

从瓣膜病管理指南变迁看经导管主动脉瓣置换术领域的未知和探索方向*

陈莎莎 潘文志 周达新 葛均波*

复旦大学附属中山医院心内科 中国医学科学院心血管技术与器械创新单元 国家放射与治疗临床医学研究中心, 上海 200032

摘要 最新欧美瓣膜病管理指南对经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的推荐越发积极,心脏团队的关注点逐渐从危险分层转移到患者年龄、人工瓣膜耐久性、解剖适应程度和技术成熟度。不难看出,TAVR的未知和挑战主要集中在瓣膜耐久性、TAVR的解剖适应证、冠脉通路和单纯主动脉瓣返流等方面。这正是我们在该领域进行更深入探索的方向。

关键词 经导管主动脉瓣置换术;瓣膜耐久性;二叶式主动脉瓣;冠脉阻塞;主动脉瓣返流

中图分类号 R542.5;R654.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjjwzzz20210601

The unknown and exploring areas of transcatheter aortic valve replacement from the perspective of changes in management guidelines for valvular disease CHEN Sha-sha, PAN Wen-zhi, ZHOU Da-xin, Ge Jun-bo*. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Research Unit of Cardiovascular Techniques and Devices, Chinese Academy of Medical Sciences; National Clinical Research Center for Interventional Medicine, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Ge Jun-bo, E-mail: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

Abstract The latest European and American valvular heart disease management guidelines have become more positive in recommending transcatheter aortic valve replacement (TAVR), and the focus of heart team has gradually shifted from risk stratification to other aspects such as patients' age, prosthetic valve durability, anatomical suitability and technical maturity. It is not difficult to see that the unknown and challenges of TAVR mainly focus on valve durability, anatomical indications of TAVR, coronary access and pure aortic valve regurgitation. That's where we are going to explore this more.

Key words Transcatheter aortic valve replacement; Valve durability; Bicuspid aortic valve; Coronary artery occlusion; Aortic regurgitation

经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)发展迅速,对于重度主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)的患者,其临床适应证已逐渐覆盖外科手术高、中、低危的患者^[1~4]。2020年ACC/AHA瓣膜病管理指南^[5,6]和2021年ESC/EACTS瓣膜病管理指南^[7]相继发布,TAVR在不同危险分层患者中获得替代外科手术(surgical aortic valve replacement, SAVR)的I类推荐。危险分层逐渐被淡化,选择TAVR还是SAVR,需要根据个体情况,由多学科心脏团队和患者共同决策,我们开始更多地关注患者的年龄、人工瓣膜耐久性、解剖适应程度和技术成熟度。

年轻患者和瓣膜耐久性

所有的生物瓣膜都面临耐久性问题,无论是TAVR还是SAVR,因二次手术的风险使年轻患者无法选择人工生物瓣膜并从中获益,即使机械瓣膜存在终身抗凝、有效瓣口面积小等诸多缺陷。

指南中对患者年龄的推荐

自2017年ACC/AHA瓣膜病管理指南^[8]起,主要基于50岁以上外科生物瓣置换术后需要再次手术的患者小于5%的研究结果,将生物瓣选择年龄标准从之前60岁降到50岁。年龄<50岁者建议选择机械瓣,年龄50~70岁根据患者情况及个体偏好选择生物瓣或机械瓣,年龄>70岁者选择生物瓣。

*基金项目:国家重点研发计划(No:2020YFC2008100)

*通信作者:葛均波, E-mail: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn, 中国上海市徐汇区斜土路1609号

针对 TAVR 生物瓣,指南推荐的最低年龄为 65 岁,当然需要结合患者预期寿命、外科手术风险和 TAVR 解剖适应程度来选择^[5,7]。同时,TAVR 瓣中瓣技术在手术风险增加的生物瓣衰败患者中应用,相较于二次 SAVR 显著降低 30d 全因死亡率和大出血发生率,并且具有较高的 5 年生存率^[9~12],一定程度上减轻了我们对于年轻患者实施 TAVR 后面临瓣膜衰败的顾虑。尤其是首次手术选择 TAVR 的患者可以获得更大的有效瓣口面积^[13],TAVR 瓣中瓣植入时发生人工瓣膜-患者不匹配(prosthesis-patient mismatch,PPM)的风险较小,但仍需关注 TAVR 瓣中瓣植入时的冠脉阻塞风险^[14],影像学评估具有重要价值^[15]。近年来,主动脉瓣瓣叶撕裂(BASILICA)技术被应用于此类患者的安全性和有效性得到了初步证实^[16,17]。我国 TAVR 专家共识将外科术后人工生物瓣膜衰败作为绝对适应证。

生物瓣衰败的相关因素

2017 年 ESC/EACTS 共识^[18]定义生物瓣衰败包括:瓣膜相关性死亡、确认生物瓣功能不全后再次干预和瓣膜结构损害伴重度血流动力学障碍。影响生物瓣衰败的因素包括瓣叶设计、释放因素和术后处理。

1. TAVR 瓣膜设计与耐久性

TAVR 瓣叶厚度为 0.25 mm,SAVR 瓣膜为 0.4 mm 左右,不难理解,一定程度上瓣叶越厚越耐用,来自计算机精确模拟的组织疲劳数据显示 TAVR 瓣膜耐久性预计比 SAVR 生物瓣短 7.8 年。临床上,TAVR 瓣膜中期(5~8 年)严重瓣膜结构损害的发生率为 1.3%,瓣膜衰败的发生率为 4.6%,而 SAVR 10 年生物瓣衰败率为 5.6%^[19]。虽然 5 年随访结果显示,无论在高危患者群^[20]还是低危患者群^[21],TAVR 瓣膜耐久性都不劣于 SAVR 瓣膜,但 TAVR 瓣膜仍缺乏超过 10 年的长期随访结果。TAVR 自膨胀瓣膜和 TAVR 球扩瓣膜对比研究的 5 年随访结果显示二者在生物瓣衰败和严重瓣膜结构损害发生率方面无显著差别^[22]。

另外需要注意的是,目前大多数耐久性研究的 TAVR 瓣膜是第一代瓣膜,未经抗钙化处理,而新一代 TAVR 瓣膜针对不同瓣叶材料(牛心包或猪心包)通过不同的脱细胞处理方式,来达到延缓钙化、增加耐久性的目的。同时,新一代瓣膜为减少瓣周漏增加“skirt”、提高“sealing”,为更精准地释放瓣膜增加可回收功能等设计改进,其耐久性究竟如何尚

未可知,还需要更长期的随访来证实。除此以外,纯聚合物材料心脏瓣膜也取得进展,其中具有代表性的生物聚合物材料是 Life Polymer,较生物瓣膜更耐用,更好的抗血栓性能,可以通过外科或经导管的方式植入,采用机械化生产,消除手工生产的不可控性,并降低生产成本。2019 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准了应用 Life Polymer 生物聚合物材料的 Tiraheartvalves 瓣膜平台通过外科方式治疗主动脉瓣疾病进行试验用器械豁免(investigational device exemption,IDE)研究。另外还有应用仿生材料的组织工程学瓣膜也在初期的探索阶段。

2. TAVR 瓣膜释放因素与耐久性

影响 TAVR 瓣膜耐久性的释放因素包括因钙化、自体或人工瓣膜瓣环小或不规则导致 TAVR 瓣膜支架膨胀不全,以及瓣周漏。瓣膜支架膨胀不全导致瓣叶几何应力分布异常增高,从而加快瓣膜衰败^[23,24]。而中度及以上的瓣周漏增加 TAVR 术后死亡率早已被证实。因此,我们提倡高质量地完成 TAVR,在 TAVR 术中尽量减少或避免影响瓣膜耐久性的释放因素,当然,术前的评估及风险预测尤为重要,正如指南所关注的 TAVR 解剖适应程度是决定手术策略的一个重要方面。

3. TAVR 术后抗栓与耐久性

TAVR 术后器械相关血栓形成,除了增加缺血性脑卒中和系统性血栓栓塞的风险外,还影响着瓣膜的耐久性。2015 年文献首次报道了 TAVR 术后瓣膜相关亚临床瓣叶血栓形成(subclinical leaflet thrombosis,SLT),在 CT 检查时表现为低密度瓣叶增厚(hypo-attenuated leaflet thickening,HALT)和瓣叶运动幅度下降(reduced leaflet motion,RLM),可最终导致跨瓣压力阶差增高,加快瓣膜衰败^[25]。在 2019 年美国经导管心血管治疗学术会议上公布的 PARTNER 3 研究亚组研究结果也发现,TAVR 后 30 d 和 1 年的 HALT 和 RLM 总发生率分别为 10% 和 24%。因此,TAVR 术后需要进行抗栓治疗,但同时也要兼顾出血风险,TAVR 术后最佳抗栓策略一直都是讨论的热点。

2021 年 ESC/EACTS 瓣膜病管理指南^[7]推荐无其他抗凝指征的患者进行单药抗血小板聚集治疗(single antiplatelet therapy,SAPT),而不再是双联抗血小板聚集治疗(dual antiplatelet therapy,DAPT),主要是基于既往多个研究结果表明 DAPT 并不能显著减少 TAVR 后的脑卒中、心血管事件及死亡的发

生率,且会在一定程度上增加出血风险^[26~28]。但是,必须指出的是,在预防亚临床人工瓣膜血栓形成方面,即使是应用 DAPT,其效果也难以令人满意,RLM 和 HALT 均较抗凝治疗高^[29]。遗憾的是,抗凝治疗虽然使人工瓣膜功能障碍发生率更低,但长期死亡率更高^[30],可能是口服抗凝药相关出血影响了患者的预后。对于存在其他抗凝指征的患者,指南推荐单纯抗凝治疗,而非抗凝联合抗血小板聚集治疗,主要是因为出血风险的增加^[31]。新型口服抗凝药和华法林孰优孰劣尚无定论,既往观察性研究的结果不一致^[32~34],我们等待二者的 RCT 研究结果(NCT02943785, NCT02664649)。

上述可见,对于预防亚临床瓣叶血栓形成,抗凝优于抗血小板聚集治疗,但碍于出血风险不能增加临床获益,考虑到不同抗凝药物种类和剂量作用均存在差异,TAVR 术后最佳抗栓治疗策略尚未明确,仍需探索。

TAVR 的解剖适应程度和技术挑战

二叶式主动脉瓣和升主动脉扩张

在中国,虽然总体二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)患病率与西方人群接近,但是,TAVR 候选者中,BAV 所占的比例却明显较西方国家高^[35,36]。中国术者在 TAVR 治疗 BAV 病变方面的经验是世界领先的,我们创新的小球囊扩张策略^[37]、系列球囊扩张方案^[38]等技术保证了手术成功率,并进一步减少术后永久起搏器植入率。因此,由笔者团队起草,中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会领衔共同编写的《经导管主动脉瓣置换术中国专家共识》早在 2015 年就已经将 BAV-AS 列为相对适应证^[39],此后,越来越多的中国证据^[40~42]推进了 BAV 在 2020 年第二版共识中的更新(BAV 适应证:极高危者无年龄要求,其他患者 ≥ 70 岁,由有经验中心或团队完成)^[43]。基于既往国内外的临床数据,TAVR 治疗二叶式主动脉瓣狭窄,总体上与三叶瓣有着相似的手术成功率、30d 和 1~2 年的短、中期临床结局^[40~42,44~46]。但是,具有重度瓣叶钙化和钙化性融合嵴的 BAV 患者,TAVR 术中主动脉根部损伤和术后中到重度瓣周漏发生率,以及 30d、2 年死亡率均显著增高,这提示我们必须关注 TAVR 的解剖适应程度,根据术前 CT 来进行 BAV 患者的 TAVR 危险分层^[47]。一定程度上讲,越多的 BAV 就意味着越多的低龄患者,我们还需要持续关注 BAV-TAVR 的长期预后,

毕竟,BAV-TAVR 更容易出现瓣膜支架“椭圆形”,可能影响瓣膜耐久性,既往有长期随访结果的早期临床试验几乎都剔除了 BAV 患者,因此,这一部分临床数据是缺失的。

另一方面,40% 的 BAV 患者合并升主动脉扩张(升主动脉直径 ≥ 40 mm),33.2% 出生即存在升主动脉扩张。而无升主动脉扩张者在 25 年内升主动脉瘤形成的发生率达 26%,经年龄校正后,相对于健康人群,其升主动脉瘤形成风险高 86.2 倍^[48~50],这主要与基因遗传因素和血流动力学因素相关^[51~53]。来自外科同行的数据显示,主动脉夹层或破裂的不良事件发生率与主动脉扩张直径相关,升主动脉直径 ≥ 45 mm 者,若仅行 SAVR,术后主动脉事件相较于同期行主动脉修复者增加^[54],尤其是合并有夹层高危因素(包括:BAV-AR、主动脉根部扩张、主动脉缩窄、主动脉直径扩张速度 ≥ 3 mm/年、主动脉夹层家族史和难以控制的高血压)的患者^[55~57]。目前指南推荐 BAV 病变合并升主动脉扩张直径 ≥ 45 mm 者同期行 SAVR 和升主动脉修复(IIa 类)^[5,7]。但是,需要注意的是,我们并没有 BAV 合并升主动脉扩张患者行 TAVR 术后升主动脉事件率会增加的直接证据。根据 1 年的短期随访数据来看,无论是二叶瓣还是三叶瓣,TAVR 术后升主动脉扩张较术前都没有进展^[58]。并且,长达 15 年的随访结果显示对还没有合并升主动脉瘤形成 BAV 患者进行单纯换瓣,术后虽然升主动脉瘤形成几率仍增加,但发生主动脉夹层的几率很低,与三叶瓣患者无明显差异^[59],这提示单纯换瓣术后的升主动脉扩张并不一定会带来主动脉夹层或破裂的临床结果。因此,对于外科手术高危的患者,TAVR 未尝不是一个更好的选择,当然,TAVR 术中需要警惕升主动脉并发症,术后升主动脉事件风险需要更长期的随访数据来明确。同时,如何去识别 TAVR 术后升主动脉进行性扩张、升主动脉夹层和破裂高风险的患者非常重要,也许未来结合基因分型和形态学分型的方式能给我们提供更准确的评估。在治疗方面,TAVR 联合主动脉腔内修复(endovascular aortic repair, EVAR)也许能尝试应用于那些既有外科手术高危或禁忌又有高升主动脉事件风险的患者。

冠脉阻塞风险和 TAVR 术后冠脉通路保留

TAVR 术中急性冠脉闭塞和术后迟发性冠脉闭塞是严重的并发症,死亡率高达 50%,多发于冠脉开口低、主动脉窦窄和外科生物瓣衰败的患

者^[60~62]。冠脉阻塞风险是评估 TAVR 解剖适应证最重要的一环,往往成为患者无法接受 TAVR 手术的主要原因之一,也是 TAVR 术中的一大挑战。近年来,国内外术者尝试 BASILICA 和烟囱支架技术来解决这一难题,取得了不错的短期和中期随访结果^[16,17,63,64]。但是,这些技术仍然存在局限。BASILICA 技术操作难度较高,术中循环崩溃和卒中风险增加,也许循环辅助装置和脑保护装置有助于减少风险。烟囱支架技术实施后,几乎不可能再实施冠脉介入,其远期冠脉事件发生率尚未可知,并且,对于窦小、瓣叶钙化或增厚非常明显者,烟囱支架也存在一定的失败率。

TAVR 术后由于人工瓣架和自体瓣膜的阻挡,极大地增加再次冠脉介入的难度。为尽量多地保留冠脉通路,术者们通过释放瓣膜时适当增加植入深度,使人工瓣膜窦部和自体瓣膜窦部对齐等方式来减少人工瓣膜“sealing”部分对冠脉通路的阻挡。从瓣膜设计的角度,减少人工瓣膜瓣环上方的金属结构成分有利于保留冠脉通路。目前临床常用的两类瓣膜在这方面,相较于自膨胀大支架瓣膜,短瓣架的球扩式瓣膜似乎有优势,二者都在迭代产品中尽量增大瓣环上方瓣架的孔隙“cell”直径来达到这一目的。

此外,拥有定位件的 TAVR 瓣膜,也是短瓣架,其定位件可以依据瓣膜定位,进行窦对齐,定位件中间部分可以做到无金属结构。并且,定位件可以一定程度上限制自体瓣膜向冠脉开口的移位,降低术中急性冠脉闭塞的风险,在保留冠脉通路方面应该是目前最优的设计。但是,也存在瓣架支撑力不足、输送系统直径过大等局限,如何改进值得我们探索,后续经股动脉入路的迭代产品的表现值得期待。

单纯主动脉瓣返流

主动脉瓣返流(aortic regurgitation, AR)的患病率比 AS 更高,退行性病变逐渐成为主要病因^[65]。基于心脏超声数据库资料,中国主动脉瓣疾病患者中 AR 也更为常见^[66]。由于患者对 AR 的耐受性较 AS 更好,等到出现症状时往往心脏储备功能更差,外科手术风险增加,术后恢复更困难。2021 年 ESC/EACTS 瓣膜病管理指南^[7]对于症状性重度 AR,无论左室功能如何,推荐手术治疗(I类);对于无症状重度 AR 伴左室收缩末径 >50 mm 或左室收缩末径指数 >25 mm/m² (小体格患者)患者的手术治疗推荐由 IIa 提升为 I 类;无症状重度 AR 伴左室

收缩末径指数 >20 mm/m² (小体格患者)或左室射血分数 $\leq 55\%$ 且外科手术低风险的无症状患者可考虑手术(IIb 类)。不难看出,指南对 AR 的外科手术推荐更早期、更积极。

相反,对于 TAVR,指南没有做出明确推荐,只是提及在无法进行 SAVR 时,对经过解剖评估的重度 AR 患者可以考虑在成熟中心进行尝试。毕竟,在治疗单纯自体瓣膜重度 AR 的患者中,TAVR 技术并不成熟,因瓣环和左室流出道扩张、缺乏钙化狭窄的瓣上锚定区域以及舒张期强大的血流冲击力度,使得 TAVR 瓣膜锚定异常困难。相较于治疗 AS,TAVR 在治疗 AR 时有着更低的手术成功率、更高的瓣中瓣植入率、更多的瓣周漏和更高的 30d 死亡率^[67]。经股动脉 TAVR 瓣膜在 AR 患者中的整体手术成功率仅 70% 左右,其中具有可回收功能的二代瓣较一代瓣的成功率有明显增加,可达 80% 左右^[68,69],但都只能在严格筛选的解剖合适的患者中应用,并且是“off-label”的使用。我们的经验是:术前通过 CT 测量主动脉根部各平面数据来评估瓣膜锚定的可能性,术中释放瓣膜起始稍低位,释放过程快速起搏和控制呼吸,以及使用有可回收功能的瓣膜有助于提高手术成功率。

随着器械的改进,在新一代的瓣膜中出现了主要以 AR 为适应证的瓣膜(如 JenaValve 和 J-Valve),此类瓣膜不再依靠瓣环及瓣上结构定位,而是利用“定位件”来依据瓣膜定位,明显减少了瓣膜移位,手术成功率提高到 90% 以上^[70,71]。遗憾的是,这些瓣膜需要更大直径的输送系统,只能经心尖路径植入,但经心尖 TAVR 即使在治疗 AS 的领域也未能表现出比 SAVR 优异的结局。因此,JenaValve 进一步优化瓣膜设计和输送系统释放方式,推出的经股动脉系统 TrilogyTM^[72],在今年获得 CE-mark 应用于外科手术高危的 AR 患者,成为世界首个同时拥有 AS 和 AR 适应证的经股动脉 TAVR 瓣膜系统。但总的说来,应用于单纯 AR 的 TAVR 瓣膜系统临床数据有限,还有待更多的临床证据来证实其有效性和安全性。

TAVR 的探索方向

TAVR 领域发展迅速,但瓣膜耐久性、重度钙化的二叶式主动脉瓣、升主动脉扩张、冠脉阻塞风险、单纯主动脉瓣返流仍是巨大的挑战。未来,我们将主要在两个方面进一步探索:一是 TAVR 诊疗过程的优化,二是 TAVR 瓣膜的创新改进。

TAVR 诊疗过程的优化,包括影像学评估的预后价值,比如,不同升主动脉扩张类型在 TAVR 术后的预后如何;TAVR 相关新兴技术,包括烟囱支架、BASILICA、生物瓣环打断、脑保护技术和联合 EVAR 技术等的可行性、有效性和安全性;TAVR 术后最佳抗栓方案的明确;以及对低龄患者,如何更好地规划其终身的瓣膜治疗计划。这要求我们的临床医生不仅限于做好一台手术,更需要积极地参与到引领这个领域发展的系统规划和临床试验项目中,多中心、大规模、长时间的临床数据才能真正地为我们解决问题提供有力的证据,引导或改变临床实践指南。

TAVR 瓣膜的创新改进是解决瓣膜耐久性、冠脉阻塞风险和单纯主动脉瓣返流难题的根本性措施。一方面,寻找或创造更耐久的瓣膜材料或人工瓣膜处理方式。另一方面,设计解剖适应证更广泛的更理想的瓣膜,解决目前 TAVR 瓣膜在同时治疗 AS 和 AR 能力不足、稳定性和保留冠脉通路方面的缺陷。这需要医学、工程学、材料学的多学科紧密合作,未来医学的创新发展任重道远,医工结合的模式是发展路上的最强助力!

参 考 文 献

- 1 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(36):2739-2791.
- 2 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2):252-289.
- 3 Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18):1695-1705.
- 4 Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18):1706-1715.
- 5 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: areport of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2021, 143(5):e72-e227.
- 6 Sundt TM, Jneid H. Guideline update on indications for transcatheter aortic valve implantation based on the 2020 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for management of valvular heart disease[J]. JAMA Cardiol, 2021. doi: 10.1001/jamacardio. 2021. 2534. Online ahead of print.
- 7 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2021; ehab395. doi:10.1093/eurheartj/ehab395. Online ahead of print.
- 8 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of pa-

- tients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2017, 135(25):e1159-e1195.
- 9 Deharo P, Bisson A, Herbert J, et al. Transcatheter valve-in-valveaortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76:489-499.
- 10 Tam DY, Dharma C, Rocha RV, et al. Transcatheter ViV versus redo surgical AVR for the management of failed biological prosthesis: early and late outcomes in a propensity-matched cohort[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13:765-774.
- 11 Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, et al. Long-term outcomes after transcatheter aorticvalve implantation in failed bioprosthetic valves [J]. Eur Heart J, 2020, 41:2731-2742.
- 12 Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, et al. Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheteraortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes[J]. Eur Heart J, 2020, 41:2747-2755.
- 13 Landes U, Sathananthan J, Witberg G, et al. Transcatheter replacement of transcatheter versus surgically implanted aortic valve bioprostheses[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(1):1-14.
- 14 Barbanti M, Costa G, Picci A, et al. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement; the RE-ACCESS Study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13:2542-2555.
- 15 De Backer O, Landes U, Fuchs A, et al. Coronary access afterTAVR-in-TAVR as evaluated by multidetector computed tomography[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13:2528-2538.
- 16 Khan JM, Dvir D, Greenbaum AB, et al. Transcatheter laceration of aortic leaflets to prevent coronary obstruction during transcatheter aortic valve replacement: Concept to First-in-Human[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(7):677-689.
- 17 Khan JM, Greenbaum AB, Babaliaros VC, et al. BASILICA Trial: One-year outcomes of transcatheter electrosurgical leaflet laceration to prevent TAVR coronary obstruction [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2021, 14(5):e010238.
- 18 Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2017, 38(45):3382-3390.
- 19 Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Dagenais F, et al. Long-term outcomes following surgical aortic bioprosthesisimplantation [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(13):1401-1412.
- 20 Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(22):2687-2696.
- 21 Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(5):546-553.
- 22 Abdel-Wahab M, Landt M, Neumann FJ, et al. 5-year outcomes after TAVR with balloon-expandable versus self-expanding valves; Results from the CHOICE randomized clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(9):1071-1082.
- 23 Martin C, Sun W. Transcatheter valve underexpansionlimits leaflet durability: Implications for valve-in-valve procedures[J]. Ann Biomed

