患者 1 年生存率方面确实有优势。

1.2 预防性脑照射

与 NSCLC 相比，小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）肿瘤细胞倍增速度快，恶性程度高，故多发脑转移的发生概率较高。预防性脑照射（prophylactic cranicl irradiation，PCI）目前已成为预防 SCLC 患者发生广泛脑转移的主要措施。先前接受 PCI 的 SCLC，治疗后再次出现多发脑转移时，仍可谨慎选择 WBRT。Auperin 等[6]的 meta 分析显示，联合放疗、化疗治疗后达到完全缓解（complete remission，CR）的局限期 SCLC 患者适时接受 PCI 后可显著提高 3 年生存率。一项回顾性研究将 204 例接受化疗的局限期 SCLC 患者分为观察组（45 例）和对照组（159 例）。观察组给予 PCI 治疗，对照组患者未接受 PCI 治疗，对照组中有 91 例在出现脑转移后接受了 WBRT。研究结果显示观察组和对照组的无疾病进展时间（progress free survival，PFS）分别为 16.5 和 12.6 个月，2 组 1 年内脑转移率分别为 17.1%和 55.9%，表明 PCI 显著降低了脑转移的风险[7]。但对于广泛期 SCLC 患者能否从 PCI 中获益，目前仍存在争议。在日本进行的一项Ⅲ期临床试验将无脑转移的广泛期患者分为 PCI 组和观察组，总生存时间（overall survival，OS）分别为 11.6 及 13.7 个月，差异无统计学意义。因此，研究人员认为，对于初始治疗有效的广泛期 SCLC 患者行 PCI 后并没有总生存的获益[8]。

1.3 立体定向放射外科治疗

立体定向放射外科治疗（stereotactic body radiation therapy，SRS）主要包括 X 刀、γ 刀和射波刀。因其靶区剂量高，定位准确，并且照射野边缘计量跌落快，可减少对肿瘤周围脑组织的损伤，较好地保留认知功能，降低毒副反应。SRS 可以治疗手术无法达到的地方，是治疗一般状况差且不能耐受手术的脑转移患者的理想手段。通常 1～3 个脑转移瘤病灶、病灶最大直径≤3 cm 的患者从 SRS 中获益更大。由于颅内转移瘤与周围组织分界不清，难以通过手术或者 SRS 达到根治性切除，且复发风险较高，故结合术后的放射治疗尤为重要。与未治疗患者相比，SRS 治疗后患者的中位生存期可延长至 8～10 个月[9]。国内有文献报道，WBRT 对比 WBRT 联合 SRS，治疗有效率为分别为 48.8%和 89.0%，且联合治疗组患者症状缓解更明显，毒性不良反应发生率更低[10]。因此，在立体定向放射治疗技术不断革新的基础上，应根据患者各方面的情况综合考虑放疗方式的选择，制定最佳治疗方案。

2 化疗

传统观点认为，由于血脑屏障的存在，颅内难以达到化疗药物的有效浓度，单纯化学治疗对脑转移瘤的效果十分有限。但自 20 世纪 80 年代以来，越来越多的关于血脑屏障的研究表明，颅内转移患者的血脑屏障大多受到不同程度破坏，许多药物可以进入脑组织[11,12]。因此，在对脑转移瘤患者的治疗中，化疗对脑转移灶也有一定的作用。如替莫唑胺、培美曲塞、拓扑替康等药物可在血脑屏障中达到有效药物浓度，对脑转移瘤有较好的治疗效果，对原发肿瘤也有一定疗效，其与肺癌化疗基本药物铂类联用能进一步提高患者生存率[13]。一项研究表明，培美曲塞治疗脑转移的 NSCLC 临床获益率达 69%，颅内转移病灶的反应率为 28.2%[14]。

3 外科治疗

外科手术作为脑转移瘤患者的重要治疗方法，可以迅速缓解颅内高压症状，消除转移灶对周围脑组织的刺激；并可获得肿瘤组织，明确病理诊断。对于孤立性脑转移颅内肿瘤最大直径>3 cm，且不位于脑干、丘脑、基底节等重要功能区的脑转移瘤，可通过手术切除全部肿瘤而达到局部治愈。关于多发脑转移瘤能否从手术中获益目前尚处于争议之中。但一般认为，若转移瘤的个数不超过 3 个，同时手术能完全切除，则能取得与单发脑转移瘤患者一样令人满意的疗效。由于多发病灶很难做到完全切除，因此，在目前临床工作中，对多发病灶不推荐手术治疗。文献报道 NSCLC 患者脑转移瘤手术切除后的 MST 为 7.8～13.2 个月，但单纯手术切除后仍易出现脑局部复发或者新发转移灶，肺部原发病灶也可能会进展[15]。与单独手术相比，手术联合 WBRT、SRS 或化疗可实现长期无病生存。Patchell 等[16]通过前瞻性随机对照研究证实，切除单一脑转移并在术后进行 WBRT 优于单独进行 WBRT，可显著延长总体生存期。同时，患者的生活功能在手术组明显改善。