- Eng, 2017, 45 (2) : 394-404.
- 24 Abbasi M, Azadani AN. Leaflet stress and strain distributions following incomplete transcatheter aortic valve expansion [J]. *J Biomech*, 2015, 48 (13) : 3663-3671.
- 25 Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (21) : 2015-2024.
- 26 Maes F, Stabile E, Ussia GP, et al. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 : 310-315.
- 27 Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 : 1447-1457.
- 28 Mangieri A, Montalto C, Poletti E, et al. Thrombotic versus bleeding risk after transcatheter aortic valve replacement: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (16) : 2088-2101.
- 29 Backer OD, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (2) : 130-139.
- 30 Overtchouk P, Guedeney P, Rouanet S, et al. Long-term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: The FRANCE TAVI Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (1) : 13-21.
- 31 Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 : 1696-1707.
- 32 Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, et al. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12 : 1566-1576.
- 33 Seeger J, Gonska B, Rodewald C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10 (1) : 66-74.
- 34 Geis NA, Kiriakou C, Chorianopoulos E, et al. NOAC monotherapy in patients with concomitant indications for oral anticoagulation undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (9) : 799-806.
- 35 Hu P, Liu XB, Liang J, et al. A hospital-based survey of patients with severe valvular heart disease in China [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231 : 244-247.
- 36 Li Y, Wei X, Zhao Z, et al. Prevalence and complications of bicuspid aortic valve in Chinese according to echocardiographic database [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120 (2) : 287-291.
- 37 Zhang Y, Pan W, Guan L, et al. Small balloon strategy associated with low pacemaker implantation rate after self-expanding transcatheter valve implantation [J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12 (1) : 48-53.
- 38 Liu X, He Y, Zhu Q, et al. Supra-annular structure assessment for self-expanding transcatheter heart valve size selection in patients with bicuspid aortic valve [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91 (5) : 986-994.
- 39 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会, 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (12) : 661-667.
- 40 宋光远, 王墨扬, 王媛, 等. Venus-A 主动脉瓣膜介入治疗重度主动脉瓣狭窄的效果 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (10) : 843-847.
- 41 Liao Y, Li Y, Xiong T, et al. Comparison of procedural clinical and valve performance results of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid versus tricuspid aortic stenosis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254 : 69-74.
- 42 Zhou D, Pan W, Wang J, et al. Vita Flow™ transcatheter valve system in the treatment of severe aortic stenosis: one-year results of a multicenter study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 (2) : 332-338.
- 43 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 经导管主动脉瓣置换术中国专家共识 (2020 更新版) [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28 (6) : 301-309.
- 44 Liu XB, Jiang JB, Zhou QJ, et al. Evaluation of the safety and efficacy of transcatheter aortic valve implantation in patients with a severe stenotic bicuspid aortic valve in a Chinese population [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16 (3) : 208-214.
- 45 Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry [J]. *Circulation*, 2020, 141 (13) : 1071-1079.
- 46 Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13 (15) : 1749-1759.
- 47 Yoon SH, Kim WK, Dhoble A, et al. Bicuspid aortic valve morphology and outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (9) : 1018-1030.
- 48 Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves [J]. *JAMA*, 2011, 306 (10) : 1104-1112.
- 49 Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151 (6) : 1650-1659.
- 50 Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and associated aortopathy in newborns in Copenhagen, Denmark [J]. *JAMA*, 2021, 325 (6) : 561-567.
- 51 Sophocleous F, Milano EG, Pontecorbi G, et al. Enlightening the association between bicuspid aortic valve and aortopathy [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5 (2) : 21.
- 52 Messner B, Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133 : 76-85.
- 53 Shan Y, Li J, Wang Y, et al. Aortic stenosis exacerbates flow aberrations related to the bicuspid aortic valve fusion pattern and the aortopathy phenotype [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 55 (3) : 534-542.
- 54 Hardikar AA, Marwick TH. Surgical thresholds for bicuspid aortic valve associated aortopathy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6 (12) : 1311-1320.
- 55 Malaisrie SC, Szeto WY, Halas M, et al. 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162 (3) : 735-758.
- 56 Girdauskas E, Rouman M, Disha K, et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (12) : 1409-1411.
- 57 Girdauskas E, Disha K, Raisin HH, et al. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42 (5) : 832-837.
- 58 Lv WY, Zhao ZG, Li SJ, et al. Progression of the ascending aortic diameter after transcatheter aortic valve implantation: Based on computed tomography images [J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31 (8) : E234-E241.
- 59 Itagaki S, Chikwe JP, Chiang YP, et al. Long-term risk for aortic complications after aortic valve replacement in patients with bicuspid aor-

- tic valve versus Marfan syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65 (22): 2363-2369.
- 60 Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (17): 1552-1562.
- 61 Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry[J]. Eur Heart J, 2018, 39 (8): 687-695.
- 62 Dvir D, Leipsic J, Blanke P, et al. Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation: preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8 (1): e002079.
- 63 Mercanti F, Rosseel L, Neylon A, et al. Chimney stenting for coronary occlusion during TAVR: Insights from the chimney registry [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13 (6): 751-761.
- 64 Palmerini T, Chakravarty T, Saia F, et al. Coronary protection to prevent coronary obstruction during TAVR: A multicenter international registry[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13 (6): 739-747.
- 65 Jung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey[J]. Circulation, 2019, 140 (14): 1156-1169.
- 66 Pan W, Zhou D, Cheng L, et al. Aortic regurgitation is more prevalent than aortic stenosis in Chinese elderly population: implications for transcatheter aortic valve replacement[J]. Int J Cardiol, 2015, 201: 547-548.
- 67 Huded CP, Allen KB, Chhatriwalla AK. Counterpoint: challenges and limitations of transcatheter aortic valve implantation for aortic regurgitation[J]. Heart, 2021; heartjnl-2020-318682. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318682. Online ahead of print.
- 68 Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, et al. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10 (10): 1048-1056.
- 69 Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (22): 2752-2763.
- 70 Wernly B, Eder S, Navarese EP, et al. Transcatheter aortic valve replacement for pure aortic valve regurgitation: "on-label" versus "off-label" use of TAVR devices[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108 (8): 921-930.
- 71 Shi J, Wei L, Chen Y, et al. Transcatheter aortic valve implantation with J-Valve: 2-year outcomes from a multicenter study [J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111 (5): 1530-1536.
- 72 Ng VG, Khaliq OK, Nazif T, et al. Treatment of acute aortic insufficiency with a dedicated device[J]. JACC Case Rep, 2021, 3 (4): 645-649.

(2021-10-11 收稿)

欢迎订阅 2022 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护 (ICU) 新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: http://nkjwzzzz.chmed.net

经导管主动脉瓣置换术后并发症的防治研究进展*

周道 戚鑫瑞 朱齐丰 戴晗怡 刘先宝* 王建安

浙江大学医学院附属第二医院心血管内科, 浙江杭州 310000

摘要 根据国际最新心脏瓣膜病管理指南, 经导管主动脉瓣置换术(TAVR)是重度主动脉瓣狭窄的主要治疗方式。随着 TAVR 手术应用于更多人群、瓣膜研究学术联盟共识-3(VARC-3)对临床事件的重新定义, TAVR 术后的并发症需要得到更多的关注, 因此, 本文就血管并发症、冠脉阻塞、新发传导阻滞、脑卒中和脑保护装置、瓣叶血栓和瓣叶衰败等并发症的研究进展作一综述, 以增加临床工作者对 TAVR 术后并发症的认识。

关键词 导管主动脉瓣置换术; 并发症; 临床事件; 瓣膜研究学术联盟共识-3

中图分类号 R542.5; R654.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210602

Advances in prevention and treatment of complications after transcatheter aortic valve replacement ZHOU Dao, QI Xin-rui, ZHU Qi-feng, DAI Han-yi, LIU Xian-bao*, WANG Jian-an. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: LIU Xian-bao, E-mail: liuxb@zju.edu.cn

Abstract Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an important treatment for severe aortic stenosis according to the updated guideline of valvular heart disease. As Valve Academic Research Consortium-3 has updated the definition of the clinical events and there would be more patients receiving TAVR in the future, clinicians should pay more attention to complications after TAVR. This study reviews the advances and frontiers in TAVR's complications such as vascular complications, coronary obstruction, new-onset conduction disturbance, stroke and cerebral protection device, valve thrombosis, structure valve deterioration and bioprosthetic valve failure etc, in order to increase the understanding of complications after TAVR.

Key words Transcatheter aortic valve replacement; Complications; Clinical events; Valve academic research consortium-3

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)是严重威胁老年人健康的一种常见疾病, 重度 AS 患者一旦出现相应临床症状, 往往预后极差, 主动脉瓣置换手术是其主要治疗方式。经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)作为一种创伤极小的创新性技术, 自 2002 年初次临床应用以来得到快速发展^[1]; 根据胸外科医师协会(Society of Thoracic Surgeons, STS)数据库的数据, 目前行 TAVR 治疗的重度 AS 患者人数已经超过接受外科主动脉瓣置换(surgical aortic valve replacement, SAVR)的患者^[2]。随着 TAVR 应用于更多人群, TAVR 术后并发症的关注度日益提升, 且近期瓣膜研究学术联盟共识-3(Valve Academic Research Consortium-3, VARC-3)对部分并发症进行了重新定义^[3], 因此, 本文就 TAVR 术后并发症的研究热点及进展进行概述。

血管并发症

TAVR 术后血管并发症发生率约为 6.8% ~

32.8%^[4~6]。根据 PARTNER 1 研究数据, 严重血管并发症的发生率为 15.3%, 包括血管夹层(62.8%)、穿孔(31.3%)和穿刺部位血肿(22.9%), 与更多的 30 d 大出血、输血和肾衰竭发生率相关, 是 1 年死亡率的独立预测因子, 而轻微血管并发症(11.9%)不影响临床预后^[4]。外周血管并发症与血管穿刺、闭合操作密切相关, Potluri 等^[7]的一项倾向性匹配研究(propensity-score matched study, PSM)提示, 超声引导下穿刺的血管并发症发生率较造影引导更低(7.9% vs 14.2%)。血管闭合阶段, 血管缝合器闭合是目前使用最广泛的方法, 外科手术闭合亦较为常用。总体来说两者具有相似的血管并发症风险, 然而在患有外周血管疾病的女性中手术闭合似乎更优^[8]。此外, 血管并发症的危险因素还包括较大的鞘管与穿刺股动脉直径比值、女性、体重指数(body mass index, BMI)较大等^[9,10]。随着输送鞘管直径的缩小、各中心经验的积累以及更多低危患者接受 TAVR 手术, 2011-2016 年血管并发症发生率由 15% ~ 20% 下降至约

* 基金项目: 浙江省科技厅重点研发计划(2021C03097, 2018C03084)

* 通信作者: 刘先宝, E-mail: liuxb@zju.edu.cn, 浙江省杭州市上城区解放路 88 号

7%^[11],在最近的低危患者随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)中严重血管并发症的发生率仅2.2%~3.8%^[6,12]。

瓣膜位置异常

瓣膜位置异常包括瓣膜移位(valve migration)、瓣膜栓塞(valve embolization)、异位瓣膜植入(ectopic valve implantation)。在瓣膜释放的过程中可能出现瓣膜上弹或下滑,称为瓣膜移位。若瓣膜释放后彻底脱离瓣环弹入主动脉或心室即为瓣膜栓塞,常需要紧急转外科手术。一项包括29 636患者的研究显示,瓣膜移位和栓塞的发生率为0.92%,其中79.5%进入升主动脉,20.5%进入左心室,与显著增加的30 d死亡率和脑卒中发生率有关^[13]。若瓣膜最终释放位置位于主动脉根部以外区域(如主动脉弓、腹主动脉)称为异位瓣膜植入,小样本回顾性研究尚未发现异位瓣膜植入对预后的影响^[14,15]。随着新一代可回收器械在临床上更加广泛的使用,可以预料瓣膜位置异常导致的瓣中瓣植入和紧急转外科的发生率将明显降低。

冠脉阻塞

冠脉阻塞是近来倍受重视的严重并发症,瓣膜支架、原生瓣叶和瓣叶钙化均可阻塞冠脉开口导致冠脉闭塞。冠脉阻塞发生率较低,一般<1%,由于左冠开口常较右冠更低,左冠闭塞相对较为多见^[16]。Ribeiro等^[16]发现,冠脉开口距瓣环的高度<12 mm、冠脉窦最大处直径<30 mm是冠脉阻塞的高危因素,同时具备这两种高危因素的患者中有86.7%发生了冠脉阻塞。他们还发现在生物瓣膜衰败行瓣中瓣TAVR手术的患者中冠脉阻塞的发生率相对较高,约2.3%,其中带有金属支架的衰败瓣膜的患者行瓣中瓣治疗更容易发生冠脉阻塞^[17]。通过在重建CT冠脉开口层面上测量衰败瓣膜的金属支架距离冠脉开口的距离(valve to coronary ostium distance,VTC)可以评价行瓣中瓣TAVR患者的冠脉风险,VTC<4 mm提示存在较高的冠脉阻塞风险^[17]。此外,球囊预扩张时关注冠脉显影也是一种判断冠脉闭塞风险和是否需要冠脉保护的有效方法。针对冠脉阻塞高风险患者,可考虑行烟囱支架、导丝保护和生物瓣膜或自体主动脉瓣扇形撕裂预防医源性冠状动脉阻塞技术(bioprosthetic or native aortic scallop intentional laceration to prevent iatrogenic coronary artery obstruction,BASILICA)^[18]来预防

冠脉阻塞的发生^[19]。约0.2%的患者会出现TAVR术后迟发性冠脉阻塞,其中47.4%发生于24 h内,36.8%发生在TAVR手术7 d后^[20]。对于TAVR术后患者,除原生瓣膜可对冠脉再介入造成阻碍,植入的瓣膜支架结构也会进一步提升冠脉再介入的手术难度。目前有研究提示可以通过术中特殊的瓣膜植入对位技巧来降低再介入难度^[21],但仍有待深入研究更优解决方案。

循环崩溃

主动脉根部破裂、心脏穿孔、冠脉阻塞、瓣膜移位等并发症均可导致循环崩溃,常需紧急转外科。一项多中心研究发现,27 760例患者术中紧急转外科的发生率为0.76%,而72 h死亡率达34.6%^[22]。对于病情危重患者,术中球囊扩张、导丝跨瓣、快速起搏、瓣膜释放等各环节均可出现血流动力学不稳定,此时快速平稳地释放瓣膜和同步心肺复苏是处理循环崩溃的关键。循环辅助装置如体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)、左室辅助装置及主动脉球囊反搏等也是挽救生命的重要手段。有文献提示对于危重患者术前预防性使用循环辅助装置较术中紧急使用预后更好^[23],但其使用时机及确切疗效尚待大样本研究进一步探索。

脑卒中

TAVR术后脑卒中在主要RCT研究中发生率为0.6%~5.4%^[24],约1/3脑卒中发生在TAVI手术当天,80%发生在TAVI后的第1周内,一旦发生显性卒中,30 d死亡风险较未发生卒中患者高6倍^[25]。无症状性脑卒中表现为术后头颅DWI上的新发高信号梗死病灶而无相应的临床症状。一项2021年发表在欧洲心脏病学杂志的荟萃分析显示,超过70%患者术后存在至少1个新发高信号病灶,且高信号病灶个数与认知功能的下降相关^[26],而VARC-3指南同样较VARC-2增加了隐性中枢神经系统损伤的评价^[3],提示术后的无症状性卒中同样需要得到更多的重视。

目前认为,合并糖尿病、肾功能不全、球囊预扩张、选择非经股动脉入路等多项因素与术后脑卒中相关^[26,27],而TAVR术中的栓子脱落形成脑栓塞是患者术后发生缺血性脑卒中的主要病因,Schmidt等^[28]使用脑保护装置(cerebral protection device,CPD)的研究发现,几乎所有的患者均可以捕捉到碎片,栓子的病理类型包括主动脉壁、瓣叶组织、急性

血栓、钙化等,因此,使用脑保护装置可能是减少脑卒中发生的可行措施。一项荟萃 SENTINEL US IDE、CLEAN-TAVI、SENTINEL-UII 研究的 PSM 研究提示使用 CPD 可减少 65% 的围术期脑卒中发生^[29]。此外,一项对国家住院样本数据库 36 220 例患者进行 PSM 研究同样发现使用 CPD 组的缺血性卒中发生率显著较对照组更低(1% vs 3.8%)^[30]。然而 REFLECT 系列、DEFLECT 系列及 CLEAN-TAVI 等 RCT 研究尽管揭示了 CPD 可减少 DWI 上梗死病灶数量和容积,但未能证实 CPD 与临床脑卒中事件间的显著性关联^[31~33],这可能与样本量、脑卒中的发生率低有关。此外,受经济因素、脑卒中发生率、脑保护操作带来的额外风险等因素影响,脑保护装置在 TAVR 人群的适应证仍需进一步探索。

心律失常

传导阻滞 由于心脏传导系统在室间隔膜部、瓣膜锚定区域附近走行,术中操作直接损伤、瓣膜压迫、局部水肿、炎症均可引起左束支传导阻滞(left bundle branch block, LBBB)、高度房室传导阻滞(high-grade atrioventricular block, HAVB)、完全性房室传导阻滞(complete heart block, CHB)、最终导致患者需要行永久起搏器植入术(permanent pacemaker implantation, PPMI)。目前认为,术后新发完全性左束支传导阻滞(complete LBBB, CLBBB)或 PPMI 与更高的 1 年全因死亡率、心力衰竭再入院率及左室功能恢复不良相关^[34]。术前合并传导阻滞如右束支传导阻滞、室间隔膜部短、左室流出道传导束区域钙化是术后 HAVB、PPMI 的危险因素^[35]。此外,手术操作如瓣膜植入深、瓣膜尺寸过大、选择机械膨胀瓣膜或自膨胀瓣膜与新发传导阻滞风险增加密切相关^[36],因而导致出院前 CLBBB(10.5%~52.3%)和 PPMI(5.9%~32.0%)的发生率在不同的研究中有较大差异^[34]。由于严重的传导阻滞可能对早期出院的患者带来较高的恶性事件风险,2019 年发表在美国心脏病学杂志的专家共识系统地评价了 TAVR 术后传导阻滞的预测因素和管理方案^[37],并针对传导阻滞进行了危险分层:①可早期出院患者;②HAVB 高危患者;③需要起搏器植入患者。这种分层的有效性在一项纳入 1 439 例患者的研究中得到了证实,根据危险分层的 3 组分别有 2.7%、41%、100% 的患者在 30 d 内接受了 PPMI 治疗^[38]。此外,除常规的心电监测手段之外,可提供长期心电监控的植入式设备或便携可穿戴设备在

TAVR 术后有传导阻滞风险的患者中也被证实了其临床价值^[39,40]。

心房颤动 TAVR 术前约有 1/3 以上的患者合并心房颤动,而术后可有 17.5% 的患者新发房颤,累计共有近 50% 的 TAVR 患者可在术后合并心房颤动^[41],与短期和长期的死亡、心力衰竭再入院、脑卒中及出血事件密切相关^[42,43]。高龄、心功能差、显著扩大的左心房、脑血管疾病史和选择非股动脉入路、术中血流动力学不稳定等多项因素与新发房颤的风险增高有关^[42],而新发房颤较无房颤和术前合并房颤的患者脑卒中的风险均显著增加^[43],因此 TAVR 术后房颤的抗栓管理是目前该领域的热点话题。POPular TAVI 研究发现,有抗凝指征的患者术后单用口服抗凝药优于抗凝联合氯吡格雷治疗^[44],而 2021 ESC/EACTS 指南同样推荐有抗凝指征的患者术后单用口服抗凝药^[45]。目前合并房颤的 TAVR 患者在房颤复律和节律控制、左心耳封堵治疗等方面尚无足够的证据。Watch-TAVI 是一项进行中的多中心 RCT 研究,对 TAVR 患者同时行 Watchman® 左心耳封堵治疗与 TAVR 联合药物治疗进行疗效比较,有望为合并房颤的 TAVR 患者管理提供更多依据。

瓣膜功能异常

VARC-3 中将瓣膜功能异常定义成结构性瓣膜退变(structural valve deterioration, SVD)、瓣叶血栓、非结构性瓣膜功能异常以及感染性心内膜炎四种类型^[3]。随着 TAVR 适应证拓展向低危人群,TAVR 术后瓣膜的长期耐久性(主要是亚临床瓣叶血栓和 SVD)受到了广泛关注。亚临床瓣叶血栓目前主要通过 CT 影像上的瓣叶增厚(hypo-attenuated leaflet thickening, HALT)和瓣叶活动度减退(reduced leaflet motion, RELM)来评价。Chakravarty 等^[46]发现,在 TAVR 术后中位时间 58d 行 CT 检查的患者中,13% 的患者出现了亚临床瓣叶血栓,与短暂性脑缺血发作事件增加相关。GALILEO 和 ATLANTIS 的 4D-MDCT 子研究提示抗凝治疗可以减少 HALT 和 RELM 的发生^[47,48]。此外,有文献提示瓣叶血栓形成后改用抗凝治疗是一种有效的治疗方式^[46]。

根据定义,SVD 是因植入瓣叶结构发生改变导致出现明显的主动脉瓣流速增快、跨瓣压差升高或者新发中度以上的瓣中反流。在 FRANCE-2 研究中,5 年重度 SVD 和中度/重度 SVD 的发生率分别为 2.5% 和 13.3%^[49]。PARTNER 2 研究 5 年随访结果发现,TAVR 的第一代球囊扩张瓣膜 SVD 和生

物瓣膜衰败发生率显著高于外科瓣膜置换,而在第三代球囊扩张瓣膜中则没有差异^[50]。而自膨胀瓣膜的 NOTION 研究提示,8 年随访期间 TAVR 出现 SVD 的风险低于 SAVR (13.9% vs 28.3%)^[51]。Long 等^[52]一项纳入 10 031 例患者的荟萃研究发现,TAVR 术后 1 年内 SVD 发生率为 4.93%,而在超过 5 年的长期随访过程中,8.97% 的患者会发生 SVD。同时,该研究发现抗凝药物的使用可以减少 SVD 的发生^[52]。

其 他

除前述外,TAVR 术后也可出现瓣周漏、急性肾损伤等并发症。其中瓣周漏是 TAVR 术后常见的并发症,在早期的 PARTNER I 研究中,30d 中重度瓣周漏的发生率为 12.2%^[53],有荟萃分析提示术后合并中重度瓣周漏患者 1 年死亡风险升高 2.1 倍^[54]。随着手术策略以及新一代器械裙边设计的进步,在低危 RCT 研究里中重度瓣周漏的发生率仅 0.8%~3.5%^[6,12]。TAVR 术后急性肾损伤亦较为常见,与术中造影剂使用、再灌注损伤相关,缩短手术时间、减少对造影剂的使用可能有助于降低其发生率。而对于 TAVR 术后生存情况,在 PARTNER 系列研究中,外科手术高危、中危的患者 TAVR 术后 30 d 全因死亡率分别为 3.4% 和 3.9%^[53, 55],5 年全因死亡率分别为 67.8% 和 46.0%^[56, 57];在 PARTNER 3 的低危患者研究中 TAVR 术后 30d 死亡率仅 0.4%^[6];而在随访已达 8 年针对低危人群的 NOTION 研究中,TAVR 术后 8 年的存活率为 51.8%^[51]。TAVR 术后长期随访的证据正逐渐积累,目前研究提示 TAVR 术后长期生存率均与外科瓣膜置换手术相似,期待 PARTNER 3 和 Evolut Low Risk 研究的 5 年随访结果为 TAVR 提供更多依据。

结 语

目前全国各大中心手术量逐年增加,更加精细化的术前评估、不断积累的手术经验以及新一代器械的发展使一些常见并发症如瓣周漏、血管并发症的发生率逐年下降,然而随着适应证拓展至低危人群,冠脉再介入难度、瓣膜耐久性受到了广泛的关注,TAVR 术后早期出院的理念亦对术后传导阻滞的预测识别和管理提出了更高的要求。此外,隐性脑卒中和认知功能、脑保护装置依旧是当下研究的热点。相信随着对 TAVR 术后并发症更加深入的探索,TAVR 可以在更多中心成为一项安全的常规技术。

参 考 文 献

- 1 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis; first human case description[J]. Circulation, 2002, 106(24): 3006-3008.
- 2 Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, et al. STS adult cardiac surgery database: 2021 update on outcomes quality and research[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111(6): 1770-1780.
- 3 G n reux P, Piazza N, Alu MC, et al. Valve academic research consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(21): 2717-2746.
- 4 G n reux P, Webb JG, Svensson LG, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(12): 1043-1052.
- 5 Sherwood MW, Xiang K, Matsouaka R, et al. Incidence temporal trends and associated outcomes of vascular and bleeding complications in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement: insights from the society of thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(1): e8227.
- 6 Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18): 1695-1705.
- 7 Potluri SP, Hamandi M, Basra SS, et al. Comparison of frequency of vascular complications with ultrasound-guided versus fluoroscopic roadmap-guided femoral arterial access in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation[J]. Am J Cardiol, 2020, 132: 93-99.
- 8 Eckner D, Pollari F, Santarpino G, et al. Comparison between surgical access and percutaneous closure device in 787 patients undergoing transcatheter aortic valve replacement[J]. J Clin Med, 2021, 10(7): 1344.
- 9 Berti S, Bartorelli AL, Koni E, et al. Impact of high body mass index on vascular and bleeding complications after transcatheter aortic valve implantation[J]. Am J Cardiol, 2021, 155: 86-95.
- 10 van Kesteren F, van Mourik MS, Vendrik J, et al. Incidence predictors and Impact of vascular complications after transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the SAPIEN 3 prosthesis[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(10): 1231-1238.
- 11 Sherwood MW, Xiang K, Matsouaka R, et al. Incidence temporal trends and associated outcomes of vascular and bleeding complications in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(1): e8227.
- 12 Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18): 1706-1715.
- 13 Kim WK, Schäfer U, Tchetch  D, et al. Incidence and outcome of periprocedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (Transcatheter Heart Valve Embolization and Migration)[J]. Eur Heart J, 2019, 40(38): 3156-3165.
- 14 Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, et al. Outcome of patients after transcatheter aortic valve embolization[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(2): 228-234.
- 15 Gerckens U, Latsios G, Mueller R, et al. Procedural and mid-term results in patients with aortic stenosis treated with implantation of 2 (in-series) CoreValve prostheses in 1 procedure[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(2): 244-250.
- 16 Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(17): 1552-1562.
- 17 Ribeiro HB, Rod s-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence predictors and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry[J]. Eur Heart J, 2018, 39(8): 687-695.
- 18 Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al. Preventing coronary obstruction during transcatheter aortic valve replacement: results from the multicenter international BASILICA registry[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(9): 941-948.

- 19 Shatila W, Krajcer Z. A cardiologist's nightmare: coronary obstruction during transcatheter aortic valve implantation; How to identify patients at highest risk for this complication[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(7): 1198-1199.
- 20 Jabbour RJ, Tanaka A, Finkelstein A, et al. Delayed coronary obstruction after transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 1513-1524.
- 21 Tang G, Zaid S, Fuchs A, et al. Alignment of transcatheter aortic-valve neo-commissures (ALIGN TAVR): impact on final valve orientation and coronary artery overlap[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(9): 1030-1042.
- 22 Eggebrecht H, Vaquerizo B, Moris C, et al. Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(8): 676-684.
- 23 Seco M, Forrest P, Jackson SA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for very high-risk transcatheter aortic valve implantation[J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(10): 957-962.
- 24 Matsuda Y, Nai FL, Giacoppo D, et al. Association between surgical risk and 30-day stroke after transcatheter versus surgical aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(4): E536-E543.
- 25 Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchéhéhé D, et al. Predictors incidence and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(3): e7546.
- 26 Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, et al. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(10): 1004-1015.
- 27 Faroux L, Junquera L, Mohammadi S, et al. Femoral versus nonfemoral subclavian/carotid arterial access route for transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(19): e17460.
- 28 Schmidt T, Leon MB, Mehran R, et al. Debris heterogeneity across different valve types captured by a cerebral protection system during transcatheter aortic valve replacement[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(13): 1262-1273.
- 29 Seeger J, Kapadia SR, Kodali S, et al. Rate of peri-procedural stroke observed with cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement: a patient-level propensity-matched analysis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(17): 1334-1340.
- 30 Megaly M, Sorajja P, Cavalcante JL, et al. Ischemic stroke with cerebral protection system during transcatheter aortic valve replacement[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(18): 2149-2155.
- 31 Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: the CLEAN-TAVI randomized clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 592-601.
- 32 Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, et al. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: results from the DEFLECT III trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(31): 2070-2078.
- 33 Nazif TM, Moses J, Sharma R, et al. Randomized evaluation of tri-guard 3 cerebral embolic protection after transcatheter aortic valve replacement: REFLECT II[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(5): 515-527.
- 34 Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(29): 2771-2781.
- 35 Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, et al. A Highly predictive risk model for pacemaker implantation after TAVR[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(10 Pt A): 1139-1147.
- 36 Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives[J]. *Circulation*, 2017, 136(11): 1049-1069.
- 37 Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of conduction disturbances associated with transcatheter aortic valve replacement; JACC Scientific Expert Panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(8): 1086-1106.
- 38 Malebranche D, Bartkowiak J, Ryffel C, et al. Validation of the 2019 expert consensus algorithm for the management of conduction disturbances after TAVR[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(9): 981-991.
- 39 Liu X, Fan J, Guo Y, et al. Smart watch measured conduction disturbance after transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(18): 1136.
- 40 Rodés-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic burden as determined by ambulatory continuous cardiac monitoring in patients with New-Onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve replacement: the MARE study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(15): 1495-1505.
- 41 Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, et al. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(8): e1047-e1056.
- 42 Tarantini G, Mojoli M, Urena M, et al. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(17): 1285-1293.
- 43 Mentias A, Saad M, Girotra S, et al. Impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes after transcatheter aortic valve replacement[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(21): 2119-2129.
- 44 Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1696-1707.
- 45 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2021: ehab395. doi:10.1093/eurheartj/ehab395. Online ahead of print.
- 46 Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2383-2392.
- 47 De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 130-139.
- 48 Montalescot G. Valve Thrombosis after transcatheter aortic-valve replacement: the atlantis 4d computed tomography substudy [Z]. *ACC, 21 Scientific Sessions*, 2021.
- 49 Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients[J]. *Circulation*, 2018, 138(23): 2597-2607.
- 50 Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(16): 1830-1843.
- 51 Jørgensen TH, Thyregod H, Ihlemann N, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(30): 2912-2919.
- 52 Long YX, Liu ZZ. Incidence and predictors of structural valve deterioration after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020: 4075792.
- 53 Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2187-2198.
- 54 Takagi H, Umemoto T. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 46-51.
- 55 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1609-1620.
- 56 Makkari RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 799-809.
- 57 Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9986): 2477-2484.

经导管主动脉瓣置换术中循环崩溃 单中心经验分析*

方毅 徐凯* 王斌 王耿 梁振洋 李洋 郑凌飞 王艳秋 周微微 荆全民 韩雅玲
中国人民解放军北部战区总医院心内科, 辽宁沈阳 110016

摘要 目的:总结经导管主动脉瓣置换术(TAVR)治疗的主动脉瓣狭窄(AS)患者术中发生循环崩溃可能的原因、危险因素及有效的处理方法。方法:本研究为单中心回顾性研究,选取2016年5月-2021年8月北部战区总医院心内科住院行TAVR术中发生循环崩溃的AS患者。记录患者术中循环崩溃的发生情况、处理方式及随访结果,并逐一分析病例特点。结果:完成TAVR手术200例,术中发生循环崩溃10例(5%),预扩张前(2例,20%)、预扩张后(3例,30%)、瓣膜植入中及植入后(5例,50%)均有发生;其中5例(50%)左室射血分数(LVEF)≤40%,最低达23%;左室舒张末期内径(LVDD)≤42 mm合并室间隔(IVS)≥13 mm共3例(30%);陈旧性心肌梗死2例(20%)。分析发生循环崩溃可能的原因:冠状动脉闭塞2例(20%),自杀左心室2例(20%),预扩后大量反流2例(20%),对瓣膜释放时冠脉缺血无法耐受2例(20%),心功能过差无法耐受麻醉2例(20%);其中转外科开胸1例(10%),心肺复苏(CPR)5例(50%),应用体外循环或体外膜肺氧合(ECMO)3例(30%),快速球囊扩张或植入瓣膜6例(60%),单纯大量血管活性药1例(10%)。住院期间死亡1例(10%);随访1、3及6个月(8例入窗),9例均存活。结论:循环崩溃的发生率并不低,低LVEF、小心室并心肌肥厚、心肌梗死病史可能是术中发生循环崩溃的高危因素;冠脉堵塞、球囊扩张后大量反流、自杀左心室、心功能过差无法耐受麻醉可能是循环崩溃的原因;持续有效的心肺复苏,迅速置入瓣膜及循环辅助装置是使血流动力学恢复的主要措施;出现循环崩溃的患者经积极处理预后较好。

关键词 主动脉瓣狭窄;经导管主动脉瓣置换术;循环崩溃

中图分类号 R542.5⁺2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210603

Circulatory collapse in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center experience
FANG Yi, XU Kai*, WANG Bin, WANG Geng, LIANG Zhen-yang, LI Yang, ZHENG Ling-fei, WANG Yan-qiu, ZHOU Wei-wei, JING Quan-min, HAN Ya-ling. Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: XU Kai, Email: xukai2001@sina.com

Abstract Objective: To summarize the possible causes, risk factors and effective management of circulatory collapse in patients with aortic stenosis (AS) treated by transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Methods: This study was a single center retrospective study. From May 2016 to August 2021, As patients with circulatory collapse during TAVR operation hospitalized in the Department of Cardiology of the General Hospital of Northern Theater Command were selected. The occurrence, treatment and follow-up results of intraoperative circulatory collapse were recorded, and the characteristics of cases were analyzed. Results: A total of 200 cases of TAVR were completed, and 10 cases (5%) had circulatory collapse during operation, which occurred before predilation (2 cases, 20%), after predilation (3 cases, 30%), during and after valve implantation (5 cases, 50%); among them, 5 cases (50%) had left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40%, and the lowest was 23%; there were 3 patients (30%) with left ventricular end diastolic diameter ≤42 mm and ventricular septum ≥13 mm; old myocardial infarction occurred in 2 cases (20%). The possible causes of circulatory collapse were analyzed: coronary artery occlusion in 2 cases (20%), suicidal left ventricle in 2 cases (20%), massive regurgitation after predilation in 2 cases (20%), coronary ischemia during valve release in 2 cases (20%), and poor cardiac function in 2 cases (20%); among them, 1 case (10%) was converted to surgical thoracotomy, 5 cases (50%) were given CPR, 3 cases (30%) were treated with cardiopulmonary bypass or ECMO, 6 cases (60%) were treated with rapid balloon dilatation or valve implantation, and 1 case (10%) was treated with a large amount of vasoactive drugs. During hospitalization, 1 case (10%) died; after follow-up, 9 cases survived at 1st month, 3rd month and 6th month (8 cases entering the time window).

*基金项目:辽宁省自然科学基金资助计划(No:2020-MS-040)

*通信作者:徐凯,E-mail:xukai2001@sina.com,辽宁省沈阳市沈河区文化路83号

Conclusion: The incidence of circulatory collapse is not low. Low LVEF, small left ventricle with hypertrophy and history of myocardial infarction are the possible high risk factors of circulatory collapse during operation. Coronary artery occlusion, massive regurgitation after balloon dilatation, suicidal left ventricle, poor cardiac function and intolerable anesthesia are the possible causes of circulatory collapse. Continuous and effective cardiopulmonary resuscitation, rapid implantation of valves and circulation auxiliary devices are the main measures to restore hemodynamics. The prognosis of patients with circulatory collapse is better after active treatment.

Key words Aortic valve stenosis; Transcatheter aortic valve replacement; Circulatory collapse

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS) 目前已是临床常见的心脏瓣膜疾病, 重度 AS 严重威胁患者生命^[1]。经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR) 近十余年得到迅速发展, 适应证已从有外科手术禁忌或高危 AS 患者拓展至中低危 AS 患者^[2,3]。TAVR 围术期并发症也越来越受到关注。循环崩溃是其中最危险的一种情况, 不同原因处理方式不同, 结局也不同。本文对 TAVR 术中循环崩溃患者特点及其处理和随访情况进行回顾性分析。

资料与方法

一般资料 本研究为单中心回顾性研究。收集 2016 年 5 月-2021 年 8 月解放军北部战区总医院住院诊治并行 TAVR 治疗的重度 AS 患者的临床资料。所有患者入院后完善胸主动脉、股髂动脉及锁骨下动脉和冠状动脉 CT 血管成像(CTA) 检查, 全面评估主动脉根部解剖、手术路径及冠状动脉病变情况; 完善经胸超声心动图, 测量瓣口面积、跨瓣压差、血流速度、心腔大小、左心室射血分数(LVEF), 经心脏团队会诊综合评估符合 TAVR 手术指征、无禁忌证。本研究严格遵守赫尔辛基宣言的伦理原则。

临床资料收集 通过查阅电子病历方式, 收集并记录所有入选患者的性别、年龄、既往史及共病(高血压、糖尿病、房颤、陈旧性心肌梗死、陈旧性脑梗死)等, 术前常规实验室检查(如 NT-proBNP) 及超声心动图、主动脉根部及外周入路 CTA 等检查结果, TAVR 手术相关资料。循环崩溃定义: 循环系统在很短时间内发生衰竭, 不能满足机体供血、供氧的需求, 包括心源性或血管源性。心源性循环崩溃的患者, 心脏在某种诱因下瞬间衰竭至停搏, 临床表现为极短期内(数分钟甚至数秒内) 血压迅速下降、心率逐渐降低变成电机械分离或心脏停搏。手术成功定义为于主动脉合适的解剖位置置入人工主动脉瓣, 恢复瓣膜功能, 术中及术后即刻未发生死亡。

统计学分析 采用 SPSS 22. 0 统计学软件。符

合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料采用例(%) 表示。

结 果

发生循环崩溃患者的基线资料 200 例患者中, 发生循环崩溃的患者 10 例, 发生率 5%, 见表 1。

表 1 行 TAVR 术中循环崩溃患者的基线资料(n=10)

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.25 $\pm$ 7.17
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	167.88 $\pm$ 8.87
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	67.56 $\pm$ 12.15
男性[例(%)]	7 (70)
高血压[例(%)]	4 (40)
糖尿病[例(%)]	6 (60)
冠心病[例(%)]	5 (50)
术前心肌梗死史[例(%)]	2 (20)
PCI 史[例(%)]	3 (30)
房颤[例(%)]	3 (30)
卒中史[例(%)]	3 (30)
慢性肾功能不全[例(%)]	1 (10)
2 周内的 NYHA 分级[例(%)]	
Ⅳ级	6 (60)
Ⅲ级	4 (40)
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	130.52 $\pm$ 15.88
肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	91.61 $\pm$ 23.08
NT-proBNP (pg/L, $\bar{x} \pm s$)	6186.67 $\pm$ 3804.5
主动脉峰值流速(m/s, $\bar{x} \pm s$)	4.58 $\pm$ 0.31
主动脉平均压差(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	49.00 $\pm$ 6.96
主动脉瓣口面积(cm ² , $\bar{x} \pm s$)	0.46 $\pm$ 0.09
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	46.8 $\pm$ 15.19
LVDD(mm, $\bar{x} \pm s$)	54.75 $\pm$ 13.55
室间隔(mm, $\bar{x} \pm s$)	13
IVS(mm, $\bar{x} \pm s$)	77.86 $\pm$ 5.8
二叶式主动脉瓣[例(%)]	5(50)
三叶式主动脉瓣[例(%)]	5(50)
主动脉瓣钙化[例(%)]	
重度	3(30)
中度	3(30)
轻度	4(40)

注:PCI:经皮冠状动脉介入术;LVDD:左室舒张末期内径; IVS:室间隔

发生循环崩溃患者手术资料 10 例患者发生循环崩溃,其中 4 例因发生循环崩溃后由监测下麻醉转为全身麻醉,其余 6 例均始终采用监测下麻醉,均以股动脉为主入路,瓣膜植入均成功,均使用不可回收瓣膜,均为自展膜,均行预扩张,行瓣中瓣植入 1 例,见表 2。

表 2 循环崩溃患者 TAVR 术中相关资料(n=10)

项目	数值
主入路股动脉[例(%)]	10(100)
全身麻醉[例(%)]	4(40)
监测下麻醉[例(%)]	6(60)
预扩张[例(%)]	10(100)
球囊大小(mm, $\bar{x}\pm s$)	21.2 $\pm$ 1.72
不可回收瓣膜[例(%)]	10(100)
自展瓣膜[例(%)]	10(100)
瓣膜直径(mm)[例(%)]	
24	1(10)
26	8(80)
27	1(10)
瓣中瓣植入[例(%)]	1(10)

发生循环崩溃的可能原因及处理措施 循环崩溃在预扩张前(2 例,20%)、预扩张后(3 例,30%)、瓣膜植入中及植入后(5 例,50%)均有发生;可能的原因有冠状动脉闭塞 2 例(20%),自杀左心室 2 例(20%),预扩后大量反流 2 例(20%),对瓣膜释放时冠脉缺血无法耐受 2 例(20%),心功能过差无法耐受麻醉 2 例(20%)。分析可能的危险因素:低 LVEF,5 例(50%) LVEF $\leq$ 40%,最低达 23%;小心腔合并心肌肥厚,LVDD $\leq$ 42 mm 合并 IVS $\geq$ 13 mm 共 3 例(30%);陈旧心肌梗死 2 例(20%)。处理措施为快速球囊扩张或植入瓣膜 6 例(60%),心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR) 5 例(50%),应用体外循环或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO) 3 例(30%),呼吸机辅助 3 例(30%),成功开通冠状动脉 1 例(10%),转外科开胸行冠状动脉旁路移植术 1 例(10%),单纯大量血管活性药 1 例(10%)。

循环崩溃患者的随访情况 出院前患者心脏超声的主动脉峰值流速、平均压差及主动脉瓣瓣口面积均有明显改善,但 LVEF 与术前相当,出院后至术后 12 个月随访 LVEF 明显好转。围术期发生冠状动脉闭塞 2 例,其中 1 例转外科开胸行旁路移植术,次日因心力衰竭死亡。另 1 例接受介入治疗,成功开通闭塞冠状动脉。因新发高度房室传导阻滞置入永久起搏器 1 例,因下肢动脉栓塞出现右足趾干性

坏疽 1 例。经随访 1、3 及 6 个月(8 例入窗),9 例均存活,且无其他事件发生,见表 3。

表 3 行 TAVR 术中循环崩溃患者的院内事件及随访情况(n=10)

项目	数值
出院前心脏超声	
主动脉峰值流速(m/s, $\bar{x}\pm s$)	2.50 $\pm$ 0.51
主动脉平均压差(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	13.43 $\pm$ 5.9
主动脉瓣口面积(cm ² , $\bar{x}\pm s$)	1.79 $\pm$ 0.41
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	46.67 $\pm$ 11.70
住院期间事件[例(%)]	
死亡	1(10.0)
术后植入永久起搏器	1(10.0)
下肢动脉栓塞一侧足趾坏疽	1(10.0)
术后 1 个月存活[例(%)]	9(90.0)
术后 3 个月存活[例(%)]	9(90.0)
术后 6 个月存活(共 8 例入窗)[例(%)]	7(87.5)
术后 1~12 个月 LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	58.11 $\pm$ 8.09

讨 论

随着 TAVR 技术的成熟和器械的不断改进,应用于中低危患者,整体并发症发生率有下降趋势,但接受 TAVR 手术的患者部分病情较危重,术中易出现不良事件。其中,循环崩溃是非常危急的事件。其机制可能是重症心脏病患者心脏功能非常脆弱,其储备心肌能量有限,在突然受到过大负荷后,潜在能量迅速耗竭,心脏自身产生的能量不能满足其需求,逐渐衰竭。同时动脉血压降低,冠状动脉供血减少,心脏衰竭进入恶性循环,直至心脏停搏。心源性循环崩溃在 TAVR 术中并不少见,严重 AS 患者的心肌储备有限,特别是存在左室功能障碍、肥厚或冠心病的情况下,因此任何原因的低血压都可迅速导致休克^[4,5]。本研究观察到,10 例患者中,其中 5 例患者 LVEF $\leq$ 40%,最低达 23%;小心腔合并心肌肥厚,LVDD $\leq$ 42 mm 同时 IVS $\geq$ 13 mm,共 3 例;陈旧性心肌梗死 2 例。是否与循环崩溃相关,需要进一步行大型研究来确认。

循环崩溃是引起患者术中发生死亡的主要原因,一旦出现,常需要术者在短时间内及时识别、处理。最常见引起循环崩溃的原因为血管入路损伤、瓣环破裂、主动脉夹层及破裂、心包填塞、冠状动脉阻塞和急性主动脉瓣关闭不全,其他原因包括急性二尖瓣关闭不全、传导阻滞、卒中、自杀左心室等^[6]。本研究中循环崩溃原因包括冠脉堵塞、对瓣膜释放时冠脉缺血无法耐受、预扩后大量反流、自杀左心室、心功能过差不能耐受麻醉,未出现血管入路损伤、瓣环破裂、主动脉夹层及破裂、心包填塞等

原因。故本研究发生的循环崩溃更多因为患者自身心脏条件,而非操作相关。对于病情危重,有发生循环崩溃风险的患者,建议从以下几方面预防^[7]:①使用较小球囊(16~20 mm)进行预扩张,可以避免主动脉瓣反流明显增加;②缩短堵住瓣口时间,必要时回撤导管及输送系统,短暂停止后再继续手术;③预先解决冠状动脉狭窄的问题;④球囊或输送系统跨瓣前血压不宜太低。同时在 TAVR 术前,提前建立体外循环,或植入循环辅助装置(主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合、左心辅助装置等),具有一定的治疗作用^[6,8]。Alkhalil 等^[9]发现 TAVR 术中应用器械心脏支持(包括主动脉球囊反搏、ECMO、左心室辅助装置)的患者预后更差,其中 1/4 的患者在住院期间死亡,原因在于应用器械心脏支持的 TAVR 患者本身病情更重且术中出现严重并发症。本研究有 3 例患者术中应用了体外膜肺氧合或体外循环,其中 1 例死亡,本研究患者均为补救性应用,预防性应用可能会进一步减少术中循环崩溃的发生及降低死亡率。

我院心内科自 2016 年开展 TAVR 以来术中发生循环崩溃 10 例,除 1 例死亡,其他均抢救成功。总结 TAVR 术中出现循环崩溃的处理策略如下:①及时进行持续有效的 CPR,包括胸外按压、机械通气、积极给予血管活性药等;②室颤患者若除颤效果差,建议在持续 CPR 下,尽快行球囊扩张及释放瓣膜;③AS 患者进行胸外按压时,血流流出左心室困难,有时胸外按压效果差。循环辅助装置应保证时刻为备用状态,迅速建立体外循环或 ECMO。应注意,高效胸外按压是赢得手术时间,为完成球囊扩张或释放瓣膜后恢复心脏功能创造可能性,同时球囊扩张或瓣膜释放时,速度要快,操作要准确,这对术者有较高的要求。潘文志等^[7]建议在尽量避免胸外按压中断原则下,进行球囊扩张或瓣膜释放的关键步骤时,可以暂停胸外按压(10~20 s),确保术者准确进行操作。球囊扩张或瓣膜释放后,仍应继续胸外按压,有时需要持续数十分钟,直至患者心脏复跳。

在 TAVR 术中出现循环崩溃时,手术团队应及时寻找原因并及时处理^[10,11]。应尽量避免起搏时间过长,反复球囊扩张导致瓣环破裂,超硬导丝引起左心室穿孔等;出现低血压状态应及时行主动脉根部造影和超声检查,评估支架瓣膜功能、位置、反流情况,左右冠状动脉是否显影、室壁运动情况,是否有主动脉夹层及破裂、瓣环撕裂、二尖瓣损伤、心脏

压塞和心脏破裂,观察有无房室传导阻滞,并及时进行处理。同时要重视血管入路损伤、腹膜后血肿等情况。

冠状动脉阻塞属于 TAVR 术后严重并发症,发生率<1%,但猝死率较高^[12]。本研究中有 2 例冠状动脉阻塞病例,其中 1 例发生急性心肌梗死,术后紧急转外科行体外循环下冠状动脉旁路移植术,次日因心力衰竭死亡;另 1 例在 ECMO 和呼吸机辅助下,经介入治疗顺利出院。TAVR 术后发生冠状动脉阻塞后果严重,术前 CTA 提示冠状动脉阻塞高风险的患者,应采取积极保护策略,如提前置入冠状动脉导丝或在导丝上预先安装冠状动脉球囊或支架^[13]、应用可回收和重新定位的心脏瓣膜系统,可减少由于冠状动脉阻塞而导致循环崩溃的发生。

本研究经随访发现,发生循环崩溃的患者如经积极处理短时间血流动力学恢复,预后良好。但住院期间 LVEF 未见明显恢复可能与发生循环崩溃造成心肌顿抑有关,之后的随访发现心功能明显好转,提示心肌功能恢复需要较长时间。

本研究为单中心经验探讨,病例数较少,如为多中心分析可能会提供更多的信息、更客观的结果和不同的处理策略,为循环崩溃提出更全面的见解。

降低手术并发症是提高 TAVR 手术成功率的关键,这要求手术团队术前对患者进行仔细、全面的评估,充分掌握循环崩溃的常见原因、治疗措施,建立应急预案,对循环崩溃高危患者预先置入循环辅助装置,术中细致操作,出现循环崩溃时,手术团队的判断要及时准确,进行高效 CPR 的同时,把握时机协调一致快速释放瓣膜至关重要,可能是 AS 患者出现循环崩溃后最有效的治疗手段。

参考文献

- 1 Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter aortic valve replacement: comprehensive review and present status[J]. Tex Heart Inst J, 2017, 44(1): 29-38.
- 2 Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18): 1695-1705.
- 3 Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18): 1706-1715.
- 4 Jensen PB, Andersen C, Nissen H. Transcatheter aortic valve implantation in a patient with circulatory collapse using the LUCAS chest compression system[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 81(6): 1084-1086.

外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9 可预测慢性心力衰竭发生肺部感染

方圆¹ 许欣婷² 张瑶² 刘玲莉¹ 吴朔¹ 陈丽展^{2*}

¹空军军医大学第一附属医院呼吸内科,陕西西安 710000

²西安国际医学中心医院胸科医院呼吸内科,陕西西安 710000

摘要 目的:探讨外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平在慢性心力衰竭合并肺部感染患者中的变化情况。方法:选择 2017 年 1 月-2019 年 6 月空军军医大学第一附属医院治疗的慢性心力衰竭患者 360 例,根据检查结果分为感染组(156 例)和未感染组(204 例),比较 2 组实验室检查指标;多因素 logistic 回归分析慢性心力衰竭患者合并肺部感染的危险因素;Spearman 相关性分析左心室射血分数值(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、N 末端脑钠肽(NT-proBNP)与 T 淋巴细胞亚群、MMP-9 间的相关性;通过受试者工作特征(ROC)曲线探讨 T 淋巴细胞亚群及 MMP-9 对评估慢性心力衰竭患者发生肺部感染的最佳临界值。结果:感染组白细胞计数、LVEDD、NT-proBNP、MMP-9 水平和 CD8⁺ T 淋巴细胞比例高于未感染组,而 LVEF、CD4⁺ T 淋巴细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著低于未感染组(P 均 < 0.05)。LVEF $< 46.00\%$ 、LVEDD ≥ 53.50 mm、NT-proBNP ≥ 580.00 pg/mL、MMP-9 ≥ 155.00 μ g/L、CD4⁺ T 淋巴细胞 $< 28.00\%$ 、CD8⁺ T 淋巴细胞 $\geq 21.00\%$ 和 CD4⁺/CD8⁺ < 1.35 为慢性心力衰竭患者合并肺部感染的独立危险因素(P 均 < 0.05)。患者 CD4⁺ T 淋巴细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值与 LVEF 呈正相关;与 LVEDD 和 NT-proBNP 水平呈负相关(P 均 < 0.05),MMP-9 水平和 CD8⁺ T 淋巴细胞与 LVEF 呈负相关;与 LVEDD 和 NT-proBNP 水平呈正相关($P < 0.05$)。MMP-9、CD4⁺/CD8⁺ 比值预测慢性心力衰竭患者发生肺部感染的最佳临界值分别为 161.27 μ g/L、1.41。结论:合并肺部感染的慢性心力衰竭患者免疫功能下降,MMP-9 水平升高,T 淋巴细胞亚群和 MMP-9 的水平变化能在一定程度上反映心功能状态和疾病严重程度,并可用作预测肺部感染发生的辅助指标。

关键词 T 淋巴细胞亚群;基质金属蛋白酶-9;慢性心力衰竭;肺部感染

中图分类号 R541.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210604

Predictive value of peripheral blood T lymphocyte subsets and matrix metalloproteinase-9 in pulmonary infection in chronic heart failure FANG Yuan¹, XU Xin-ting², ZHANG Yao², LIU Ling-li¹, WU Shuo¹, CHEN Li-zhan².