4 分子靶向治疗

4.1 EGFR基因突变

在对NSCLC患者的基因检测过程中,研究人员发现大约10%~15%的白种人患者发生了表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)基因敏感突变,不吸烟的亚裔肺腺癌患者突变率高达60%[17]。针对EGFR,开发了小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs),将NSCLC脑转移的治疗带入了一个崭新的时代。近年已有大量使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)治疗NSCLC脑转移的临床报道,其反应率达80%,总生存期(overall survival,OS)为12.9~21.9个月,无进展生存期(progress free survival,PFS)为6.6~11.7个月[18,19]。其中第一代EGFR-TKIs代表药物有吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等。Wu等[20]研究显示,厄洛替尼治疗无症状EGFR基因敏感突变的颅内转移肺癌患者的PFS为10个月,OS为15.2个月。另有研究首次证实埃克替尼可以显著提高EGFR突变多发脑转移NSCLC患者的颅内PFS和颅外PFS,获得更优的客观缓解率及疾病控制率。埃克替尼的安全性优于WBRT,埃克替尼可以作为晚期EGFR突变多发脑转移NSCLC患者的一线标准治疗推荐方案[21]。大多数晚期NSCLC使用第一代或第二代EGFR-TKIs的患者,在1~2年出现肿瘤的复发或者远处转移,产生获得性耐药,EGFR T790M突变是最常见的耐药机制。第三代EGFR-TKI药物奥西替尼是针对T790M突变NSCLC二线治疗的新标准。对于一线EGFR-TKI治疗后进展并伴有EGFR T790M突变的NSCLC脑转移患者,奥希替尼治疗与培美曲塞联合铂类化疗的PFS分别为8.5个月和4.2个月[22]。

4.2 间变性淋巴瘤激酶基因突变

约有3%~5%的NSCLC患者为间变性淋巴瘤激酶(anaplastic cell lymphoma,ALK)重排型[23],其中最常见的为EMI4-ALK融合基因,在年轻、无吸烟史且无EGFR基因突变的患者中更常见。第一代ALK融合基因抑制剂的代表药物为克唑替尼。大型回顾性研究PROFILE 1005和PROFILE 1007报告了克唑替尼对有或无头部放疗史的ALK重排NSCLC脑转移患者疾病控制率(disease control rate,DCR)和客观缓解率(objective response rate,ORR),入组无症状脑转移患者,分为未接受放疗组(109例)和接受放疗组(166例),12周时颅内DCR分别为56%和62%,ORR分别为18%和33%[24];此外,研究人员发现患者整体PFS不受基线脑转移的影响;值得注意的是,基线水平有脑转移患者颅内疾病进展率为71%,无脑转移患者的颅内疾病进展率为25%,这表明中枢神经系统仍然是克唑替尼获得性耐药的主要部位。克唑替尼对ALK重排NSCLC脑转移患者的疗效不佳可能与其血脑屏障通透性非常低有关[25]。艾乐替尼是一种强效的、高选择性的第二代ALK抑制剂,主要针对EML4-ALK融合基因。Hida等[26]研究显示艾乐替尼的优势,无论患者基线是否存在脑转移,其PFS和安全性均优于第一代克唑替尼。艾乐替尼相较克唑替尼可以使基线无脑转移的非小细胞肺癌患者的中枢神经系统进展风险下降62%,已有颅内转移的非小细胞肺癌患者中位PFS达到2年。

综上,肺癌脑转移的发生率逐年增高,预后不佳,生存期短暂[27]。外科手术、放射治疗在颅内转移治疗过程中发挥重要的作用,化疗和分子靶向治疗也各有特点。我们认为肺癌脑转移的诊疗应遵循个体化的治疗原则。依据患者个体条件、神经系统功能状态、原发肿瘤和脑转移的大小、数目及部位、病理类型、有无颅外转移等设计治疗方案,以实现提高患者生存率、改善预后为最终目标。

【参考文献】

[1] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, *et al*. Analysis of the incidence and mortality of malignant tumors in China in 2014[J]. Chin J Oncol, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.

[2] Tsakonas G, De Petris L, Ekman S, *et al*. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) — From local treatment to new systemic therapies[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 54:122-131. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.02.004.