¹Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China; ²Department of Respiratory Medicine, Thoracic Hospital, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an Shaanxi 710000, China

Corresponding author: CHEN Li-zhan, E-mail: sua0m4@163.com

Abstract Objective: To investigate the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with chronic heart failure complicated with pulmonary infection. Methods: A total of 360 patients with chronic heart failure treated in The First Affiliated Hospital of Air Force Military from January 2017 to June 2019 were selected. According to the examination results, the patients were divided into infection group (156 cases) and non-infection group (204 cases), and the laboratory examination indexes of the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of pulmonary infection in patients with chronic heart failure. Spearman correlation analysis was conducted to analyze the correlation between left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), T lymphocyte subpopulation and MMP-9. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the optimal thresholds of T lymphocyte subsets and MMP-9 for pulmonary infection in patients with chronic heart failure. Results: The white blood cell (WBC) count, LVEDD, NT-proBNP, MMP-9 and CD8⁺ T lymphocyte ratio in infection group were increased, while LVEF, CD4⁺

* 通信作者:陈丽展,E-mail:sua0m4@163.com,陕西省西安市高新区西太路 777 号

T lymphocyte ratio and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly decreased as compared with those in non-infection group ($P < 0.05$). LVEF $< 46.00\%$, LVEDD ≥ 53.50 mm, NT-proBNP ≥ 580.00 pg/mL, MMP-9 ≥ 155.00 μ g/L, $CD4^+$ T lymphocytes $< 28.00\%$, $CD8^+$ T lymphocytes $\geq 21.00\%$ and $CD4^+/CD8^+ < 1.35$ were independent risk factors for pulmonary infection in patients with chronic heart failure ($P < 0.05$). The proportion of $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio were positively correlated with LVEF and negatively correlated with LVEDD and NT-proBNP ($P < 0.05$). MMP-9 and $CD8^+$ T lymphocyte were negatively correlated with LVEF and positively correlated with LVEDD and NT-proBNP ($P < 0.05$). The optimal critical values of MMP-9 and $CD4^+/CD8^+$ ratio for predicting pulmonary infection in patients with chronic heart failure were 161.27 μ g/L and 1.41, respectively. Conclusion: In patients with chronic heart failure complicated with pulmonary infection, the immune function decreased and the level of MMP-9 increased. The changes of T lymphocyte subsets and MMP-9 levels can reflect the cardiac function status and disease severity to a certain extent, and can be used as an auxiliary indicator to predict the occurrence of pulmonary infection.

Key words T lymphocyte subsets; Matrix metalloproteinase-9; Chronic heart failure; Lung infection

慢性心力衰竭为各种心脏疾病进展的晚期或终末阶段,易合并肺部感染,加重慢性心力衰竭^[1]。有研究认为这是患者机体免疫功能下降,无法有效防御各种致病因子的侵袭而导致^[2,3]。T淋巴细胞是体内重要的免疫细胞^[4],其异常改变与心力衰竭患者的严重程度存在一定的相关性^[5]。此外,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)参与心室重塑过程,是心力衰竭疾病进展的病理基础,在心血管疾病的预后预测方面具有重要的价值^[6]。本研究探讨外周血T淋巴细胞亚群和MMP-9在慢性心力衰竭合并肺部感染的进展中是否存在变化。

资料与方法

一般资料 选择2017年1月-2019年6月空军军医大学第一附属医院治疗的慢性心力衰竭患者360例(男205,女155),年龄43~76岁,平均 (58.4 ± 7.3) 岁,体重指数(body mass index, BMI) (23.0 ± 1.4) kg/ m^2 。所纳入病例均经实验室检查、胸部CT或者X线片检查确诊是否合并肺部感染,并根据检查结果分为感染组(156例)和未感染组(204例)。

纳入标准:①根据《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]确诊为慢性心力衰竭;②纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 $\geq$ II级^[8];③无其它感染性疾病;④近期未采取抗炎及免疫抑制剂药物治疗。排除标准:①3个月内发生心源性呼吸困难、肺栓塞或急性心肌梗死;②伴有慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病及出血性疾病;③伴有肝、肾等重要脏器功能衰竭。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 所有患者入组后详细记录年龄、性别、病

程、吸烟史、糖尿病史、高血压史、冠心病史及扩张型心肌病史等,根据患者症状判断NYHA心功能分级。入院后第2天清晨测量患者空腹体重(kg)、身高(m),并计算BMI。采集7 mL空腹静脉血,室温静置10 min后,以2 000转/min离心20 min收集上清,置于 -20°C 冰箱待用。全自动生化分析仪检测(美思康MC6600)白细胞计数、血红蛋白、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL);酶联免疫法检测高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、MMP-9水平(试剂盒均购自上海酶联生物);化学免疫发光法测定血清N末端脑钠肽(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平;HPSonos 5500心脏彩超仪系统检查患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)等。制备血细胞单细胞悬液,采用BD FAC-S Calibur流式细胞仪检测 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T淋巴细胞亚群比例(PE-CD8和FITC-CD4单克隆抗体购自abcam公司),并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

统计学分析 采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分数(%)或频数表示,采用 χ^2 检验,采用多因素logistic回归分析进行多因素分析,采用Spearman相关性分析对指标间的相关性进行分析,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析相关指标对慢性心力衰竭患者发生肺部感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线资料 比较 2 组患者基线资料,患者年龄、性别、BMI、病程、心功能分级、吸烟史、糖尿病史、高血压史、冠心病史及扩张型心肌病史比例比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

实验室检查指标 感染组白细胞计数、MMP-9、LVEDD 和 $CD8^{+}T$ 淋巴细胞比例高于未感染组,而感染组 LVEF、 $CD4^{+}T$ 淋巴细胞比例和 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值显著低于未感染组(P 均 <0.05),见表 2。

慢性心力衰竭患者合并肺部感染的多因素 Logistic 回归分析 以慢性心力衰竭患者发生肺部感染作为因变量,将上述 2 组患者比较差异有统计学意义的因素作为自变量纳入多因素 logistic 回归分析模型,LVEF $<46.00\%$ 、LVEDD $\geq 53.50\text{ mm}$ 、NT-

proBNP $\geq 580.00\text{ pg/mL}$ 、MMP-9 $\geq 155.00\text{ }\mu\text{g/L}$ 、 $CD4^{+}T$ 淋巴细胞 $<28.00\%$ 、 $CD8^{+}T$ 淋巴细胞 $\geq 21.00\%$ 和 $CD4^{+}/CD8^{+} <1.35$ 为慢性心力衰竭患者合并肺部感染的独立危险因素(P 均 <0.05),见表 3,其他因素未能进入 logistic 回归模型中。

感染组患者心功能与 T 淋巴细胞亚群及 MMP-9 水平的相关性 本研究发现,慢性心力衰竭患者合并肺部感染 MMP-9、 $CD8^{+}T$ 淋巴细胞比例与 LVEF 呈显著负相关,与 LVEDD 和 NT-proBNP 呈显著正相关(P 均 <0.05); $CD4^{+}T$ 淋巴细胞比例及 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值与 LVEF 呈显著正相关,与 LVEDD 和 NT-proBNP 呈显著负相关(P 均 <0.05),见表 4。

T 淋巴细胞亚群与 MMP-9 对慢性心力衰竭患者发生肺部感染的诊断价值 进一步通过 ROC 曲线分析 T 淋巴细胞亚群与 MMP-9 对慢性心力衰竭

表 1 2 组患者基线资料比较

指标	感染组($n=156$)	未感染组($n=204$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59.23 $\pm$ 8.34	58.02 $\pm$ 7.35	1.460	0.145
男性[例(%)]	97(62.18)	108(52.94)	3.077	0.079
BMI(kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	23.27 $\pm$ 2.32	22.89 $\pm$ 2.16	1.602	0.110
病程(年, $\bar{x}\pm s$)	2.76 $\pm$ 0.64	2.67 $\pm$ 0.72	1.233	0.219
心功能分级(例)				
Ⅱ级	42	74	3.622	0.163
Ⅲ级	69	81	3.622	0.163
Ⅳ级	45	49	3.622	0.163
吸烟史[例(%)]	72(46.15)	86(42.16)	0.573	0.449
糖尿病史[例(%)]	53(33.97)	68(33.33)	0.016	0.898
高血压史[例(%)]	59(37.82)	72(35.29)	0.244	0.622
冠心病史[例(%)]	57(36.54)	63(30.88)	1.273	0.259
扩张型心肌病史[例(%)]	48(30.77)	52(25.49)	1.228	0.268

表 2 2 组患者实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	感染组($n=156$)	未感染组($n=204$)	t/χ^2 值	P 值
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	10.08 $\pm$ 2.13	9.57 $\pm$ 1.56	2.622	0.009
血红蛋白(g/L)	202.51 $\pm$ 12.68	204.04 $\pm$ 13.27	1.105	0.270
TC(mmol/L)	4.16 $\pm$ 1.03	4.18 $\pm$ 1.05	0.181	0.857
TG(mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.72	1.41 $\pm$ 0.75	0.255	0.799
LDL(mmol/L)	2.51 $\pm$ 0.73	2.54 $\pm$ 0.85	0.352	0.725
HDL(mmol/L)	1.16 $\pm$ 0.48	1.12 $\pm$ 0.42	0.841	0.401
LVEF(%)	44.23 $\pm$ 3.56	47.19 $\pm$ 3.83	7.490	0.000
LVEDD(mm)	54.82 $\pm$ 5.43	52.16 $\pm$ 5.02	4.808	0.000
hs-CRP(mg/L)	95.61 $\pm$ 11.23	93.92 $\pm$ 9.34	1.558	0.120
NT-proBNP(pg/mL)	659.59 $\pm$ 94.16	533.06 $\pm$ 91.42	12.845	0.000
MMP-9($\mu\text{g/L}$)	168.27 $\pm$ 32.57	125.34 $\pm$ 31.26	12.679	0.000
$CD4^{+}T$ 淋巴细胞(%)	26.56 $\pm$ 3.86	29.28 $\pm$ 3.95	6.538	0.000
$CD8^{+}T$ 淋巴细胞(%)	22.61 $\pm$ 2.73	20.35 $\pm$ 2.62	7.964	0.000
$CD4^{+}/CD8^{+}$	1.29 $\pm$ 0.12	1.46 $\pm$ 0.13	12.709	0.000

表 3 慢性心力衰竭患者合并肺部感染的多因素 logistic 回归分析

变量	回归系数(β)	回归系数标准误(SE)	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
LVEF	-1.391	0.241	5.405	0.021	6.221(4.635~7.548)
LVEDD	1.205	0.346	3.754	0.035	3.582(2.235~5.634)
NT-proBNP	1.934	0.482	9.623	0.000	8.917(6.344~9.213)
MMP-9	1.905	0.410	9.308	0.000	8.631(6.507~8.990)
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-1.272	0.257	4.214	0.029	3.165(2.251~5.337)
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	1.402	0.443	5.927	0.018	6.377(4.368~7.604)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-1.918	0.356	9.536	0.000	8.726(6.422~9.079)

注:自变量赋值:LVEF: <46.00% = 1, ≥46.00% = 0;LVEDD: <55.50 mm = 1, ≥55.50 mm = 0;NT-proBNP: <580.00 pg/mL = 1, ≥580.00 pg/mL = 0;MMP-9 <155.00 μg/L = 1, ≥155.00 μg/L = 0;CD4⁺T 淋巴细胞: <28.00% = 1, ≥28.00% = 0;CD8⁺T 淋巴细胞: <21.00% = 1, ≥21.00% = 0;CD4⁺/CD8⁺: <1.35 = 1, ≥1.35 = 0

表 4 感染组患者心功能与 T 淋巴细胞亚群及 MMP-9 水平的相关性

指标	LVEF(%)		LVEDD(mm)		NT-proBNP (pg/mL)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MMP-9(μg/L)	-0.658	0.000	0.503	0.002	0.676	0.000
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	0.813	0.004	-0.805	0.030	-0.809	0.017
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	-0.721	0.001	0.718	0.014	0.754	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.508	0.000	-0.594	0.008	-0.526	0.000

患者发生肺部感染的预测价值,MMP-9、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 预测慢性心力衰竭患者发生肺部感染的最佳临界值分别为 161.27μg/L、27.81%、20.96%、1.41,具有较高的诊断价值,见图 1、表 5。

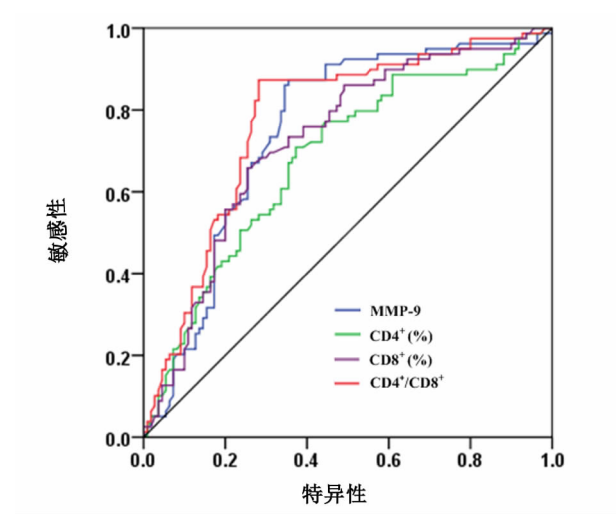


图 1 T 淋巴细胞亚群与 MMP-9 对慢性心力衰竭患者发生肺部感染的诊断价值

讨论

T 淋巴细胞包括 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞两个主要亚群,其中 CD4⁺T 细胞主要为辅助性 T 淋巴细胞,能够促进免疫反应的发生^[9]。CD4⁺T 细胞比例下降提示细胞免疫功能下降,研究表明这可能与心力

衰竭患者的左心室容量负荷增加、心肌收缩功能失调等有关^[10]。CD8⁺T 细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞,具有抑制 T 淋巴细胞增殖的作用,主要通过细胞凋亡、细胞裂解等机制特异性识别并杀死靶细胞,从而参与 T 淋巴细胞免疫应答^[11]。研究表明 CD8⁺T 细胞可在心肌梗死后被激活,在体外杀伤正常心肌细胞;此外,活化的 CD8⁺T 细胞可分泌促炎因子并通过细胞毒效应促进心肌细胞的凋亡、损伤和重构,进而参与心力衰竭的发病^[12]。

通常情况下 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞亚群在体内保持动态平衡,共同维持免疫系统的稳态。病理状态下可能使二者比例失衡,导致机体免疫功能紊乱,因此 CD4⁺/CD8⁺ 比值平衡是维持机体免疫平衡的关键。CD4⁺/CD8⁺ 正常比值为 1.5~2.0,该比值下降提示细胞免疫功能受损^[4]。研究发现慢性心力衰竭患者的 CD4⁺T 细胞比例随心功能减退显著下降,而 CD8⁺随之增加,导致 CD4⁺/CD8⁺ 比值失衡,进而促进了慢性心力衰竭的发生发展^[5]。本研究发现发生肺部感染的慢性心力衰竭患者较无肺部感染的患者 CD4⁺T 淋巴细胞比例降低,而 CD8⁺T 淋巴细胞比例升高,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,提示合并肺部感染后患者免疫功能进一步下降。

MMP-9 是降解细胞外基质的重要酶类之一,其表达升高可降解正常的胶原蛋白,破坏心脏纤维胶原网络,诱发心肌重构,加重心力衰竭^[6]。有研究表明炎症因子如 TNF-α 和 IL-1 水平升高可以促进

表 5 T 淋巴细胞亚群与 MMP-9 对慢性心力衰竭合并肺部感染的诊断价值

诊断指标	ROC 曲线 下面积	最佳 临界值	P 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
MMP-9	0.823	161.27	<0.001	83.43	79.50	76.46	84.20
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	0.648	27.81	<0.001	75.24	70.37	77.13	72.29
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	0.702	20.96	<0.001	80.57	73.41	74.35	79.83
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.845	1.41	<0.001	89.13	84.22	87.36	82.25

MMP-9 的转录,增强 MMP-9 的活性,因而推测 MMP-9 的变化有可能继发于 T 淋巴细胞亚群的分布异常^[13]。本研究发现感染组患者 MMP-9 水平高于未感染组患者,因此提示 T 淋巴细胞亚群和 MMP-9 在慢性心力衰竭合并肺部感染的发生发展中可能发挥一定的作用。

LVEDD、LVEF 均是反映患者心功能状态的指标,LVEDD 值越高、LVEF 值越低,左心室收缩功能越差,患者心力衰竭越严重^[14]。NT-proBNP 水平升高程度与心力衰竭患者病情严重程度密切相关^[15]。本研究结果显示感染组中 LVEF 显著低于未感染组,LVEDD 和 NT-proBNP 显著高于未感染组。MMP-9、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺比值均能够较好地预测慢性心力衰竭患者发生肺部感染的可能性。

参 考 文 献

1 Aimo A,Januzzi JL Jr,Vergaro G,et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure[J]. Circulation,2018,137(3):286-297.

2 Cai L,Gu J,Zheng J,et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3,randomized,placebo-controlled,double-blind study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31(1):89-95.

3 张正楠,赵继先,张焕鑫,等. 门冬氨酸钾镁联合卡维地洛治疗冠心病慢性心力衰竭并发室性心律失常的临床观察[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(5):387-389.

4 黄青. 重症肺部感染患者外周血调节性 T 淋巴细胞、白介素 10 水平与甲泼尼龙疗效的关系[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(1):48-49,68.

5 Morogarcía MA,Lópeziglesias F,Marcosfernández R. More intensive CMV-infection in chronic heart failure patients contributes to higher T-lymphocyte differentiation degree[J]. Clin Immunol,2018,192:20-29.

6 Zhao T,Chen H,Xu F,et al. Liraglutide alleviates cardiac fibrosis through inhibiting P4hα-1 expression in STZ-induced diabetic cardiomyopathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin,2019,51(3):293-300.

7 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35:1076-1095.

8 Caraballo C,Desai NR,Mulder H,et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification[J]. J Am Heart Assoc,2019,8(23):e014240.

9 Takuya Mishima,Shotaro Fukaya,Shoko Toda,et al. Rapid G0/1 transition and cell cycle progression in CD8(+) T cells compared to CD4(+) T cells following in vitro stimulation[J]. Microbiol Immunol,2017,61(5):168-175.

10 van Duijn J,Kritikou E,Benne N,et al. CD8⁺T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4⁺T-cell responses[J]. Cardiovasc Res,2019,115(4):729-738.

11 Vassena L,Giuliani E,Buonomini AR,et al. L-Selectin (Cd62L) Is Downregulated On CD4⁺ And CD8⁺T Lymphocytes Of Hiv-1-Infected Individuals Naïve For Art[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2016,72(5):492-497.

12 Wang A,Zhang H,Zhang L,et al. An increase in the ratio of peripheral blood CD4⁺/CD8⁺T lymphocytes and the levels of connexin 40 and inflammatory factors in spontaneously hypertensive rats[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi,2016,32(2):145-148.

13 Kurisaka C,Oku T,Itoh S,et al. Role of sialic acid-containing glycans of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the interaction between MMP-9 and staphylococcal superantigen-like protein 5[J]. Microbiol Immunol,2018,62(3):168-175.

14 Sze E,Samad Z,Dunning A,et al. Impaired Recovery of Left Ventricular Function in Patients With Cardiomyopathy and Left Bundle Branch Block[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(3):306-317.

15 Parovic M,Okwose NC,Bailey K,et al. NT-proBNP is a weak indicator of cardiac function and haemodynamic response to exercise in chronic heart failure[J]. ESC Heart Fail,2019,6(2):449-454.

(2020-05-07 收稿 2021-10-19 修回)

λ 波是冠心病患者发生恶性心律失常的新预测因子^{*}

郑晓波¹ 樊静静² 王广强³ 仲琳³ 张东霞³ 王春筱³ 荆艳艳³ 王兰兰³ 曲军³ 初红霞^{3*}

¹ 潍坊医学院心内科, 山东潍坊 261021

² 华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 湖北武汉 430030

³ 烟台毓璜顶医院心内科, 山东烟台 264000

摘要 目的: 本研究探讨 λ 波与冠心病(CAD)患者发生恶性心律失常的相关性及可能的机制。方法: 收集 2018 年 3 月-2020 年 1 月就诊于潍医附院和烟台市毓璜顶医院心血管内科 60 例 CAD 患者的临床资料, 根据有无 λ 波分为 λ 波组(20 例)及对照组(40 例), 对 CAD 患者行心电图或动态心电图检查, 分析 λ 波形及恶性心律失常发生情况, 比较 2 组之间有无统计学差异。结果: 与对照组比较, λ 波组晕厥、心律失常及心脏骤停、冠脉痉挛发生率更高(55% vs 7.5%; 100% vs 17.5%; 40% vs 0%; 90% vs 2.5%, P 均 <0.01)。观察 2 组心电图分布及形态差异, λ 波组中顿挫型 J 点更常见, λ 波主要位于下壁和侧壁导联(90% vs 20%; 80% vs 15%, P 均 <0.01)。 λ 波组患者严重缓慢心律失常和/或室性心律失常的发生率明显升高(80% vs 10%; 85% vs 7.5%, P 均 <0.01)。结论: λ 波常出现在下壁、侧壁导联, 可能是预测冠心病患者恶性心律失常发生的一个危险标志。顿挫型 J 波比平滑型 J 波更易发生恶性心律失常。 λ 波形成可能与急性心肌缺血及基因突变有关。

关键词 冠心病; 心电图; λ 波; 恶性心律失常

中图分类号 R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210605

λ wave is a novel predictor of malignant arrhythmias in coronary heart disease ZHENG Xiao-bo¹, FAN Jing-jing², WANG Guang-qiang³, ZHONG Lin³, ZHANG Dong-xia³, WANG Chun-xiao³, JING Yan-yan³, WANG Lan-lan³, QU Jun³, CHU Hong-xia³. ¹Department of Cardiology, Weifang Medical University, Weifang 261021, China; ²Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ³Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China
Corresponding author: Chu Hongxia, E-mail: chuhx1972@163.com

Abstract Objective: To explore the correlation between λ wave and malignant arrhythmia in patients with coronary heart disease (CHD) and its possible mechanism. Methods: The data of 60 CAD patients were collected from Affiliated Hospital of Weifang Medical College and Yuhuangding Hospital of Yantai from March 2018 to January 2020. According to the presence of λ wave, the patients were divided into λ wave group (20 cases) and control group (40 cases). The λ waveform and malignant arrhythmia from electrocardiograms or dynamic electrocardiograms were analyzed, and compared between the two groups. Results: The incidence of syncope, arrhythmia and sudden cardiac arrest, coronary artery spasm was higher in the λ wave group than in the control group (55% vs 7.5%; 100% vs 17.5%; 40% vs 0%; 90% vs 2.5%, $P < 0.01$). The distribution and morphological differences of ECG between the two groups were observed. In λ wave group, notched J point was more common (90% vs 20%, $P < 0.01$), and λ wave was mainly located in the lower and lateral leads (80% vs 15%, $P < 0.01$). The incidence of severe bradyarrhythmias and/or ventricular arrhythmias was significantly increased in the λ wave group (80% vs 10%, $P < 0.01$; 85% vs 7.5%, $P < 0.01$). Conclusion: The λ wave often appears in lower wall and lateral wall leads, which may be a risk marker for predicting malignant arrhythmias in patients with CHD. Notched J wave is more likely to cause malignant arrhythmia than smooth J wave. The formation of λ wave may be related to acute myocardial ischemia and gene mutation

Key words Coronary artery disease; Electrocardiogram; λ wave; Malignant arrhythmia

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(No:81900310)

^{*} 通信作者: 初红霞, E-mail: chuhx1972@163.com, 烟台市芝罘区毓东路 20 号

全世界每年大量冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者死于心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD)^[1], 最常见的原因有缓慢心律失常 (窦性停搏、严重房室传导阻滞、无脉电活动) 和室性快速心律失常 (室速和室颤) 等^[2]。研究发现, 侧壁导联 J 波 (一种抬高的 J 点) 与 SCD 发生有关^[3]。Gussak 等^[4]认为 λ 波 (lambada) 可能代表一种新的临床心律失常综合征, 是 SCD 发生的一个新危险标记。另有研究发现该波常伴特发性室颤 (idiopathic ventricular fibrillation, IVF) 的发生^[5]。本文在多例发生恶性心律失常 CAD 患者的动态心电图发现了 λ 波和升高的 J 点。CAD 患者的 λ 波可能与恶性心律失常发生有关, 该波常于急性心肌缺血发作时出现, 但其机制尚不明确^[6]。本文研究 CAD 患者 J 点形态及抬高程度、ST 段及 T 波改变是否与即将发生的恶性心律失常有关, 并分析可能的机制。

资料与方法

一般资料 收集 2018 年 3 月-2020 年 1 月就诊于潍医附院和烟台市毓璜顶医院心血管内科并行冠脉造影术的 CAD 患者的临床资料, 随机选择 20 例有 λ 波和 40 例年龄、性别匹配的无 λ 波的患者。纳入标准: ①冠状动脉造影: 所有患者冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ ^[7], 明确有无冠状动脉痉挛; ②出现 λ 波者入 λ 波组, 未发现 λ 波者为对照组。排除标准: 发现心肌梗死、其他心脏疾病者或既往有无法解释的晕厥。本研究经医院伦理审查委员会批准。所有患者均提前充分告知, 知情并签署同意书。

λ 波及其他定义 J 点为 QRS 波与 ST 段连接点。升高的 J 点是至少 2 条连续的下壁 (II、III 和 aVF) 和/或侧壁导联 (I、aVL 和 V4 ~ V6) 比基线高至少 0.1 mV, 且上述导联 J 点表现为平滑型和顿挫型^[8], 在升高 J 点的分析中不考虑心前区 V1 ~ V3 导联, 排除右心室发育不良或 Brugada 综合征^[9]。J 波是 J 点从基线向上偏移 ≥ 0.1 mV, 时程 ≥ 20 ms 的圆顶状或驼峰状波。典型 J 波在下壁和/或侧壁导

联的 J 点呈现平滑型或顿挫型, 振幅 ≥ 0.2 mV, QRS 间期 < 120 ms, 不包括 V1 ~ V3 导联^[10], 见图 1A、B。巨大 J 波是 J 点抬高振幅 ≥ 0.2 mV, 间期 ≥ 80 ms 的 J 波。

由巨型凸口的 J 波、下斜型抬高的 ST 段和倒置的 T 波组成, 形态与小写希腊字母 λ 相似的波形, 被 Gussak 等^[4]标记为 λ 波, 见图 2。Cipriani 等^[11]描述了 1 个三角形 QRS-ST-T 形态, 为 λ 波的极限形式。J 点后 ST 段抬高有 3 种形态: 上升型、水平型和下降型。

J 点良性变异为在无 SCD 个人或家族史的情况下, J 点扭曲抬高, 伴有快速上升或上斜抬高的 ST 段。此波与心率增加时的短 QT 间期和 J 点升高的减弱有关^[12], 见图 3。遗传性心律失常综合征 (如长/短 QT 综合征, Brugada 综合征和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速) 是已知离子通道遗传变异的典型恶性心律失常^[13]。