[3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移专家共识(2017版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-12. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.
Shi YK, Sun Y, Yu JM, *et al*. Chinese lung cancer brain metastasis expert consensus (2017 version)[J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(1): 1-12. DOI: 10.3779/j.issn.1009-34 19.2017.01.01.

[4] Ma S, Xu Y, Deng Q, *et al*. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinibin: a Chinese population [J]. Lung Cancer, 2009, 65(2): 198-203. DOI:10.1016/j.lungcan.2008.10.028.

[5] 金福军, 曾川, 张献全, 等. 全脑放疗联合靶向药物与单独全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效及安全性的Meta分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(4): 366-371. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.04.003.

Jin FJ, Zeng C, Zhang XQ, *et al*. Meta-analysis of the efficacy and safety of whole brain radiotherapy combined with targeted drugs and whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Dis(Electron Ed), 2016, 9(4): 366-371. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.04.003.

[6] Auperin A, Arriagada R, Pignon J, *et al*. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission[J]. N Engl J Med, 1999, 341(7): 476-484. DOI: 10.1056/NEJM199908123410703.

[7] Chen Y, Li J, Hu Y, *et al*. Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Strablenther Onkol, 2016, 192(12): 905-912. DOI: 10.1007/s00066-016-1038-0.

[8] Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, *et al*. Prophylactic cranial irradiation *versus* observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): 663-671. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30230-9.

[9] Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, *et al*. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagonised brain metastases: results and implications[J]. Int J Radiat Oncol, 2002, 52(2): 333-338. DOI:10.1016/S0360-3016(01)02645-1.

[10] Rades D, Huttenlocher S, Hornung D, *et al*. Radiosurgery alone *versus* radiosurgery plus whole-brain irradiation for very few cerebral metastases from lung cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 931. DOI: 10.1186/1471-2407-14-931.

[11] Donelli MG, Zucchetti M, D′ Incalci M, *et al*. Do anticancer agents reach the tumor target in the human brain[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1992, 30(4): 251-260. DOI: 10.1007/BF00686291.

[12] Lassman AB, Rossi MR, Raizer JJ, *et al*. Molecular study of malignant gliomas treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: tissue analysis from North American Brain Tumor Consortium Trials 01-03 and 00-01[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(21): 7841-7850. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-0421.

[13] Barlesi F, Gervais R, Lena H, *et al*. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase Ⅱ trial (GFPC 07-01)[J]. Ann Oncol, 2011, 22(11): 2466-2470. DOI:10.1093/annonc/mdr003.

[14] Bearz A, Garassino I, Tiseo M, *et al*. Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 68(2): 264-268. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.06.018.

[15] Koutras AK, Marangos M, Kourelis T, *et al*. Surgical management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer[J]. Tumori, 2003, 89(3): 292-297. DOI:10.1177/030089160308900312.

[16] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al*. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain[J]. N Engl J Med, 1990, 322(8): 494-500. DOI: 10.1097/00006123-199809000-00241.

[17] Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, *et al*. The impact of initial gefitinib or erlotinib *versus* chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4406-4414. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0357.

[18] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, *et al*. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation[J]. Eur Respir J, 2011, 37(3): 624-631. DOI:10.1183/09031936.00195609.

[19] Park SJ, Kim HT, Lee DH, *et al*. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 556-560. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.05.092.

[20] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, *et al*. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases:a phase Ⅱ study (CTONG-0803)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 993-999. DOI: 10.1093/annonc/mds529.

[21] Yang JJ, Wu YL, Huang Y, *et al*. Icotinib *versus* whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(9): 707-716. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30262-X.

[22] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, *et al*. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/NEJMoa1612674.

[23] Horn L, Pao W, Heo JY, *et al*. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4232-4235. DOI:10.1200/JCO.2009.23.6661.

[24] Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, *et al*. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1881-1888. DOI:10.1200/JCO.2014.59.0539.

[25] Costa, DB, Kobayashi S, Pandya SS, *et al*. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): e443-e445. DOI:10.1200/JCO.2010.34.1313.

[26] Hida T, Nokihara H, Kondo M, *et al*. Alectinib *versus* Crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open label, randomised phase 3 trail[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 29-39. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30565-2.

[27] 刘晓晴, 汤传昊, 鲍云华, 等. 吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 57 例临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(1): 42-46. DOI:10.3969/j.issn.1671-5403.2008.01.011.
Liu XQ, Tang CH, Bao YH, *et al*. Clinical analysis of gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in 57 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2008, 7(1): 42-46. DOI:10.3969/j.issn.1671-5403.2008.01.011.

(编辑: 温玲玲)