方法 由 2 位医师随机评估患者心电图是否出现恶性心律失常及升高 J 点, 识别 J 点、ST 段及 T 波形态, 测量 PR、QT、J 波间期、J 点振幅、ST 段抬高幅度。平滑型 J 波中, 测量 QRS-ST 连接处 J 点振幅, 在顿挫型 J 波中, 测量 QRS 基线以上 J 点峰值。J 波结束时测量 ST 段升高的幅度, 在 J 波结束之后 100 ms 进行分类 (水平 < 0.1 mV、上升 > 0.1 mV 和下降 > 0.1 mV)^[14]。J/T 是同一导联导线上 J 点振幅比 T 波振幅。下斜型 ST 段抬高的 J/T 比值 > 1 。在 J 点振幅最大的导联上测量 QT 间期。②密切观察动态心电图, 了解 λ 波及恶性心律失常发生前后的瞬时波形变化。寻求并排除引起 J 波或 ST 段抬高的可逆因素。③收集患者一般资料 (年龄、现病史等)、B 型脑钠肽、超敏肌钙蛋白 I 及冠脉造影结果等。

随访方式及研究终点 通过电话及门诊就诊的方式进行随访。研究终点为发生院内或院外 12 个月内的主要不良心血管事件 (不稳定型心绞痛, 急性心肌梗死, 恶性心律失常和 SCD 等)。

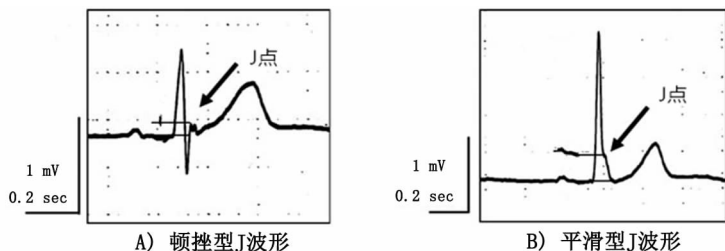


图1 两种 J 波波形

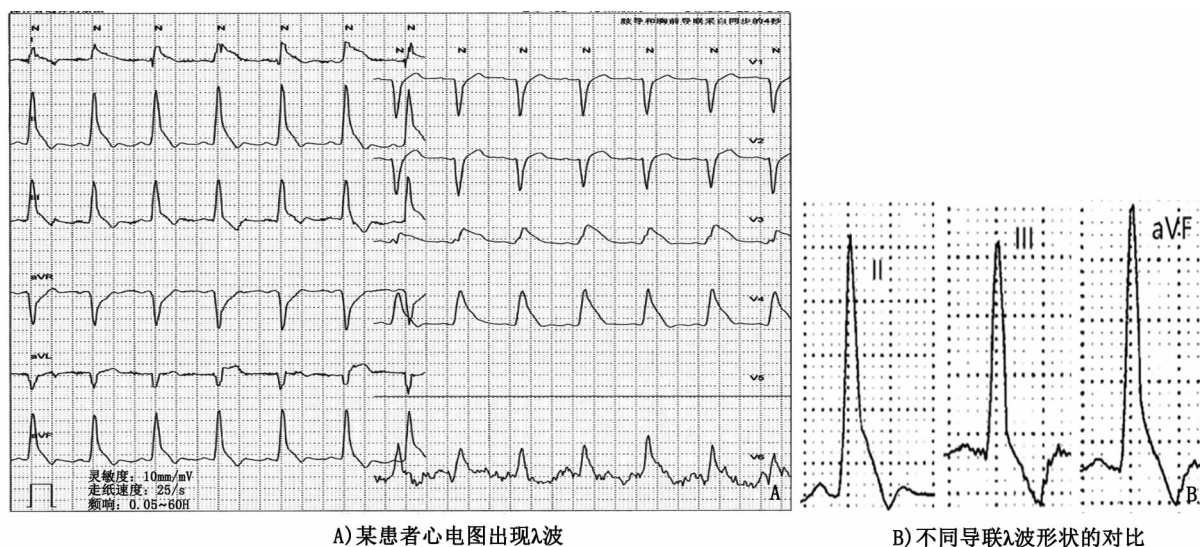


图2 λ波

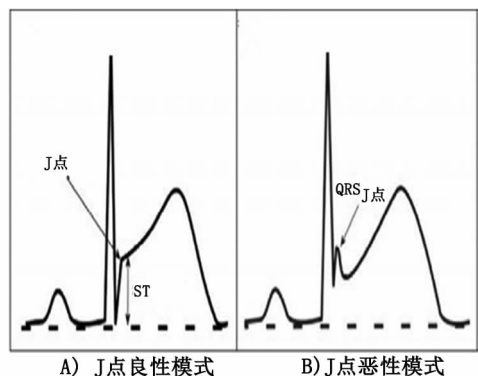


图3 J点不良性变异

统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验比较,计数资料用百分数(%)表示,用 Fisher 精确检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床资料 2 组患者均为男性,年龄平均(59.9 ± 7.5)岁。与对照组比较,λ 波组晕厥、心律失常、心脏骤停、冠脉痉挛发生率及不良事件发生率更高,PR 和 QT 间期更长,而心率更低(P 均 < 0.01),见表 1。

心电图波形分布和形态特征 与对照组比较,λ 波组室性快速心律失常和/或严重缓慢心律失常发生率更高;λ 波主要位于下、侧壁导联;顿挫型 J 波比平滑型 J 波更易发生恶性心律失常(P 均 < 0.01)。λ 波被描述为一个明显凸出和巨大的 J 波[振幅(1.27 ± 0.41)mV, ≥ 0.2 mV;宽度(105.94 ± 4.63)ms, ≥ 80 ms],下斜型 ST 段抬高(P 均 $<$

0.01),随后出现负向 T 波。它与引起 CAD 患者晕厥的严重缓慢心律失常和/或室性快速性心律失常的发生密切相关,见表 2。此外,λ 波组的 T 波电交替的发生率远高于对照组($P < 0.01$),见图 4。

讨论

λ 波的发生率 三角形 QRS-ST-T 波旧称 λ 波,在 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中,年发生率为 0.7%^[11,15]。因高危患者的数据相对不足,无法估计心电图中心电图 λ 波的临床发生率,这类患者常在就诊前突发恶性心律失常而死亡。延迟就诊的患者可能会忽略此波,大量动态心电图显示该波是短暂过渡性的,部分患者发病时无症状或有症状只行 12 导联心电图而遗漏此波。因此,该波发生率被低估。

临床意义 冠脉痉挛造成急性心肌缺血缺氧^[16],本实验 λ 波组冠脉痉挛发生率高,验证该波形与缺血缺氧有关。λ 波可能特征性地预示恶性心律失常的发生。Sato 等^[17]研究发现,典型 J 波,尤其 λ 波含急性缺血引起的抬高型 ST 的特征。Kukla 等^[15]研究发现 λ 波与 3 例 STEMI 患者 VF 的发生有关。Aizawa 等^[18]报道此波在 STEMI 并 VF 的患者中很常见(58%)。Cipriani 等^[11]发现 5 例三角形 QRS-ST-T 波患者中 4 例发生心源性休克,2 例在 STEMI 期间死亡。32% 的 IVF 患者心电图发现顿挫型 J 波^[19]。本研究发现 λ 波组的动态心电图除室性快速性心律失常,还存在严重缓慢心律失常,λ 波与严重缓慢性心律失常可能存在关系,λ 波组顿挫型 J 波比平滑型 J 波发生率更高,提示顿挫型 J

表 1 2 组临床资料比较

项目	λ 波组(<i>n</i> = 20)	对照组(<i>n</i> = 40)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.25 ± 8.50	60.28 ± 7.15	0.625
高血压[例(%)]	11(55.0)	29(72.5)	0.175
糖尿病[例(%)]	4(20.0)	16(40.0)	0.121
吸烟史[例(%)]	9(45.0)	14(35.0)	0.450
胸闷[例(%)]	16(80.0)	26(65.0)	0.232
胸痛[例(%)]	12(60.0)	21(52.5)	0.582
晕厥[例(%)]	11(55.0)	3(7.5)	<0.01
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.29 ± 0.97	2.61 ± 0.88	0.199
CHOL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.41 ± 1.36	3.88 ± 1.00	0.143
心脏骤停[例(%)]	8(40.0)	0(0)	<0.01
心律失常[例(%)]	20(100)	7(17.5)	<0.01
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	55.70 ± 5.47	69.35 ± 7.48	<0.01
PR 间期(ms, $\bar{x} \pm s$)	211.05 ± 26.02	181.45 ± 20.19	<0.01
QT 间期(ms, $\bar{x} \pm s$)	494.75 ± 36.89	395.18 ± 26.22	<0.01
hs-cTnI(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	115.36 ± 370.28	16.01 ± 53.10	0.247
BNP(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	57.17 ± 68.60	25.76 ± 29.26	0.062
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	63.15 ± 5.402	63.73 ± 4.596	0.668
冠脉痉挛[例(%)]	18(90.0)	1(2.5)	<0.01
局部斑块[例(%)]	11(55.0)	13(32.5)	0.094
冠脉慢血流[例(%)]	1(5.0)	2(5.0)	1
右冠动脉[例(%)]	16(80.0)	26(65.0)	0.232
左回旋支[例(%)]	7(35.0)	19(47.5)	0.357
左前降支[例(%)]	18(90.0)	27(67.5)	0.058
扩冠口服药[例(%)]	17(85.0)	39(97.5)	0.067
PCI[例(%)]	1(5.0)	3(7.5)	0.714
随访不良事件[例(%)]	7(35.0)	2(5.0)	0.002

注:LDL-C:低密度脂蛋白;CHOL:总胆固醇;hs-cTnI:超敏肌钙蛋白 I;BNP:B 型脑钠肽;LVEF:左室射血分数;PCI:经皮冠状动脉介入术

波更易发生恶性心律失常,而 λ 组顿挫型 J 波的振幅、宽度更明显,猜测该波会随着缺血的加剧而变得更加明显。区分 J 点良恶性模式具有重要临床意义,早期识别恶性波形可以指导临床监测、判断近期预后,对长期不良事件及远期预测需要更大的人群研究。多次心电图检查猜测,顿挫型 J 波也可能不是短暂现象,无 λ 波或恶性心律失常的 CAD 患者心电图中的 J 波形态较小且保持不变,可能是一种永久性电生理紊乱。也有患者仅在 ST 段抬高时出现该波,无论 ST 段抬高的形态如何,始终存在,且随 ST 段抬高变得更明显。目前研究不能对 J 波按形态大小进行科学的危险分层,也未发现可以预防或治疗 λ 波相关恶性心律失常复发的有效方法。

病理生理基础和基因突变 心电图的 QRS 波、J 点、ST 段、T 波代表动作电位的快速去极化期、ER1 期、平台期、复极化期^[10,20],见图 5。J-ST-T 波对心肌急性缺血很敏感,与 λ 波相似^[21]。J 点升高

的原因可能是心肌缺血急性发生或加重。急性缺血时,大量离子电流、钙循环、信号转导发生改变,它们共同作用导致了 λ 波,其中可能是 2 期折返导致室性心律失常发生^[22]。产生 λ 波的离子生理基础可能是由 4-氨基吡啶敏感的瞬时外向钾电流(transient outward K⁺ current, I_{to})介导的。因 I_{to} 的密度和振幅变化,L 型钙通道动力学改变导致部分或整个心外膜顶部的丧失分别与心电图急剧上升或陡然下降的 ST 段抬高有关^[23]。心外膜 I_{to} 介导的跨壁电压梯度是 J 波出现的原因^[24]。I_{to} 在下、侧壁分布更明显,这可能导致恶性心律失常多出现在下、侧壁导联,见图 6。基因研究集中在影响 I_{to} 电流的基因上,犬心肌 I_{to} 电流的跨膜梯度是 3 个主要基因:I_{to} 通道 α 亚基因的 KCND3、β 亚基的 KCHIP2 和调节 KCND3 的 IIRX5。人们推测这三个基因的多态性及相互作用,可能会诱发恶性心律失常^[11]。I_{to} 跨壁分布的分子基础仍有争议,需要进一步研究其基因遗传基础。

表 2 λ 波组与对照组心电图参数的比较

参数	λ 波组 (n = 20 例)	对照组 (n = 40)	P 值
J 点及抬高 ST 段的分布[例(%)]			
下壁	17(85)	16(40)	0.001
侧壁	18(90)	19(47.5)	0.001
同时	16(80)	6(15)	<0.01
升高的 J 点形状[例(%)]			
顿挫	18(90)	8(20)	<0.01
平滑	2(10)	9(22.5)	0.238
J 波宽度(80ms)(ms, $\bar{x} \pm s$)			
顿挫型	105.94 ± 4.63	46.25 ± 11.87	<0.01
平滑型	90.50 ± 2.12	48.11 ± 15.62	<0.01
J 点振幅(0.2mV)(mV, $\bar{x} \pm s$)			
顿挫型	1.27 ± 0.41	0.08 ± 0.03	<0.01
平滑型	1.15 ± 0.07	0.10 ± 0.02	0.028
ST 段抬高的形态[例(%)]			
上升型	0(0)	25(62.5)	<0.01
水平型	0(0)	13(32.5)	0.004
下降型	20(100)	0(0)	<0.01
ST 段抬高幅度(mV, $\bar{x} \pm s$)			
上升型	0 ± 0	0.15 ± 0.04	<0.01
水平型	0 ± 0	0.13 ± 0.03	<0.01
下降型	0.82 ± 0.34	0 ± 0	<0.01
T 波方向[例(%)]			
正向	3(15)	36(90)	<0.01
负向	17(85)	4(10)	<0.01
电交替	18(90)	2(5)	<0.01
心律失常[例(%)]			
严重缓慢心律失常	16(80)	4(10)	<0.01
室性快速心律失常	17(85)	3(7.5)	<0.01
兼有	13(65)	0(0)	<0.01

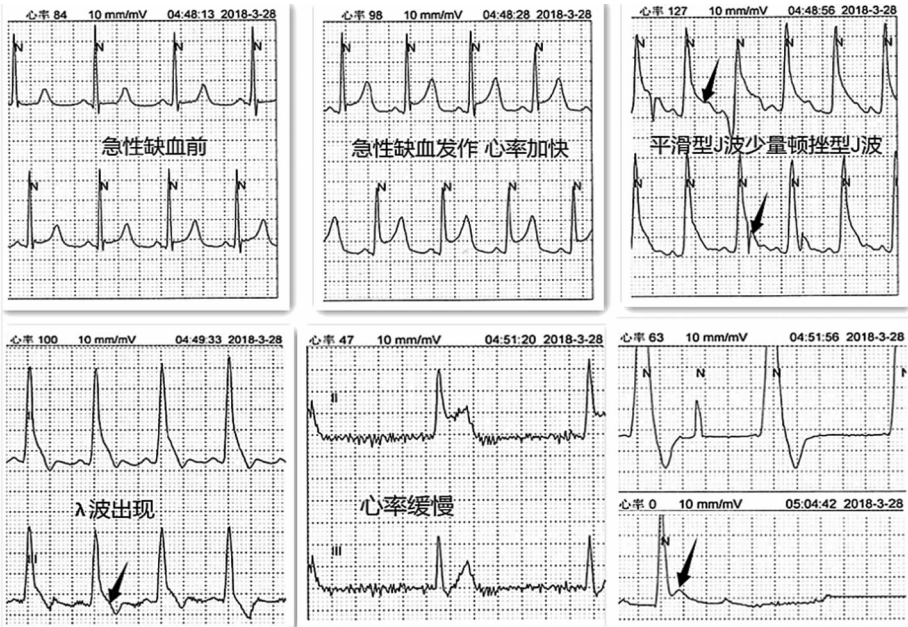


图 4 心电图演变中的快速心律失常、缓慢心律失常、T 波电交替

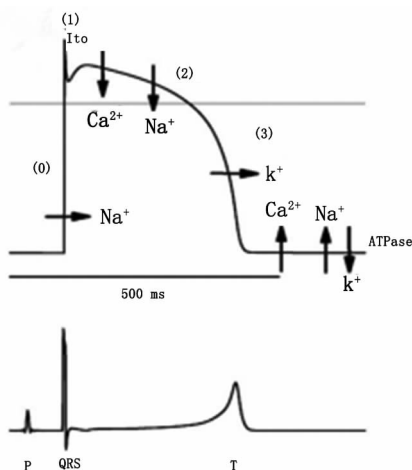


图 5 动作电位

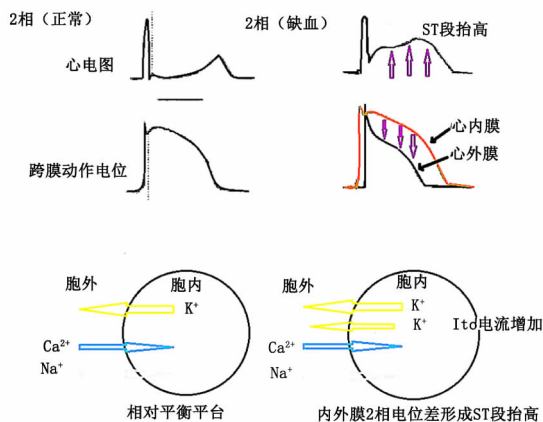


图 6 J 波形成

局限性 研究局限性:患者数量较少,随访时间较短,对照组未来可能发生不良心血管事件。诱发冠脉痉挛观察心电图波形的试验不能进行,本文对其潜在的机制、基因决定因素的认识还不充分,需要进行大样本前瞻性随机对照试验来验证此结论。

参考文献

- 1 Jabbari R, Risgaard B, Holst AG, et al. Cardiac symptoms before sudden cardiac death caused by coronary artery disease: A nationwide study among young Danish people[J]. Heart, 2013, 99(13): 938-943.
- 2 Rai V, Agrawal DK. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death[J]. Can J physiol pharmacol, 2017, 95(3): 225-238.
- 3 Pérez-Riera, Yanowitz F, Abreu LC, et al. "Benign" early repolarization versus malignant early abnormalities: Clinical-electrocardiographic distinction and genetic basis[J]. Cardiol J, 2012, 19(4): 337-346.
- 4 Gussak I, Bjerregaard P, Kostis J. Electrocardiographic "Lambda" wave and primary idiopathic cardiac asystole: a new clinical syndrome? [J]. J Electrocardiol, 2004, 37(2): 105-107.
- 5 Yagi S, Ueno R, Sutou K, et al. Lambda-like J wave due to acute myocardial infarction of the diagonal branch[J]. J Med Invest, 2019, 66

- (1.2): 185-187.
- 6 Yu M, Zhang Q, Huang X. Acute coronary syndrome due to right coronary spasm and documented lambda-like J waves[J]. Clin Res Cardiol, 2018, 107(8): 729-732.
- 7 Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(10): 1082-1115.
- 8 Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(3): 506-513.
- 9 Patel RB, Ng J, Reddy V, et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010, 3(5): 489-495.
- 10 de Blik EC. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation[J]. Turk J Emerg Med, 2018, 18(1): 1-10.
- 11 Cipriani A, D'Amico G, Brunello G, et al. The electrocardiographic "triangular QRS-ST-T waveform" pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Incidence, pathophysiology and clinical implications[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(1): 8-14.
- 12 Bastiaenen R, Behr ER. Early repolarisation: Controversies and clinical implications[J]. Heart, 2012, 98(11): 841-847.
- 13 Walsh R, Peters NS, Cook SA, et al. Paralogous annotation identifies novel pathogenic variants in patients with Brugada syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. J Med Genet, 2014, 51(1): 35-44.
- 14 Choi HO, Nam GB, Jin ES, et al. Temporal variation and morphologic characteristics of J-waves in patients with early repolarisation syndrome[J]. Heart, 2013, 99(24): 1818-1824.
- 15 Kukla P, Jastrzebski M, Sacha J, et al. Lambda-like ST segment elevation in acute myocardial infarction-A new risk marker for ventricular fibrillation? Three case reports[J]. Kardiologia Pol, 2008, 66(8): 873-877.
- 16 崔小蒙, 柴焯娟, 中晓或, 等. 糖尿病酮症酸中毒致冠状动脉非阻塞性心肌梗死 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3): 249-251.
- 17 Sato A, Tanabe Y, Chinushi M, et al. Analysis of J waves during myocardial ischaemia[J]. Europace, 2012, 14(5): 715-723.
- 18 Aizawa Y, Jastrzebski M, Ozawa T, et al. Characteristics of electrocardiographic repolarization in acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation[J]. J Electrocardiol, 2012, 45(3): 252-259.
- 19 Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: Insights into alternative pathophysiology and risk stratification[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(5): 675-682.
- 20 Timour Q, Frassati D, Descotes J, et al. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 76.

缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关*

刘威鹏¹ 郭欣² 汤璐佳¹ 高成金¹ 卫雪敏¹ 陈璘² 张璇² 潘曙明^{1*}

¹上海交通大学医学院附属新华医院急诊科,上海 200092

²上海杉达学院信息科学与技术学院,上海 201209

摘要 目的:探讨接受静脉内重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗的急性缺血性卒中(AIS)患者溶栓后血甲状腺激素水平与6个月后预后的关系。方法:收集2010年1月-2019年12月在上海交通大学医学院附属新华医院卒中中心接受静脉rt-PA溶栓治疗的AIS患者397例的人口统计学特征、既往病史、临床特征及入院时血清甲状腺激素水平等数据。随访6个月采用改良Rankin量表(mRS)评估预后,若出现死亡或残疾,改良mRS评分 ≥ 2 则定义为预后不良,采用Logistic逐步回归模型对可能影响患者预后的因素进行分析。结果:预后良好的患者(mRS评分为0~1分)血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平高于预后不良的患者(mRS评分为2~6分),Logistic逐步回归模型分析显示血清 FT_3 水平是影响患者短期预后的独立保护因素。ROC曲线提示,血清 FT_3 水平用来预测患者预后的准确性并不高,曲线下面积仅为(0.684 $\pm$ 0.031)。Pearson相关性分析发现,血清 FT_3 水平和缺血性卒中患者病情的严重程度呈负相关($r = -0.149, P = -0.003$),与预后良好呈正相关($r = 0.183, P = 0.000$)。结论:血清 FT_3 水平可能是影响接受rt-PA静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者预后的独立保护因素,良好的预后与高水平的血清 FT_3 相关,但相关性不强。

关键词 急性缺血性卒中; 甲状腺激素; 静脉溶栓; 神经保护; 缺血再灌注损伤

中图分类号 R742 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzz20210606

High serum thyroid hormone levels after intravenous thrombolysis in ischemic stroke are associated with excellent outcome LIU Wei-peng¹, GUO Xin², TANG Lu-jia¹, GAO Cheng-jin¹, WEI Xue-min¹, CHEN Ying², ZHANG Xuan², PAN Shu-ming^{1*}.

¹Emergency Department, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092; ²Sanda University College of Information Sciences and Technology, Shanghai 201209, China

Corresponding author: PAN Shu-ming, E-mail: panshuming@xinhumed.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the relationship between serum thyroid hormone level and 6-month clinical outcome in patients who received intravenous re-combinant human tissue plasminogen activator (rt-PA) for the treatment of acute ischemic stroke (AIS). Methods: Data on demographic characteristics, past medical history, clinical features, and serum thyroid hormone level at admission were collected from 397 patients who received intravenous rt-PA thrombolytic therapy in The Stroke Center of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2010 to December 2019. After 6 months of follow-up, the modified Rankin scale (mRS) was used to evaluate the outcome. Adverse clinical outcome was defined as death or dependence (mRS ≥ 2). Stepwise Logistic regression models were used to analyze potential factors affecting the outcome. Results: Serum FT_3 level was higher in the patients with excellent outcome (mRS 0 to 1) than in patients with poor outcome (mRS 2 to 6). Forward stepwise multivariate Logistic regression analysis revealed that serum FT_3 levels were independently associated with the outcome of patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated serum FT_3 level had a low power for predicting outcome as suggested by the area under ROC curve (AUC) of 0.684 $\pm$ 0.031. Pearson correlation analysis found that serum FT_3 level was negatively correlated with the severity of stroke ($r = -0.149, P = -0.003$) and positively correlated with excellent prognosis ($r = 0.183, P = 0.000$). Conclusion: Serum FT_3 level may be an independent protective factor affecting the prognosis of ischemic stroke patients receiving rt-PA intravenous thrombolytic therapy. Excellent outcome is associated with high serum FT_3 level, but the correlation is not strong.

Key words Acute ischemic stroke; Thyroid hormone; Intravenous thrombolysis; Neuroprotection; Ischemia-reperfusion injury

*基金项目:上海市卫生系统优秀学科带头人计划(No:2018BR13)

*通信作者:潘曙明, E-mail: panshuming@xinhumed.com.cn, 上海市控江路1665号

根据世界卫生组织报告,卒中位列全球 10 大死因第 2 位^[1],而卒中又是我国 10 大死因之首,我国每年有 150 ~ 200 万新发卒中的病例,其中约 70% 为急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)^[2,3]。在症状发作 4.5 h 内给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue plasminogen activator for injection, rt-PA)静脉注射是 AIS 的有效疗法^[4]。研究发现三碘甲状腺原氨酸(T_3)和其他下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)轴激素对 AIS 患者具有神经保护作用^[5]。本文旨在研究接受静脉内 rt-PA 溶栓治疗的 AIS 患者甲状腺激素水平与疾病预后的关系,探讨甲状腺激素对接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者的作用。

资料与方法

一般资料 本研究纳入了 2010 年 1 月-2019 年 12 月在上海交通大学医学院附属新华医院卒中中心接受静脉 rt-PA 溶栓治疗的 AIS 患者 397 例。纳入标准:①诊断符合 2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[6]。②符合溶栓适应证;③患者既往无甲状腺功能异常病史。排除标准:①合并溶栓禁忌证;②存在严重的心脏病、肝病、肾脏疾病或肿瘤等;③服用影响甲状腺相关激素分泌的药物。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

所有入选患者在入院后接受静脉溶栓前均接受了病史记录、神经系统检查包括美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分及改良的 Rankin 量表(mRS 评分)、头颅 CT 及血生化等检查,溶栓治疗后 24 h 复查头颅 CT,并在静脉溶栓治疗第 2 天清晨收集空腹静脉血进行血清甲状腺相关激素水平检测:游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺原氨酸(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、血清总甲状腺素(TT_4)、血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)。

本研究中 AIS 患者在院期间的神经系统损伤程度通过 NIHSS 评分进行评估(分别在静脉溶栓前、结束后 1 h、24 h 进行),发病后 6 个月通过电话随访,使用改良 mRS 评分对患者的恢复情况进行评估。本研究收集了以下数据:性别、年龄;既往病史(高血压、糖尿病、房颤、卒中)、个人史、吸烟状况;临床特征(基线 NIHSS 评分,改良 mRS 评分,静脉溶栓治疗后 1 h、24 h NIHSS 评分);实验室检查(FT_3 、 FT_4 、TSH、 TT_4 、 TT_3);发病后 6 个月时的预后(mRS 0 ~ 1 分为预后良好, mRS ≥ 2 分定义为预后不良)。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的数据采用中位数(四分位间距)表示,2 组比较采用独立样本非参数检验;计数资料用百分数(%)表示,2 组比较采用独立样本非参数检验。对可能影响预后的因素进行 Logistic 逐步回归分析,监测指标对患者早期预后的判别度用 ROC 曲线下面积衡量,相关性分析用 Pearson 线性相关检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 397 例入选患者中预后良好者(mRS 评分为 0 ~ 1)共有 291 例(73.3%),预后不良者(mRS 评分为 2 ~ 6)共 106 例(26.7%)。不同预后的 2 组患者吸烟史、高血压病史、冠心病史、脑梗个人史、 FT_4 、 TT_4 等指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。预后不良组患者溶栓前 NIHSS 评分、溶栓后 1 h、24 h、(7 + 2) d NIHSS 评分、年龄、mRS 评分、糖尿病个人史、房颤个人史、血清 FT_3 、TSH、 TT_3 与预后良好组比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05 或 $P < 0.01$),见表 1。

Logistic 逐步回归分析 采用逐步向前法对以上各项临床指标进行 Logistic 回归分析,按照患者获得良好预后的概率来拟合回归模型,探讨影响缺血性卒中预后的独立因素。最终进入回归模型的指标有血清 FT_3 水平、静脉溶栓治疗后 24 h NIHSS 评分及 mRS 评分。 FT_3 的 OR 值为 2.32,表明血清 FT_3 每提高 1 mmol/L, AIS 患者预后良好的几率是原来的 2.32 倍;而溶栓 24 h 后 NIHSS 评分的 OR 值为 0.841,表明 NIHSS 评分每增加一个等级,患者预后良好的几率就减小为原来的 84.1%。改良 mRS 的 OR 值为 0.387,表明改良 mRS 评分每增加一个等级,患者预后良好的几率就减小为原来的 38.7%。由此表明,血清 FT_3 水平是影响缺血性卒中静脉溶栓后患者预后的独立保护因素,而溶栓后 24 h NIHSS 评分和 mRS 评分是独立危险因素,预测模型准确率为 81.1%,见表 2。

血清 FT_3 水平对良好预后判别能力的分析 建立 ROC 曲线,曲线下面积为 (0.684 ± 0.031 , $P = 0.00$),提示血清 FT_3 水平可用来预测缺血性卒中预后,但准确性欠佳。进一步寻找最佳分界点来评价其预测预后的价值,当血清 FT_3 水平为 $3.52 \mu\text{mol/L}$,约登指数最大,灵敏度为 86.6%,特异度为 42.5%,见图 1。

表1 不同预后的 AIS 患者的基线资料的比较

临床指标	全部患者(<i>n</i> = 397)	预后良好(<i>n</i> = 291)	预后不良(<i>n</i> = 106)	<i>P</i> 值
年龄[岁,N(IQR)]	66(16)	64(15)	69.55(14) [#]	0.000
吸烟史[例(%)]	131(33.00)	100(34.36)	31(29.25)	0.338
高血压病个人史[例(%)]	263(66.20)	188(64.60)	75(70.75)	0.252
心房颤动个人史[例(%)]	93(23.40)	56(19.24)	37(34.91) [#]	0.001
糖尿病个人史[例(%)]	94(23.70)	60(20.62)	34(32.08) [*]	0.018
冠心病个人史[例(%)]	59(14.90)	45(15.46)	14(13.21)	0.577
脑梗死个人史[例(%)]	35(8.80)	22(7.56)	13(12.26)	0.144
FT ₃ (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.95 ± 0.59	4.06 ± 0.54	3.65 ± 0.61 [#]	0.000
FT ₄ [nmol/L,N(IQR)]	15.61(2.94)	15.51(2.80)	16.1(3.62)	0.161
TSH[uIU/mL,N(IQR)]	1.22(1.28)	1.31(1.29)	0.96(1.2) [*]	0.013
TT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	100.86 ± 24.14	101.87 ± 23.76	98.08 ± 25.05	0.167
TT ₃ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 ± 0.34	1.30 ± 0.33	1.16 ± 0.34 [#]	0.000
入院 NIHSS[分,N(IQR)]	6(5)	6(3)	10(9) [#]	0.000
溶栓后 1h NIHSS 评分[分,N(IQR)]	3(4)	2(3)	6(9) [#]	0.000
溶栓后 24h NIHSS 评分[分,N(IQR)]	2(4)	2(3)	6(10) [#]	0.000
溶栓后(7±2)d NIHSS 评分[分,N(IQR)]	2(4)	2(3)	4(9) [#]	0.000
入院 mRS[分,N(IQR)]	2(1)	1(1)	2(0) [#]	0.000

注:与预后良好组比较,^{*}*P* < 0.05,[#]*P* < 0.01;N(IQR):中位数(四分位间距)

表2 多元 Logistic 逐步回归分析

模型中的指标	Wald 卡方值	<i>P</i> 值	标准偏回归系数β	OR 值	OR 的 95% 可信区间
FT ₃	10.135	0.001	0.842	2.32	(1.382 ~ 3.895)
溶栓后 24h NIHSS 评分	20.015	0.000	-0.173	0.841	(0.78 ~ 0.908)
mRS	11.714	0.001	-0.949	0.387	(0.225 ~ 0.667)

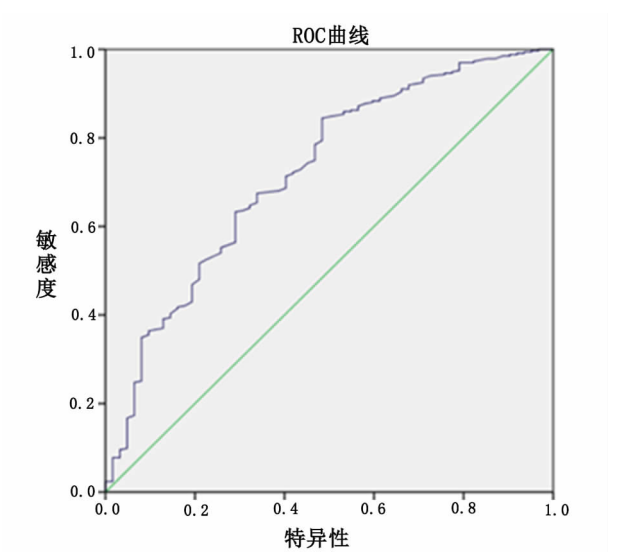


图1 血清 FT₃ 水平与静脉溶栓预后 ROC 曲线

血清 FT₃ 水平与其他指标及预后的相关性分析
Pearson 线性相关性检验,患者入院时血清 FT₃ 水平与溶栓前 NIHSS 评分及预后良好相关。其中血清 FT₃ 水平和缺血性卒中患者病情的严重程度呈负相关(*r* = -0.149,*P* = -0.003,与预后良好呈正相关(*P* = 0.000,*r* = 0.183),但相关性均不强。

讨 论

人体内甲状腺激素水平的预测价值已体现在心脑血管性、创伤性、感染性等各类疾病中^[7]。在此类疾病发病初期血清 FT₃ 水平下降,反三碘甲状腺原氨酸(rT3)相应增加,最终 T₄ 水平会下降,尽管 T₃ 和 T₄ 的循环水平较低,但是促甲状腺激素通常仍保持在正常范围内,因此对甲状腺功能的整体影响不大,临床上称为低 T₃ 综合征。有研究者认为,T₃ 的下降是一种机体内适应性的变化,其可限制疾病期间的代谢需求^[8]。相反,也有学者认为体内甲状腺激素水平变化并未延缓或减轻非甲状腺性疾病的进展^[9]。

AIS 患者早期的甲状腺激素水平也会发生变化^[10],在发病后的几个小时中,体内 T₃ 的水平就会减低,而其减低的幅度与卒中的预后相关^[11, 12]。有动物实验表明,T₃ 在减少梗死体积和缓解脑水肿中起着作用^[13]。脑损伤与脑水肿、线粒体介导的细胞凋亡以及局部缺氧相关,甲状腺激素(TH)对这些通路有潜在的作用机制,并促进细胞存活和神经原的形成,从而促进神经功能恢复^[14]。因此,有学者认

为高水平的 T_3 可以减少脑梗死面积、减轻脑水肿,从而改善预后^[14]。rt-PA 静脉溶栓是 AIS 患者脑血管再灌注的重要方法之一,早期的静脉溶栓治疗被认为是改善 AIS 预后最有效的药物治疗手段,但由此引起的脑缺血再灌注损伤仍值得重视。本研究提示静脉溶栓后的 24h NIHSS 评分成为影响缺血性卒中静脉溶栓后的独立危险因素,也表明溶栓后的再灌注损伤对于其预后的重要影响。甲状腺激素与人体缺血再灌注 (IR) 损伤的恢复相关,高水平的 T_3 可改善心脏、肝脏及肾脏等脏器的缺血再灌注损伤^[15~17]。大脑的缺血再灌注损伤主要的病理生理学包括神经元和神经胶质细胞能量不足,细胞内酸中毒,钙中毒,细胞外兴奋性谷氨酸积累,细胞骨架和内质网功能障碍等。 T_3 显著增加星形胶质细胞对谷氨酸的摄取,从而保护神经系统免受谷氨酸的神经毒性,还可以通过刺激 Na^+/H^+ 交换降低细胞内 H^+ 积累,并且可以通过激活质膜 Ca^{2+} -ATPase 维持所需的低 Ca^{2+} 水平^[18]。诸多的研究及机制也进一步促进治疗性甲状腺激素给药改善 AIS 预后的研究。

Rami 等^[19] 在 20 年前研究重复予以大鼠甲状腺激素可以改善局部缺血引起的海马神经元的损害,并且提出局灶性缺血之前建立的实验性甲状腺功能亢进症可能会增加大鼠的神经元损伤。Mokhtari 等^[20] 实验表明,脑室内注射 T_3 对缺血性脑卒中大鼠的记忆和学习有重要影响, T_3 通过增加海马 CA1 区的神经营养因子 (BDNF/GDNF) 从而对脑缺血性具有治疗作用。Mdzinarishvili 等^[21] 提出工程化 T_3 纳米颗粒用于治疗缺血性卒中,大大增加了甲状腺激素的神经保护功效。Genovese 等^[22] 认为甲状腺激素对大脑再灌注所致损伤的保护作用可能与上调 p-P38 和 PKC δ 的抑制作用有关。Skvortsova 等^[23] 在对 46 例 AIS 患者研究表明,急性期使用甲状腺激素可预防“低 T_3 综合征”,并促进神经功能恢复。

本研究中患者入院后未动态观察患者随着治疗进展甲状腺功能水平的变化;未获得甲状腺抗体的数据。据相关报道,AIS 患者甲状腺自身抗体升高与不良预后独立相关,其可能与免疫介导的血管损伤从而减少向缺血区域血供减少有关^[24]。

参考文献

- 1 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global regional and national incidence prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet,2018,392(10159):1789-1858.
- 2 Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality morbidity and risk factors in

China and its provinces 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394 (10204):1145-1158.

- 3 Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence incidence and mortality of stroke in China; results from a nationwide population-based survey of 480? 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8):759-771.
- 4 彭斌. 急性缺血性脑卒中溶栓治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(2):73-75.
- 5 Bunevicius A, Iervasi G, Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low- T_3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders[J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(3):315-326.
- 6 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- 7 Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness[J]. Crit Care Clin, 2019, 35(2):375-388.
- 8 Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? [J]. Am J Med, 1980, 69(6):807-810.
- 9 Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001, 15(4):453-464.
- 10 Zhang Y, Meyer MA. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke Res Treat, 2010, 2010:290678.
- 11 Ambrosius W, Kazmierski R, Gupta V, et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(3):139-143.
- 12 Xu XY, Li WY, Hu XY. Alteration of thyroid-related hormones within normal ranges and early functional outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Endocrinol, 2016, 2016:3470490.
- 13 Sadana P, Coughlin L, Burke J, et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke; possible association with AQP4 modulation[J]. J Neurol Sci, 2015, 354(1-2):37-45.
- 14 Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone and the brain: mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186:176-185.
- 15 Bi W, Jia J, Pang R, et al. Thyroid hormone postconditioning protects hearts from ischemia/reperfusion through reinforcing mitophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118:109220.
- 16 Kim SM, Kim SW, Jung YJ, et al. Preconditioning with thyroid hormone (3, 5, 3-triiodothyronine) prevents renal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Surgery, 2014, 155(3):554-561.
- 17 Videla LA, Fernández V, Vargas R, et al. Upregulation of rat liver PPAR α -FGF21 signaling by a docosahexaenoic acid and thyroid hormone combined protocol[J]. BioFactors, 2016, 42(6):638-646.
- 18 Lin HY, Davis FB, Luidens MK, et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone[J]. Front Mol Neurosci, 2011, 4:29.
- 19 Rami A, Kriegstein J. Thyroxine attenuates hippocampal neuronal damage caused by ischemia in the rat[J]. Life Sci, 1992, 50(9):645-650.
- 20 Mokhtari T, Akbari M, Malek F, et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T_3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region[J]. Daru, 2017, 25(1):4.
- 21 Mdzinarishvili A, Sutariya V, Talasila PK, et al. Engineering triiodothyronine (T_3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke[J]. Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(4):309-317.
- 22 Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke[J]. Brain Res, 2013, 1513:92-102.
- 23 Skvortsova VI, Platonova IA, Shamalov NA, et al. Clinical and immunobiochemical study of efficacy and stress-protective properties of thyroliberin at the acute stage of carotid ischemic stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2006, Suppl 16:51-59.
- 24 Cho HJ, Kim SS, Sung SM, et al. Impact of thyroid autoantibodies on functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(7):1915-1920.

替罗非班降低急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 PTX3 及 CD11b 表达^{*}

张玉青¹ 赵竹¹ 胡秀芳¹ 张在宁¹ 胡波^{2*}

¹济南市槐荫人民医院内科,山东济南 250021

²山东第一医科大学附属省立医院急诊科,山东济南 250014

摘要 目的:探讨替罗非班对急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血清五聚素 3(PTX3)及中性粒细胞表面粘附分子(CD11b)表达的影响。方法:选取 2015 年 8 月-2019 年 3 月济南市槐荫人民医院收治的 156 例 AMI 患者,随机将其分成观察组和对照组,各 78 例。对照组患者行 PCI 术,观察组患者在对照组的基础上静脉注射替罗非班,应用生理盐水稀释终浓度为 50 g/mL,前 0.5 h 以 0.4 g/(kg·min)的速率静脉滴注,后以 0.1 g/(kg·min)的速率持续静脉滴注至术后 36 h。对比 2 组患者心肌再灌注情况、血 PTX3、CD11b 水平及主要不良心脏事件(MACE)等指标。结果:术后 3 d,2 组患者 TIMI 3 级血流比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组患者 TMP 3 级比例及 ST 段抬高回落(STR) $>50\%$ 占比明显高于对照组(91.02% vs 79.49%;85.90% vs 70.51%, P 均 <0.05);2 组患者左室射血分数(LVEF)明显提高,且观察组明显高于对照组(P 均 <0.05);2 组患者左心室舒张末期内径(LVEDD)明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 <0.05);2 组患者血 PTX3 和 CD11b 水平明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 <0.05)。随访 6 个月,观察组患者 MACE 总发生率明显低于对照组(3.85% vs 15.38%, $P<0.05$)。结论:替罗非班可有效提高 AMI 患者心肌灌注情况,恢复心功能,降低血 PTX3、CD11b 水平及 MACE 发生率。

关键词 替罗非班;急性心肌梗死;五聚素 3;中性粒细胞表面粘附分子

中图分类号 R542.2⁺2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20210607

Tirofiban reduces the expression of PTX3 and CD11b after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction ZHANG Yu-qing¹, ZHAO Zhu¹, HU Xiu-fang¹, ZHANG Zai-ning¹, HU Bo².

¹Department of Internal Medicine, The People's Hospital of Huaiyin, Jinan 250021, China; ²Department of Emergency, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Corresponding author: HU Bo, E-mail: wsng999@163.com

Abstract Objective: To explore the effect of Tirofiban on the expression of serum PTX3 and CD11b in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Methods: Totally, 156 cases of acute myocardial infarction who underwent PCI in The People's Hospital of Huaiyin from August 2015 to March 2019 were selected as the observation subjects, and divided into the control group and the observation group according to the random number method, 78 cases in each group. The patients in the control group received PCI therapy, and those in the observation group were treated with Tirofiban on the basis of the control group. The treatment protocol was as follows: the final concentration was diluted to 50 g/mL with normal saline, intravenous drip at the rate of 0.4 g/(kg·min) in the first 0.5 h, and then continuous intravenous drip at the rate of 0.1 g/(kg·min) until 36 h after operation. Myocardial reperfusion, serum PTX3 and CD11b and major adverse cardiac events between the two groups were compared and analyzed. Results: At 3rd day after operation, there was no significant difference in the proportion of TIMI grade 3 between the two groups. The proportion of TMP3 grade and ST segment elevation reduction (STR) $>50\%$ in the observation group was significantly higher than that in the control group (91.02% vs 79.49%; 85.90% vs 70.51%, all $P<0.05$). The level of LVEF in the two groups was significantly increased, and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The level of LVEDD in the two groups was significantly decreased, and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The lev-

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81400326);山东省医药卫生科技发展计划项目(No:WS2017023)

^{*}通信作者:胡波,E-mail:wsng999@163.com,济南市历下区解放东路 9677 号山东省立医院东院区

els of PTX3 and CD11b in the two groups were significantly decreased, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the follow-up of 6 months, the total incidence of MACE in observation group was significantly lower than that in control group (3.85% vs 15.38%, all $P < 0.05$). Conclusion: Tirofiban in the treatment of acute myocardial infarction can effectively improve myocardial perfusion, restore cardiac function, down-regulate the level of PTX3 and CD11b, and reduce the incidence of MACE.

Key words Tirofiban; Acute myocardial infarction; PTX3; CD11b

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是指在冠状动脉急性或持续性缺血缺血而诱发心肌组织坏死的心血管疾病, 临床表现为胸骨后疼痛、低血压、心律失常甚至休克等症状, 致死率高^[1,2]。临床以尽早疏通阻塞动脉和恢复损伤心肌再灌注为主要目标^[3], 经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是临床治疗 AMI 的首选方法, 但 PCI 术会增加血栓脱落、慢复流、微循环堵塞及心力衰竭等不良事件^[4], 因而需联合抗血小板聚集药物以降低术后风险。替罗非班是常见的血小板糖蛋白受体拮抗剂, 其可在阻止血小板聚集的基础上发挥抗血栓功效^[5]。五聚素 3 (PTX3) 是保守、可溶的结构蛋白, 主要由平滑肌细胞、巨噬细胞等分泌合成, 并在白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子等炎性因子的激活下大量增殖^[6]。中性粒细胞表面粘附分子 (CD11b) 归属于整合素类细胞粘附因子, 其可介导机体的防御机制、炎症反应和血栓形成等病理生理反应, 且其在 AMI 患者体内呈异常表

达^[7], 二者均与 AMI 的发生、发展有一定的关联, 本文探讨替罗非班对 AMI 患者血清 PTX3 及 CD11b 表达的影响。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 8 月-2019 年 3 月济南市槐荫人民医院收治的 156 例 AMI 患者, 随机将其分成观察组和对照组, 各 78 例。对照组患者行 PCI 术, 观察组患者在对照组的基础上静脉注射替罗非班。比较 2 组患者年龄、性别、基础疾病、吸烟史、饮酒史、病变血管数目、入院时血压、梗死部位、入院至手术时间及冠脉病变特征等基线资料, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

纳入标准: ①符合 2010 年版本 AMI 诊断指南^[8], 心电图出现动态变化, 血清肌钙蛋白等指标水平超上限 2 倍, 发病至入院时间 12 h 内; ②符合 PCI 手术指征, 且患者伴有持续性胸痛等症状; ③首次发生 AMI, 且近 3 个月未服用抗炎、糖皮质激素等

表 1 2 组患者基线资料比较

基线资料	观察组 ($n = 78$)	对照组 ($n = 78$)	t/χ^2	P
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	60.46 $\pm$ 5.10	59.50 $\pm$ 6.55	0.727	0.469
病变血管数目 (条, $\bar{x} \pm s$)	1.81 $\pm$ 0.34	1.74 $\pm$ 0.42	0.814	0.418
男性 [例 (%)]	41 (52.56)	48 (61.54)	1.282	0.258
冠状病变特征 [例 (%)]			0.525	0.769
前降支	41 (52.56)	37 (47.44)		
回旋支	23 (29.48)	27 (34.62)		
右冠状动脉	14 (17.96)	14 (17.94)		
梗死面积 (cm^2 , $\bar{x} \pm s$)	9.03 $\pm$ 1.01	8.92 $\pm$ 0.99		
梗死部位 [例 (%)]			0.572	0.751
下壁	31 (39.74)	27 (34.62)		
前壁	25 (32.05)	29 (37.18)		
下壁合并右室	22 (28.21)	22 (28.20)		
入院时收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	116.78 $\pm$ 14.98	119.34 $\pm$ 15.09	1.063	0.289
入院时舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.98 $\pm$ 5.67	77.45 $\pm$ 6.09	0.499	0.619
入院至手术时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	6.09 $\pm$ 1.01	6.13 $\pm$ 0.97	0.252	0.801
高血脂 [例 (%)]	19 (24.36)	15 (19.23)	0.602	0.438
糖尿病 [例 (%)]	21 (26.92)	16 (20.51)	0.886	0.347
吸烟史 [例 (%)]	21 (26.92)	17 (21.79)	0.557	0.456
饮酒史 [例 (%)]	18 (23.08)	15 (19.23)	0.346	0.556

药物。

排除标准:①患有急性炎症疾病、恶性肿瘤、自身免疫疾病者;②心、肝、肾等器官严重损害者;③存在凝血功能障碍,近1年内存在活动性出血,血小板异常或有血小板减少病史;④对替罗非班等研究药物或冠脉造影剂过敏者;⑤哺乳或妊娠期妇女。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属均知情并签署同意书。

方法 所有患者入院后均行冠脉造影,以确诊病灶部位和病变血管数目,在发病后12 h内经股动脉或桡动脉穿刺下完成PCI术。对照组患者给予常规药物治疗法,术前咀嚼阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20080078,规格:100 mg),首次负荷剂量为300 mg;口服硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20056410,规格:75 mg],首次负荷剂量为300 mg;术中应用肝素(50 U/kg),以发挥抗凝作用;术后持续口服阿司匹林和氯吡格雷片,剂量分别为100 mg/d和75 mg/d,同时术后所有患者均行抗心肌缺血常规治疗。观察组患者在对照组患者的基础上术前1 h静脉滴注替罗非班(山东新时代药业有限公司,国药准字H20090227,规格:12.5 mg),应用生理盐水稀释终浓度为50 g/mL,前0.5 h以0.4 g/(kg·min)的速率静脉滴注,后以0.1 g/(kg·min)的速率持续静脉滴注至术后36 h。

观察指标

1. 心肌再灌注指标。于术后3 d应用心肌梗死溶栓治疗,心肌梗塞溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级、心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion, TMP)和心电图ST段抬高回落(ST-segment resolution, STR)评估梗死血管再灌注情况,并记录2组患者TIMI 3级、TMP 3级和STR > 50%的例数。TIMI具体标准^[9]:0级:无灌注,血管闭塞远端未见前向血流;1级:渗透,无灌注,仅有部分造影剂通过闭塞位置,远端血管未见明显充盈;2级:部分灌注,3个心动周期后,造影剂可全部充盈冠脉远端,但造影剂充盈或清除血管的速度较慢;3级:完全灌注,3个心动周期后,造影剂充盈完全,且充盈和速度恢复正常水平。TMP分级^[10]:0级:造影剂无法染色或通过血管;1级:心肌组织内存在造影剂染色现象,但无法正常排空;2级:心肌组织内造影剂排空速率较慢;3级:心肌组织造影剂正

常排空。STR是术前和术后2 h心电图ST段抬高总和的差值和术前ST段抬高总和的比例,STR > 50%表明回落正常,STR ≤ 50%表明回落异常^[11]。

2. 心功能。入院后次日空腹(术前)和术后3 d对所有患者行超声心动图检查,由高年资影像学技师测量患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)等心功能指标,每名患者测量2次,取平均值,且变异度不超过10%。

3. PTX3和CD11b水平。于患者入院后次日(术前)和术后3 d采集患者空腹外周静脉血4 mL,加入EDTA-K2抗凝剂后,2 mL应用德国Sigma离心机以半径8 cm,3 000转/min,离心10 min,获得上清液, -70℃条件下贮存,应用美国BIOTEK全自动酶标仪酶联免疫吸附法测定血清PTX3水平,试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司;2 mL外周血,与抗凝剂混匀后取100 μL全血,然后加入20 L藻红蛋白标记的抗CD11b单抗,混匀后静置30 min,加入2 mL专用溶血素(美国BD公司),去除红细胞后,应用德国Sigma离心机以1 000转/min,离心5 min,弃去上清液,加入1 mL磷酸盐缓冲液洗涤,继续以1 000转/min,离心10 min,加入0.5 mL磷酸盐缓冲液,待检测,应用FAC Scan型流式细胞仪(美国BD公司)测定CD11b相对表达水平。

4. 主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular event, MACE)。随访6个月,记录2组患者出现再发心肌梗死、心律失常、心绞痛、心力衰竭、心源性休克及心源性死亡等不良事件。

5. 出血并发症及血小板减少症。术后30 d观察2组血小板减少症和出血性并发症的发生情况。血小板减少症:极重度为血小板计数(PLT) < 20 × 10⁹/L;重度为PLT < 50 × 10⁹/L;轻度为PLT < 100 × 10⁹/L。出血并发症按:大量出血:颅内出血或大出血,红细胞压积降低 ≥ 15%或血红蛋白(Hb)降低 ≥ 5 g/dL;少量出血:包括自发咯血、呕血及血尿,未察觉出血引起血红蛋白降低 ≥ 4 g/dL,但 ≤ 5 g/dL或红细胞压积降低 ≥ 12%但 ≤ 15%;极微出血:可察觉出血引起红细胞压积降低 ≥ 10%或Hb降低 ≥ 3 g/dL;不明显出血:失血未达上述标准。

统计学分析 采用SPSS 25.0统计学软件,计数资料以百分数(%)表示,采用χ²检验;计量资料

符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,经方差齐性检验,比较行配对 t 检验或独立 t 检验;应用 Spearman 法行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

心肌再灌注指标 术后 3 d,2 组患者 TIMI 3 级血流比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者 TMP 3 级比例和 STR > 50% 占比明显高于对照组(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 2 组患者心肌再灌注指标比较[例(%)]				
组别	例	TMP 3 级	STR > 50%	TIMI 3 级血流
观察组	78	71(91.02)	67(85.90)	66(84.62)
对照组	78	62(79.49)	55(70.51)	59(75.64)
χ^2		4.131	5.416	1.973
P		0.042	0.020	0.160

心功能 术前 2 组患者 LVEF 和 LVEDD 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。术后 3 d,2 组患者 LVEF 明显提高,且观察组明显高于对照组(P 均 < 0.05);2 组患者 LVEDD 明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05),见表 3。

血 PTX3 和 CD11b 水平 术前 2 组患者血 PTX3 和 CD11b 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。术后 3 d,2 组患者血 PTX3 和 CD11b 水平明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05),见表 4。

血 PTX3、CD11b 与 TIMI 血流分级相关性 相关性分析表明,治疗后 PTX3($r = -0.033, P = 0.684$)和 CD11b($r = -0.129, P = 0.108$)与 TIMI 分级均无明显相关性。

MACE 发生率比较 随访 6 个月,观察组患者 MACE 总发生率明显低于对照组($P < 0.05$),且 2 组患者均未出现血小板减少症和发生出血,见表 5。

讨 论

本研究中,治疗后,观察组患者 TMP 3 级比例和 STR > 50% 占比明显高于对照组(P 均 < 0.05);2 组患者 LVEF 均明显提高,LVEDD 均明显降低,且观察组患者效果更佳,提示替罗非班可有效改善 PCI 术患者心肌再灌注水平,提高患者心功能指标。替罗非班是 GP IIb/IIIa 受体抑制剂,可有效抑制血小板和纤维蛋白等类型的血栓形成,在术前给药并辅以阿司匹林和氯吡格雷可更好地疏通病变血管,恢复血流灌注,强化抗血栓价值,进而恢复患者心功能,改善生活质量^[12,13]。翁庆忠等^[14]研究 150 例急性冠脉综合征患者表明,替罗非班联合择期 PCI 可有效恢复血流灌注,提高心功能,降低术后并发症,与本文研究结果一致。

AMI 的病理基础为冠脉管腔狭窄、痉挛和血栓形成等,其本质为机体炎症反应和氧化应激作用介

表 3 2 组患者心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LVEF (%)		t	P	LVEDD (mm)		t	P
		术前	术后 3d			术前	术后 3d		
观察组	78	50.54 $\pm$ 4.03	54.98 $\pm$ 2.09	8.638	<0.001	50.51 $\pm$ 2.32	46.78 $\pm$ 2.21	10.281	<0.001
对照组	78	50.67 $\pm$ 2.87	52.01 $\pm$ 3.43	2.646	0.009	50.43 $\pm$ 2.54	48.52 $\pm$ 2.34	4.884	<0.001
t		0.232	6.530			0.205	4.774		
P		0.817	<0.001			0.838	<0.001		

表 4 2 患者 PTX3 和 CD11b 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PTX3 (mg/L)		t	P	CD11b (Mnx)		t	P
		术前	术后 3d			术前	术后 3d		
观察组	78	10.71 $\pm$ 3.12	5.16 $\pm$ 1.01	14.947	<0.001	24.09 $\pm$ 3.92	10.73 $\pm$ 2.17	26.334	<0.001
对照组	78	10.62 $\pm$ 2.01	8.12 $\pm$ 1.13	9.575	<0.001	23.82 $\pm$ 4.01	15.39 $\pm$ 3.00	14.867	<0.001
t		0.214	17.249			0.425	11.116		
P		0.831	<0.001			0.671	<0.001		

表 5 2 组患者主要不良心脏事件比较

组别	例	再发心肌梗死	心律失常	心绞痛	心力衰竭	心源性休克	心源性死亡	总发生率[例(%)]
观察组	78	1	1	1	0	0	0	3(3.85)
对照组	78	2	3	3	2	1	1	12(15.38)
χ^2								5.974
P								0.015

导的动脉粥样硬化斑块破裂,进而诱发血管损伤和堵塞^[15]。PTX3 是长链正五聚体蛋白,主要由血管单核细胞和内皮细胞合成并分泌,且储存于中性粒细胞中,其可由白细胞介素等炎性因子诱发而大量增殖。曲华清等^[16]报道,血清 PTX3 在 AMI 患者体内异常升高,且其动态变化与 AMI 诊断、预后评估有一定的关系。CD11b 是常见的粘附因子,其正常情况下仅在中性粒细胞和单核细胞中低水平表达;而当机体发生炎症反应时,其可通过细胞粘附因子-1 介导白细胞和内皮细胞,损伤血管,诱发心肌梗死、冠脉粥样硬化等病理改变。本研究表明,治疗后,2 组患者血 PTX3 和 CD11b 水平明显降低,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$),提示术前滴注替罗非班可有效降低 PTX3 和 CD11b 水平,改善患者炎症反应,优化患者病情状态。

综上所述,替罗非班可有效提高 AMI 患者心肌灌注情况,恢复心功能,降低 PTX3、CD11b 水平及 MACE 发生率。

参考文献

- 侯剑飞,罗雅月,董能斌,等.红芪多糖对急性心肌梗死大鼠心肌氧化损伤及 ERK/Nrf2/HO-1 通路的影响[J].内科急危重症杂志,2020,26(2):143-147.
- 甘小勤,周强,贾丽,等.区域协同体系对不具备急诊冠脉介入能力医院急性心肌梗死患者救治的影响[J].内科急危重症杂志,2019,25(6):446-449.
- 张连芹,石梦竹,顾天楚,等.心肌缺血-再灌注损伤处理策略的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2018,34(9):921-923.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind randomized controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10115): 31-40.
- Kim SH, Kim TG, Kong MH. Intra-arterial and intravenous tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular coil embolization of cerebral aneurysm[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(5): 518-526.

- Qin S, Chen X, Gao M, et al. Prenatal exposure to lipopolysaccharide induces PTX3 expression and results in obesity in mouse offspring[J]. Inflammation, 2017, 40(1): 1847-1861.
- Faridi MH, Khan SQ, Zhao W, et al. CD11b activation suppresses TLR-dependent inflammation and autoimmunity in systemic lupus erythematosus. [J]. J Clin Invest, 2017, 127(4): 1271-1283.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.
- Gwag HB, Park TK, Song YB, et al. Morphine does not affect myocardial salvage in ST-Segment elevation myocardial infarction[J]. Plos One, 2017, 12(1): e0170115.
- Zaki T, Labib S, El-Abbady M, et al. Local intracoronary infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors via a perfusion catheter versus intracoronary guiding catheter injection during primary percutaneous coronary intervention: A pilot observational study[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2017, 33(3): 258-265.
- Ahmed SM, Hoque AM, Rahman MS, et al. Correlation of Mean Platelet Volume with ST Segment Resolution after Thrombolytic Therapy in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. [J]. Mymensingh Med J, 2020, 29(3): 553-559.
- Kwok CS, Potts J, Gulati M, et al. Effect of gender on unplanned readmissions after percutaneous coronary intervention (from the Nationwide Readmissions Database). [J]. Am J Cardiol, 2018, 121(7): 810-817.
- 许晴鹤,周炳凤,徐少东,等.急诊经皮冠状动脉介入术治疗的急性心肌梗死患者围术期联合使用替罗非班、阿司匹林和氯吡格雷的疗效和安全性[J].广西医学,2019,41(18):2309-2313,2325.
- 翁庆忠,林文果,刘丽,等.早期应用替罗非班对急性冠脉综合征择期冠脉介入治疗心肌微循环灌注及左心室功能的影响[J].四川医学,2016,37(10):1152-1156.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.
- 曲华清,唐强,刘坤.急性冠脉综合征患者血清五聚素 3 水平及与近期预后的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2015,14(08):655-658.

(2020-07-20 收稿 2021-10-13 修回)

(上接第 456 页)

- Masson JB, Kovac J, Schuler G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2: 811-820.
- EL-Gamel A. Cardiovascular collapse during transcatheter aortic valve replacement: diagnosis and treatment of the "perilous pentad"[J]. Aorta (Stamford), 2013, 1(6): 276-282.
- 潘文志,张蕾,张晓春,等.经导管主动脉瓣置换术中循环崩溃成功抢救 2 例[J].中国介入心脏病学杂志,2017,25(3):172-173.
- Trenkwalder T, Pellegrini C, Holzamer A, et al. Prophylactic ECMO during TAVI in patients with depressed left ventricular ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(4): 366-374.
- Alkhalil A, Hajjar R, Ibrahim H, et al. Mechanical circulatory support in transcatheter aortic valve implantation in the United States (from the National Inpatient Sample) [J]. Am J Cardiol, 2019, 124(10):

1615-1620.

- Salaun E, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement: procedure and outcomes[J]. Cardiol Clin, 2020, 38(1): 115-128.
- 李龙君,王华炜,彭云珠,等.经导管主动脉瓣置换术中循环崩溃一例[J].华西医学,2020,35(4):471-475.
- Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(17): 1552-1562.
- Vollema EM, Delgado V, Bax JJ. Echocardiography in transcatheter aortic valve replacement[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(9): 1384-1399.

(2021-09-22 收稿)

布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 减少老年气管切开患者肺部感染

张新峰 刘自双 陈珊珊 刘芳芳 魏莉*

首都医科大学附属北京康复医院老年康复中心,北京 100040

摘要 目的:探讨布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对老年气管切开患者肺部感染的预防作用。方法:回顾性分析 2017 年 10 月-2018 年 10 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 98 例老年气管切开患者的临床资料,按照不同治疗方法分为 A 组(胸腺肽 $\alpha 1$)和 B 组(胸腺肽 $\alpha 1$ + 布地奈德混悬液)。对比 2 组患者的住院时间,治疗前和拔管即刻体液免疫功能、细胞免疫功能、机械通气期间肺部感染发生率及药物不良反应发生率。结果:B 组患者的住院时间短于 A 组($P < 0.05$);治疗前 2 组患者各项免疫功能指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。与治疗前比较,拔管即刻 2 组患者 IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4、自然杀伤细胞(NK)比例、CD3⁺ 比例、CD4⁺ 比例、CD4⁺/CD8⁺ 值升高,且 B 组更高(P 均 < 0.05),CD8⁺ 比例降低,且 B 组更低($P < 0.05$);机械通气期间 2 组患者肺部感染发生率分别为 1.92% 和 17.39%,B 组低于 A 组($P < 0.05$);2 组患者药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:对于老年气管切开患者应用布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$,能够缩短治疗时间,提高患者免疫功能,降低肺部感染发生率。

关键词 布地奈德; 胸腺肽 $\alpha 1$; 老年人; 气管切开; 肺部感染

中图分类号 R562 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210608

Budesonide suspension combined with thymosin $\alpha 1$ reduced incidence of pulmonary infection in elderly patients with tracheotomy ZHANG Xin-feng, LIU Zi-shuang, CHEN Shan-shan, LIU Fang-fang, WEI Li*. Geriatric Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100040, China
Corresponding author: WEI Li, E-mail: scaiclm@163.com

Abstract Objective: To investigate the preventive effect of budesonide suspension combined with thymosin $\alpha 1$ on pulmonary infection in elderly patients with tracheotomy. Methods: The data of 98 elderly tracheotomy patients admitted to the hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A (thymosin $\alpha 1$) and group B (thymosin $\alpha 1$ + budesonide suspension) according to different treatment protocols. The length of hospital stay, the humoral immune function and cellular immune function indexes before and immediately after extubation, the incidence of lung infection during mechanical ventilation, and the incidence of adverse drug reactions during mechanical ventilation were compared between the two groups. Results: The hospital stay in the group B was shorter than that in group A ($P < 0.05$). There were no significant differences in the immune function indexes between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The IgG, IgA, IgM, complement C3, complement C4, NK cell ratio, CD3⁺ ratio, CD4⁺ ratio, CD4⁺/CD8⁺ values immediately after extubation were increased in both groups ($P < 0.05$), and those in the group B were higher than those in group A ($P < 0.05$). CD8⁺ ratio was reduced in both groups ($P < 0.05$), and that in the group B was lower than in group A ($P < 0.05$). The incidence of pulmonary infection during mechanical ventilation in the two groups was 1.92% and 17.39%, respectively, and that in group B was lower than that in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: For elderly patients with tracheotomy, budesonide suspension combined with thymosin $\alpha 1$ can reduce treatment time, improve the immune function of patients and decrease the incidence of pulmonary infection.

Key words Budesonide; Thymosin $\alpha 1$; Elderly; Tracheotomy; Pulmonary infection

老年患者免疫功能衰退,气管切开后易发生肺部感染^[1]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是人工合成的高纯度小分子多肽,具有提高细胞免疫和体液免疫的功能,抑制呼吸道细菌滋生繁殖,预防肺部感染^[2]。而布地奈德混悬液的主要成分是糖皮质激素,具有较高的亲脂性,能够稀释痰液,抑制过敏递质分泌,降低炎症反

应,减少痰液分泌^[3]。本研究将布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 应用于老年气管切开患者,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2017 年 10 月-2018 年 10 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 98 例

* 通信作者:魏莉, E-mail: scaiclm@163.com, 北京市石景山八大处西下庄

老年气管切开患者的临床资料,按照不同治疗方法分为A组(胸腺肽 $\alpha 1$)和B组(胸腺肽 $\alpha 1$ +布地奈德混悬液)。其中A组46例(男24,女22),年龄60~83岁,平均(69.1 ± 10.2)岁,行气管切开术的原发病:颅脑损伤25例,脑出血13例,脑梗死6例,高位颈髓损伤2例,封管时间13~16d,平均(15.83 ± 2.62)d,拔管时间16~20d,平均(18.02 ± 3.15)d;B组52例(男27,女25),年龄60~83岁,平均(68.9 ± 10.2)岁,行气管切开术的原发病:颅脑损伤27例,脑出血15例,脑梗死8例,高位颈髓损伤2例,封管时间13~17d,平均(15.90 ± 2.67)d,拔管时间16~21d,平均(18.74 ± 3.29)d。2组间资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:入院后48h经X线检查未发生感染患者;无严重并发症患者。排除标准:治疗期间死亡患者;严重意识障碍患者;心、肝、肾功能不全者;其他疾病感染患者;癌症患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

方法 机械通气期间,A组给予胸腺肽 $\alpha 1$ (成都地奥九泓制药,国药准字H20020545),1.6mg胸腺肽 $\alpha 1$,皮下注射,1次/d。患者术后行气管切开机械通气,并采取雾化吸入联合常规排痰,具体方法:0.75mg硫酸特布他林(成都华宇制药有限公司,国药准字H20010703)和15mg盐酸氨溴索(德国勃林格殷格翰公司,国药准字J20140032)加入面罩型雾化吸入器,采用密闭式吸痰管吸痰,给予支气管扩张剂、抗感染和支持治疗,同时给予丙种球蛋白治疗(10g丙种球蛋白用稀释液配置成50mL,静脉滴注,1次/d),定时翻身、拍背、口腔护理等,加强气管切开后呼吸道管理。

机械通气期间,B组在A组的治疗基础上给予布地奈德混悬液(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20140475),2mL/次,雾化吸入,1次/d。

观察指标 ①住院时间;②体液免疫功能指标:治疗前和拔管即刻所有患者清晨空腹采血3~5mL,于恒温离心机离心,以3500转/min,离心10min,取上清。将血清样品与测定试剂按照步骤依次加入酶标板,然后用酶标仪进行测定,测定指标包括IgG、IgA、IgM、补体C3、C4;③细胞免疫功能指标:治疗前和拔管即刻所有患者清晨空腹静脉采血1mL,于6h后进行荧光标记,标记自然杀伤细胞(NK)和T细胞亚群,按照说明书制定上机样本,在流式细胞仪上进行检测,测定指标包括NK细胞比例、CD3⁺比例、

CD4⁺比例和CD8⁺比例,并计算CD4⁺/CD8⁺值;④肺部感染发生率:肺部感染诊断标准^[4]为呼吸道分泌物明显增多,气管分泌物呈脓性,且 $T > 38^{\circ}\text{C}$,血常规检查白细胞 $> 1.5 \times 10^{10}$ 个/mL,呼吸音粗糙;⑤药物不良反应发生率:布地奈德混悬液不良反应有血管神经性水肿、支气管痉挛、发热、头痛;胸腺肽 $\alpha 1$ 不良反应有胃肠道反应、恶心、食欲不振。

统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件。计数资料用百分数(%)表示,用 χ^2 检验,若理论频数为1~5则需校正;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

住院时间 B组患者的住院时间(23.51 ± 3.91)d短于A组(25.83 ± 2.28)d($P < 0.05$)。

体液免疫功能 治疗前2组患者各项体液免疫功能指标比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与治疗前比较,拔管即刻,2组患者IgG、IgA、IgM、补体C3、C4比例升高(P 均 <0.05),且B组更高($P < 0.05$),见表1。

细胞免疫功能 治疗前2组患者各项细胞免疫功能指标比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与治疗前比较,拔管即刻2组患者NK细胞比例、CD3⁺比例、CD4⁺比例和CD4⁺/CD8⁺值升高(P 均 <0.05),且B组更高($P < 0.05$),CD8⁺比例降低,且B组更低($P < 0.05$),见表2。

肺部感染发生率 机械通气期间,B组肺部感染患者1例(1.92%),A组肺部感染患者8例(17.39%)。B组肺部感染发生率低于A组($P = 0.022$)。

药物不良反应发生率 机械通气期间,B组患者神经性水肿2例,发热2例,头痛1例,不良反应发生率为9.62%(5/52);A组食欲不振2例,恶心1例,不良反应发生率为6.52%(3/46),2组比较,差异无统计学意义($P = 0.850$)。

讨 论

老年气管切开后并发症较多,以肺部感染最为常见^[5]。气管切开后呼吸道分泌物淤积,阻塞气管,容易引发肺部感染^[6]。目前主要采用叩背、吸痰及保持呼吸道通畅等常规预防肺部感染^[7]。老年患者免疫机能严重降低,极易引发肺部感染^[8]。因此,抑制炎症反应,提高免疫功能,减少痰液分泌是预防老年气管切开后肺部感染的关键。

表 1 2 组患者体液免疫功能指标比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	IgG		IgA		IgM	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A 组	46	10.29 ± 1.58	11.52 ± 1.72 *	1.31 ± 0.21	1.61 ± 0.28 *	0.96 ± 0.15	1.14 ± 0.19 *
B 组	52	10.36 ± 1.62	12.61 ± 2.08 **	1.25 ± 0.19	1.75 ± 0.32 **	0.91 ± 0.14	1.25 ± 0.23 **
t 值	—	0.216	2.805	1.485	2.291	1.706	2.561
P 值	—	0.829	0.006	0.141	0.024	0.091	0.012

组别	例	补体 C3		补体 C4	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A 组	46	0.87 ± 0.12	1.38 ± 0.23 *	0.22 ± 0.03	0.33 ± 0.05 **
B 组	52	0.89 ± 0.14	1.51 ± 0.26 **	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.06 *
t 值	—	0.754	2.607	1.385	2.669
P 值	—	0.453	0.011	0.169	0.009

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,** $P < 0.05$

表 2 2 组患者细胞免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	NK 细胞 (%)		CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A 组	46	27.35 ± 4.58	30.75 ± 5.38 *	56.22 ± 8.31	63.20 ± 10.12 *	27.32 ± 4.29	32.47 ± 5.13 *
B 组	52	27.41 ± 4.62	32.99 ± 5.51 **	56.18 ± 8.27	67.83 ± 10.38 **	27.35 ± 4.34	34.81 ± 5.24 **
t 值	—	0.064	2.031	0.024	2.230	0.034	2.228
P 值	—	0.949	0.045	0.981	0.028	0.973	0.028

组别	例	CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值	
		治疗前	拔管即刻	治疗前	拔管即刻
A 组	46	35.52 ± 5.67	29.07 ± 5.85 *	0.76 ± 0.11	1.12 ± 0.17 *
B 组	52	35.48 ± 5.72	26.33 ± 4.57 **	0.77 ± 0.12	1.32 ± 0.22 **
t 值	—	0.035	2.599	0.428	4.987
P 值	—	0.972	0.011	0.670	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,** $P < 0.05$

本研究发现,在加强呼吸道管理的基础上给予布地奈德混悬液雾化吸入,能够降低痰液粘稠度,减少刺激性咳嗽及气道出血,增强排痰效果,改善肺功能,进而加快患者康复进程^[9]。布地奈德混悬液联合胸腺肽 α1 用于预防老年气管切开患者能够提高患者体液免疫指标,预防肺部感染。胸腺肽 α1 是胸腺肽第 V 组分中最具免疫活性的成分,能够诱导 T 细胞分化成熟,增加机体免疫细胞数量,有效预防肺部感染^[10]。布地奈德混悬液可以选择性地结合糖皮质受体,抑制过敏递质分泌和病原菌繁殖,使病原菌失去破坏宿主细胞的能力,直接进入支气管发挥抗炎、抗渗出、抗过敏的作用,从而提高患者机体体液免疫功能^[11]。

此外,布地奈德混悬液联合胸腺肽 α1 用于预防老年气管切开患者肺部感染能够提高患者细胞免疫指标。其中,CD3⁺ 比例越高,外周血细胞总数越多,更易识别抗原所产生的活化信号,稳定 T 细胞受体结构,增强吞噬细胞的抗感染作用,CD4⁺ 比例

越高,辅助细胞数越多,主要用于传递信息,能够防止免疫损伤进展,重建免疫功能,CD8⁺ 比例反映抑制细胞数量,主要用于杀死感染细胞,能够识别抗原产生的活化信号,增强 T 细胞与靶细胞之间的相互作用,NK 细胞,由骨髓细胞发育而成,具有免疫监视功能,可以预防肺部感染。CD4⁺/CD8⁺ 是免疫系统中淋巴细胞的重要组成部分,是判断机体免疫功能紊乱的敏感指标,若 CD4⁺/CD8⁺ 降低,说明免疫功能严重下降,患者感染发生率则显著增高^[12,13]。本研究中 A 组和 B 组拔管即刻 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高且 B 组均高于 A 组,拔管即刻 CD8⁺ 均下降且 B 组低于 A 组,提示布地奈德混悬液联合胸腺肽 α1 能够有效调节老年气管切开患者的外周血 T 淋巴细胞亚群水平^[12,13]。布地奈德混悬液可以作用于患者多个气道的炎症反应环节,抑制气道中的炎症因子合成与分泌,调节平滑肌细胞中 β 肾上腺素受体反应途径,从而降低机体

(下转第 492 页)

胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎患者治疗效果和免疫功能*

代兆华¹ 郭萌² 贾玉凤³ 李欣¹ 王大鹏⁵ 王彬^{4*}

邢台医学高等专科学校第二附属医院 ¹ 重症医学科 ² 内科 ³ 功能科 ⁴ 内分泌科, 河北邢台 054000

⁵ 沙河市人民医院检验科, 河北沙河 054100

摘要 目的: 研究胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)呼吸机相关性肺炎(VAP)患者免疫功能及对外周血单个核细胞(PBMC)中 Notch 信号通路的影响。方法: 选取邢台医学高等专科学校第二附属医院 2017 年 6 月-2020 年 3 月收治的 124 例 MRSA VAP 患者, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各 62 例。其中对照组采用常规抗感染、支持治疗及静脉滴注利奈唑胺, 观察组在对照组基础上加用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗。比较 2 组患者临床疗效、临床指标、治疗前/后呼吸力学指标及免疫细胞水平, 检测 PBMC 中 Notch 信号通路中相关 mRNA 表达情况。结果: 观察组总有效率高于对照组(95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$)。观察组的吸痰次数明显少于对照组, 机械通气时间及住院时间明显短于对照组(P 均 < 0.05)。治疗后观察组 Treg 明显高于对照组, Th17 明显低于对照组(P 均 < 0.05)。治疗后 2 组患者的呼吸力学指标(气道阻力、气道峰压、呼吸做功)及 Notch 信号通路中相关 mRNA (Notch1, Hey1, Hes1) 表达水平明显降低, 且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05)。结论: 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺治疗 MRSA VAP 患者疗效显著, 可能通过抑制外周血 PBMC 中 Notch 信号通路而调节 Th17、Treg 分化, 从而改善患者免疫功能, 提高疗效。

关键词 胸腺肽 $\alpha 1$; 利奈唑胺; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 呼吸机相关性肺炎; 免疫功能; Notch 信号通路
中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210609

Thymosin $\alpha 1$ combined with linezolid improves therapeutic efficacy and immune function in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia DAI Zhao-hua¹, GUO Meng², JIA Yu-feng³, LI Xin¹, WANG Da-peng⁵, WANG Bin^{4*}. ¹Department of Critical Care Medicine; ²Department of Internal Medicine; ³Department of Functional Division; ⁴Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China; ⁵Department of Clinical Laboratory, Shahe People's Hospital, Shahe 054100, China

Corresponding author: WANG Bin, E-mail: 406058936@qq.com

Abstract Objective: To study the effect of thymosin $\alpha 1$ combined with linezolid on immune function of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia (MRSA VAP) patients and Notch signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Methods: A total of 124 MRSA VAP patients admitted in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from June 2017 to March 2020 were divided into observation group (62 cases) and control group (62 cases) according to the method of random number table, among which the control group was treated with routine anti-inflammatory, supportive treatment and intravenous injection of linezolid, and the observation group was treated with thymosin $\alpha 1$ on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical indexes, respiratory mechanics indexes and levels of immune cells before and after treatment were compared between the two groups, and the expression of related mRNA in Notch signaling pathway in PBMCs was detected. Results: The total effective rate in observation group was higher than control group (95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$). The frequency of sputum suction, mechanical ventilation time and hospital stay in the observation group were significantly lower or shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The number of Treg in the observation group was significantly higher than that in the control group after treatment, while that of Th17 cells was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The expression levels of respiratory mechanics indexes (airway resistance, airway peak pressure, respiratory work) and related mRNA in Notch signaling pathway (Notch 1, Hey1, Hes1) were significantly decreased in both groups after treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Thymopeptide $\alpha 1$ combined with linezolid exerts curative effect on MR-

* 基金项目: 河北省邢台市科技计划项目 (No:2019ZC341)

* 通信作者: 王彬, E-mail: 406058936@qq.com, 邢台市桥西区钢铁北路 618 号

SA VAP patients, probably by regulating Th17 and Treg differentiation by inhibiting Notch signaling pathway in peripheral blood, thus improving immune function and therapeutic effect.

Key words Thymosin α 1; Linazolamide; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Ventilator-associated pneumonia; Immune function; Notch signaling pathway

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是临床重症医学科常见的感染性疾病,与呼吸机的使用密切相关,其中多重耐药菌引起的重症 VAP 的病死率可达 76%,因此早期预防、合理选择抗菌药物治疗至关重要^[1~4]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是常见的引起 VAP 的泛耐药菌,利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂,对 MRSA、肺炎链球菌等多种革兰氏阳性菌有良好的抗菌效果,已在临床广泛应用^[5]。VAP 患者往往伴随免疫功能的异常(如 Treg、Th17 异常表达),其中 Notch 信号通路是调节机体免疫功能重要的信号通路,尽管联合使用胸腺肽 α 1 可改善重症肺炎患者机体的免疫功能,但对于联合利奈唑胺的疗效并未得到论证^[6,7],因此本文将通过实例进一步探讨。

资料与方法

一般资料 选取邢台医学高等专科学校第二附属医院 2017 年 6 月-2020 年 3 月收治的 MRSA VAP 患者 124 例(男 74,女 50),年龄 45~75 岁,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 62 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者入组前均知情并签署同意书。

纳入标准:①均符合中华医学会重症医学分会 2013 版《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》中关于 VAP 的诊断标准^[3];②胸部 X 线影像显示新发生或进展性浸润阴影;③外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$,体温 $> 38^\circ C$ 或 $< 36^\circ C$,气管支气管内存在脓性分泌物,满足以上 3 项中的至少 2 项;④感染病原菌为 MRSA。

排除标准:①伴随急性呼吸窘迫综合征、肺水肿、肺栓塞、肺结核、肺部肿瘤等肺部疾病;②对本次研究中的药物过敏;③近期使用激素、免疫抑制剂;④利奈唑胺治疗 3 d 内被诊断出存在耐药菌株定植;⑤意识不清晰,依从性较差。

方法 2 组患者均在常规对症、支持治疗基础上进行试验,病原学检查后进行合理抗菌药物治疗,针对性的机械通气或者氧疗,并给予营养支持。对照组静脉滴注利奈唑胺(Fresenius Kabi Norge AS; 0.2 g/100 mL;批号:20190501),剂量 0.6 g,2 次/d,持续治疗 7 d。观察组在对照组基础上皮下注射胸

腺肽 α 1(成都地奥九泓制药厂;1.6 mg/瓶;批号:20190401)免疫治疗,1.6 mg/次,前 3 d 2 次/d,随后 4 d,1 次/d 给药,连续用药 7 d。2 组患者试验期间无病例退出或滑脱,均完成随访。

评价指标

1. 疗效评价。痊愈:痰培养显示病原菌感染完全消除,血常规、体温、精神等生命体征完全恢复至正常状态,CT 扫描、X 线片显示感染灶均正常。有效:痰培养显示病原菌感染部分消除,血常规、体温基本恢复至正常,CT 扫描、X 线片显示感染灶明显改善。无效:未达到以上要求。总有效率 = (痊愈 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[8]。同时统计治疗期间 2 组患者的吸痰次数、机械通气时间以及住院时间。

2. 免疫细胞水平。治疗前及治疗 7d 后采用流式细胞仪检测外周血 Treg (CD4⁺/CD25CD4⁺/Foxp3CD4⁺)及 Th17 (CD3⁺/CD4CD3⁺/IL-17CD3⁺)水平。

3. 呼吸力学指标。治疗前及治疗 7d 后检测 2 组患者呼吸力学指标,包括气道阻力、气道峰压及呼吸做功。

4. Notch 信号通路相关 mRNA 检测。治疗前/后抽取患者外周肘静脉血,采用淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),1 000 g 离心 12 000 转/min,30 min 后获取 PBMC,磷酸盐缓冲溶液洗涤后重悬备用。按照 RNA 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作要求提取总 RNA,并用 TaqMan 逆转录试剂盒(美国 Applied Biosystems 公司)将总 RNA 逆转录为 cDNA。以逆转录的 cDNA 为模板进行荧光定量 PCR 分析(Prism 7000 型 PCR 仪购自于 ABI 公司),内参物为 GADPH,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 Notch1、Hey1、Hes1 相对 GADPH 表达量,其中 $\Delta Ct = Ct$ (目的基因) - Ct (GADPH)。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线资料 2 组患者性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	例	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床肺部感染评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	伴随疾病(例)		
					脑血管疾病	高血压	冠心病
观察组	62	36/26	59.37 $\pm$ 3.54	7.23 $\pm$ 1.28	8	26	12
对照组	62	38/24	59.74 $\pm$ 3.47	7.46 $\pm$ 1.34	6	23	15
t/χ^2		0.134	0.588	0.977	0.322	0.304	0.426
P		0.741	0.558	0.330	0.570	0.581	0.514

疗效 观察组总有效率高于(95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者疗效比较

组别	例	痊愈 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组	62	33	26	3	95.16
对照组	62	22	30	10	83.87
χ^2					5.070
P					0.024

临床指标 观察组的吸痰次数明显少于对照组,机械通气时间及住院时间明显短于对照组(P 均 < 0.05),见表 3。

表 3 2 组患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	吸痰次数 (次)	机械通气时间 (d)	住院时间 (d)
观察组	62	4.68 $\pm$ 0.42	8.42 $\pm$ 1.36	10.54 $\pm$ 2.54
对照组	62	6.97 $\pm$ 0.53	10.28 $\pm$ 1.87	15.49 $\pm$ 3.21
t		26.664	6.334	9.522
P		< 0.000	< 0.000	< 0.000

Treg、Th17 水平比较 治疗前,2 组患者外周血 Treg、Th17 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,2 组 Treg 明显升高,且观察组高于对照组。而治疗后 2 组 Th17 明显降低,且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 4。

呼吸力学指标 治疗后,2 组患者的气道阻力、气道峰压、呼吸做功明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05),见表 5。

Notch 信号通路相关 mRNA 水平 治疗后,2 组患者外周血 PBMC 的 Notch1、Hey1、Hes1 mRNA 表达水平明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05),见表 6。

讨 论

临床上治疗 VAP 的方案为常规对症、支持治疗,其中利奈唑胺作为人工合成的恶唑烷酮类抗生素,已被用于治疗 MRSA 引起的社区获得性肺炎、院内获得性肺炎等感染性疾病^[9]。重症肺炎往往存在免疫功能紊乱的现象,其中免疫细胞失衡最为

常见,如 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显降低^[10],则会导致 TNF- α 、IL-17 等促炎因子大量表达,而抑炎因子(IL-10)表达水平明显降低,进而导致炎性瀑布样级联放大反应,引起多器官功能衰竭^[11,12],因此在常规对症支持治疗基础上需联合免疫调节治疗。胸腺肽 $\alpha 1$ 是免疫损害者的免疫应答调节剂,由 28 个氨基酸组成,可通过刺激外周血液淋巴细胞丝裂原而促进 T 淋巴细胞的成熟、分化,改善机体免疫细胞水平,提高现有治疗的疗效^[13]。

本次研究发现观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),表明在常规抗感染支持治疗的基础上联合使用利奈唑胺、胸腺肽 $\alpha 1$ 可改善患者血常规、体温,提高病原菌清除效率,从而加快感染灶的恢复。利奈唑胺通过作用于细菌 50S 核糖体亚单位,从而抑制 mRNA 与核糖体连接及阻止 70S 起始复合物的形成,有效抑制细菌蛋白质的合成和发挥抑菌效果,降低内毒素对机体的刺激作用^[14]。胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫治疗可有效纠正肺炎患者体内异常免疫状态,调节 T 淋巴细胞的分化、成熟、增殖。Th17/Treg 失衡在重症肺炎的发生发展中起重要作用,其中 Th17 细胞可通过分泌 IL-17 而发挥促炎作用,而 Treg 通过分泌 IL-10 而发挥抗炎作用,巢益群等^[15] 研究发现胸腺肽 $\alpha 1$ 通过调节 Th17/Treg,从而调节免疫功能,抑制机体内过强的炎性反应,进而提高重症肺炎的治疗效果,本研究结果进一步证实胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗可改善患者免疫功能,减轻炎性损伤,提高疗效。

T 淋巴细胞的增殖、分化等生理过程受到多种信号通道的调控,其中 Notch 信号通路是目前公认的调控淋巴细胞分化、调亡的信号通路^[16]。Notch 配体与细胞膜表面受体特异性结合后可激活 Notch 分子,进而转移至核内,进一步激活下游调控基因(Hey1、Hes1)的表达,从而有效调节淋巴细胞的分化,参与哮喘、慢性阻塞性肺炎等多种肺炎相关疾病的异常免疫调控。本研究发现,观察组患者在接受胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗后,Notch1、Hey1、Hes1 mRNA 表达水平 Th17 均明显降低,Treg 明显增加,表明胸腺肽

表 4 2 组患者 Treg、Th17 水平比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例	Treg		Th17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	3.34±0.88	6.46±1.42 ^{*△}	5.46±1.15	2.44±0.53 ^{*△}
对照组	62	3.55±0.86	4.21±1.14 [*]	5.71±1.26	3.12±0.67 [*]
<i>t</i>		1.344	9.729	1.154	6.268
<i>P</i>		0.181	<0.000	0.251	<0.000

注:与本组治疗前比较^{*}*P*<0.05;与对照组治疗后比较,[△]*P*<0.05

表 5 2 组患者呼吸力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	气道阻力[cm H ₂ O/(L·s)]		气道峰压(cmH ₂ O)		呼吸做功(J/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	15.69±1.57	10.25±1.22 ^{*△}	32.53±3.21	18.96±2.16 ^{*△}	0.86±0.11	0.38±0.06 ^{*△}
对照组	62	16.12±1.66	12.42±1.34 [*]	31.64±3.13	23.45±2.57 [*]	0.84±0.09	0.47±0.07 [*]
<i>t</i>		1.482	9.429	1.563	10.531	1.108	7.687
<i>P</i>		0.141	<0.000	0.121	<0.000	0.270	<0.000

注:与本组治疗前比较,^{*}*P*<0.05;与对照组比较,[△]*P*<0.05

表 6 2 组患者 Notch 信号通路相关 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	Notch1		Hey1		Hes1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	6.34±0.83	2.45±0.32 ^{*△}	5.43±0.71	1.84±0.33 ^{*△}	4.56±0.61	2.31±0.32 ^{*△}
对照组	62	6.22±0.76	3.51±0.44 [*]	5.28±0.66	2.65±0.52 [*]	4.47±0.59	3.42±0.44 [*]
<i>t</i>		0.840	15.341	1.218	10.356	0.835	16.065
<i>P</i>		0.403	<0.000	0.225	<0.000	0.405	<0.000

注:与本组治疗前比较,^{*}*P*<0.05;与对照组比较,[△]*P*<0.05

α1 可能通过抑制 Notch 信号通路而调节 Th17/Treg 平衡。陈芙蓉等^[17]认为胸腺肽 α1 通过抑制 Notch 信号通路而调节 Th17、Treg 细胞的分化及炎性因子(IL-10,IL-17)的分泌,减轻重症肺炎患者的炎性反应,从而提高疗效,与本研究结果相近,即胸腺肽 α1 可通过抑制 Notch 信号通路而纠正机体异常免疫功能。另外,此次研究存在一定局限性,仅从体内实验初步探讨了胸腺肽 α1 对 Notch 信号通路的影响,仍需结合体外细胞实验进行信号通路的分子机制研究。

参 考 文 献

1 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.

2 Kim YK, Lee JH, Lee HK, et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3):555-567.

3 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6):524-543.

4 唐瑾, 张文, 徐小妹, 等. 血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2):121-124.

5 刘春岭, 李慧, 张亚青, 等. 利奈唑胺与替考拉宁及万古霉素对脑梗死患者院内 MRSA 肺炎疗效的对比探究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6):1271-1274.

6 孙燕, 陈宝华, 王旭, 等. 呼吸机相关性肺炎患者免疫功能、NE 和 PCT 的检测及相关危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(04):460-463.

7 Yu S, Liu C, Li L, et al. Inactivation of Notch signaling reverses the Th17/Treg imbalance in cells from patients with immune thrombocytopenia[J]. Lab Invest, 2015, 95(2):157-167.

8 黎毅敏. 呼吸机相关性肺炎:从指南到实践[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(5):321-323.

9 朱明华, 方玲, 刘英杰, 等. 急诊手术患者发生医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(8):702-707.

10 王晓君, 张珍艳. 艾迪注射液治疗Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者的临床疗效及其免疫调节作用[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1):64-65.

11 刘德义, 马胜喜, 刘雨婷, 等. 胸腺肽 α1 对重症肺炎合并脓毒症患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18):2771-2774.

12 阿玺, 魏春林. 降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4):309-312.

13 Cantin AM, Hanrahan JW. Thymosin α1: a single drug with multiple targets in cystic fibrosis[J]. Nat Med, 2017, 23(5):536-538.

胰腺假性囊肿治疗方式的临床分析*

罗治平 朱志刚 周慧 杨自力*

广州市第一人民医院老年病科, 广东广州 510080

摘要 目的:分析和探讨各种治疗方法对胰腺假性囊肿(PPC)临床效果。方法:回顾性分析广州市第一人民医院 2011 年 6 月-2019 年 3 月收治的 45 例 PPC 患者的治疗方式、效果、并发症等临床资料。分为保守治疗组 25 例和干预治疗组 20 例。保守治疗组行药物保守治疗;干预治疗组采用内引流、外引流、囊肿切除等治疗。结果:3 例患者未经治疗囊肿自行消退,22 例患者接受内科治疗好转出院。20 例因出现腹痛、发热、呕吐等并发症采取了内引流、外引流或囊肿切除方法治疗,其中 19 例患者经治疗后好转出院,1 例患者死亡。保守治疗组中囊肿直径相较于干预组小,住院天数短,囊肿消退时间长(P 均 <0.05)。对比不同干预治疗方法的术后感染率、复发率及成功率,经皮穿刺置管外引流术后感染率为 100%,感染率高(P 均 <0.05)。内镜下囊肿穿刺内引流相较于其他干预方法术后复发率明显升高、成功率低(P 均 <0.05)。结论:PPC 大部分患者经保守治疗可自行吸收,当出现较大或复杂性 PPC 时需干预处理,方法首选内镜支架引流或外科手术治疗。外引流术后感染率高,通常只用于不能耐受手术或手术风险极高的患者。内镜穿刺引流术后复发率高、成功率低。

关键词 胰腺假性囊肿; 引流术; 胰腺切除术

中图分类号 R576 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210610

Clinical analysis on the treatment of pancreatic pseudocyst LUO Zhi-ping, ZHU Zhi-gang, ZHOU Hui, YANG Zi-li*.

Department of Geriatrics, Guangzhou First People's Hospital, Guangdong 510080, China

Corresponding author: YANG Zi-li, E-mail: yangzili8888@163.com

Abstract Objective: To analyze and explore the clinical effects of various treatment methods on pancreatic pseudocyst (PPC). Methods: The therapy methods, effects, complications and other clinical data of 45 cases of PPC from June 2011 to March 2019 in Guangzhou First People's Hospital were retrospectively analysed. There were 25 cases in the conservative treatment group and 20 cases in the intervention treatment group. The conservative treatment group was treated with drugs. The intervention group was treated with internal drainage, external drainage or cyst resection. Results: There were 3 cases of spontaneous regression without treatment, and 22 patients were discharged after receiving active medical treatment. A total of 20 patients with abdominal pain, fever, vomiting and other related complications accepted the treatment of internal drainage, external drainage or cyst resection. Among them, 19 patients were discharged after treatment, and 1 patient died of ineffective treatment. The size of cysts in the conservative treatment group was smaller, the length of hospital stay was shorter, and the time needed for cyst regression was longer than in the intervention group ($P < 0.05$). The infection rate after percutaneous catheter placement was 100% (P all < 0.05). The recurrence rate of endoscopic aspiration and drainage for PPC increased and the success rate decreased as compared with other intervention methods ($P < 0.05$). Conclusion: PPCs in most patients can be absorbed by themselves after conservative treatment. Intervention is needed when large or complex PPC occurs. Endoscopic stent drainage or surgical treatment is the first choice. The postoperative infection rate of external drainage is high, which is usually only used in patients who can not tolerate the operation or have a high risk of operation. The recurrence rate after endoscopic aspiration was high, and the success rate was low.

Key words Pancreatic pseudocyst; Drainage; Pancreatectomy

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)继发于急性或慢性胰腺炎、胰腺损伤等疾病,其中含有大量从胰腺导管系统溢出的胰腺分泌物^[1,2]。它不是真正的囊肿,因为无上皮细胞,并且被纤维或肉芽组织包围^[3]。据统计,PPC 在急性胰腺炎患者中发病

率为 15% ~ 50%,在慢性胰腺炎患者中为 20% ~ 40%^[4]。PPC 是一种自限性疾病,一般可自行吸收,但当出现临床症状时,则需治疗。目前常用的治疗包括药物保守治疗、内引流、外引流、囊肿切除术等。本文回顾性分析 45 例 PPC 的治疗效果。

*基金项目:广州市医学重点学科项目(No:ZDXK202103)

*通信作者:杨自力, E-mail: yangzili8888@163.com, 广东省广州市越秀区流花路 111 号

资料与方法

一般资料 回顾性收集广州市第一人民医院 2011 年 6 月-2019 年 3 月收治的 PPC 患者 45 例(男 25,女 20),年龄 22 ~ 82 岁,平均(48.6 ± 3.8)岁。病因包括:急性胰腺炎 22 例(48%);慢性胰腺炎 9 例(20%);不明原因 8 例(18%);胰腺损伤 6 例(14%)。所有病例行超声及 CT 检查,囊肿直径为 3 ~ 16 cm,其中: <6 cm 20 例(44%),6 ~ 9 cm 15 例(33%),10 ~ 15 cm 10 例(23%)。临床表现为:11 例因腹胀就诊,34 例因腹痛就诊,部分伴有发热、纳差、恶心、呕吐等症状。

方法 曾有急慢性胰腺炎或腹部损伤等病史,出现腹痛腹胀等症状,体查可触及上腹部压痛、肿物等,辅以 CT、超声等影像学检查作出诊断。囊肿较小、症状轻,首选药物保守治疗,大多可自行消退。若囊肿较大,临床症状重,或良恶难辨时,需要积极干预治疗。根据治疗方式分为保守治疗组和干预治疗组。保守治疗组 25 例(男 13,女 12),平均年龄(53.9 ± 16.5)岁。除 3 例囊肿直径 >6 cm 外,余均 ≤6 cm,治疗上给予禁食、补液、抗感染、质子泵抑制剂、生长抑素及其类似物抑制胰腺分泌等治疗。干预治疗组 20 例(男 12,女 8),平均年龄(50.1 ± 16.8)岁。干预治疗包括内引流(超声内镜引导下囊肿穿刺引流术、超声内镜引导下囊肿支架置入术、腹腔镜下内引流手术、开腹内引流手术)、外引流(超声或 CT 引导下囊肿穿刺外引流)、和囊肿切除术(腹腔镜下囊肿切除、开腹囊肿切除)。2 组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。所有病例随访 1 ~ 3 年,其中保守治疗组中失访 1 例、1 例复发再次入院。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计数资料用百分数(%)表示;分类变量比较采用卡方检验;计量资料呈正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计量资料呈非正态分布,采用 $M(P 25 \sim P 75)$ 表示,连续变量比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

结 果

住院时间和恢复情况 25 例保守治疗患者中,3 例未经治疗囊肿自行消退,22 例接受了药物保守治疗后好转出院。干预治疗组中,内引流及外科囊肿切除患者全部好转出院,外引流患者 1 例好转,1 例死亡。2 组患者年龄、性别差异无统计学意义(P 均 < 0.05)。与干预治疗组比较,保守治疗组囊肿直径小,住院时间短,囊肿消退所需时间长(P 均 < 0.05),见表 1。

疗效评估 内镜下囊肿穿刺内引流、内镜下支架置入内引流、腹腔镜内引流、开腹内引流、腹腔镜囊肿切除、开腹囊肿切除的术后感染率分别为 17%、50%、0%、33%、0%、0%,经皮穿刺置管外引流术后感染率为 100% (P 均 < 0.05)。内镜下囊肿穿刺内引流复发率为 83%,复发率最高、成功率最低(P 均 < 0.05),见表 2。

腹腔镜手术和开腹手术在复发率、成功率、术后感染率、术后输血率、术后止痛、死亡率、平均住院日方面比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。

讨 论

PPC 通常为自限性疾病,高达 85% 的假性囊肿 4 ~ 6 周内可自然吸收^[1,2]。当假性囊肿直径 > 6 cm 且保守治疗 6 周后囊肿未吸收,或出现胃肠道压迫症状、继发感染等,可予积极引流治疗;当感染或压迫等症状持续不缓解时可进一步手术处理^[5]。目前引流治疗主要分为外引流和内引流。外引流是经超声或 CT 引导下经皮穿刺置管引流。内引流包括内窥镜穿刺引流或置入支架引流、腹腔镜内引流手术和开腹内引流手术^[6]。当囊肿过大或位置不佳或良恶性难以鉴别时,可考虑行囊肿切除术^[7~10]。

药物保守治疗 对于症状较轻,囊肿直径 ≤ 6 cm,形成时间较短、囊壁未成熟的患者,首先考虑保守治疗。治疗原则为抑制胰酶分泌,改善微循环,减轻水肿渗出,从源头上减少囊肿渗液的生成。同

表 1 2 组患者的治疗和恢复情况[$M(P 25 \sim P 75)$]

组别	例	囊肿大小 (cm)	住院时间 (d)	恢复时间 (d)
保守治疗组	25	4(3.5 ~ 5.5)	11(7.0 ~ 20.5)	93(86.5 ~ 156.5)
干预治疗组	20	8(7.0 ~ 12.0)	22.5(18.3 ~ 35.0)	15(10.3 ~ 44.5)
P 值		<0.0001	0.002	<0.0001
Z 值		5.003	3.109	4.803

表 2 PPC 不同干预方法的疗效评估

干预方法	例	囊肿大小 (cm, $\bar{x} \pm s$)	平均住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	术后感染率 (%)	术后止痛率 (%)	术后输血率 (%)	术后复发率 (%)	成功率 (%)	死亡率 (%)
内镜囊肿穿刺内引流	6	6.3 ± 7.8	10.0 ± 1.5	17 [#]	0	0	83	17	0
内镜支架置入内引流	4	9.8 ± 1.3	24.0 ± 9.1	50 [#]	0	0	0 [*]	100 [*]	0
腹腔镜内引流	2	8.5 ± 6.4	27.0 ± 7.1	0 [#]	100	50	0 [*]	100 [*]	0
开腹内引流	3	8.6 ± 2.4	20.0 ± 8.7	33 [#]	33	66	0 [*]	100 [*]	0
腹腔镜囊肿切除	2	7.5 ± 3.5	25.5 ± 3.5	0 [#]	50	50	0 [*]	100 [*]	0
开腹囊肿切除	1	7.8 ± 5.1	30.0 ± 11.6	0 [#]	100	0	0 [*]	100 [*]	0
经皮穿刺外引流	2	7.0 ± 1.4	58.5 ± 0.7	100	0	50	0 [*]	50 [*]	50
P 值	—	0.532	0.106	0.023	0.409	0.456	0.003 [*]	0.000 [*]	0.240

注:与内镜囊肿穿刺内引流比较,* $P < 0.05$;与经皮穿刺外引流比较,[#] $P < 0.05$

表 3 腹腔镜手术与开腹手术疗效评估

分组	例	成功 (例)	囊肿大小 (cm, $\bar{x} \pm s$)	复发 (例)	术后感染 (例)	术后输血 (例)	术后止痛 (例)	死亡 (例)	平均住院 时间(d)
腹腔镜囊肿手术	4	4	9.0 ± 4.6	0	0	2	3	0	26.25
开腹囊肿手术	4	4	8.2 ± 3.6	0	1	2	2	0	24.44
P 值		1.00	0.75	1.00	1.00	1.00	0.53	1.00	0.39

时,正确评估患者病情,对患者实施监护,加强脏器功能支持治疗^[11]。保守治疗的效果差异较大,其可能与形成胰腺炎的病因、囊肿大小、基础疾病等有关^[26]。本组 25 例行保守治疗的患者中,除 3 例囊肿直径 >6 cm 外,余均 ≤6 cm,经过抑制胰酶分泌等对症支持治疗后,患者均获得良好效果。与干预治疗比较,保守治疗住院时间短,但囊肿吸收时间长于干预治疗组。

内镜引流治疗 近年来,内镜引流因其安全性高及术后恢复时间短等优势已经成为 PPC 的首选干预方法^[12~14]。内镜引流分为内镜下经胃或十二指肠壁引流术和内镜下经十二指肠乳头引流术。内镜引流的优点包括临床操作简便,在超声或 CT 定位下即可完成,胰腺功能恢复早,能迅速改善患者临床症状,其死亡率及并发症发生率明显少于传统开放手术。不过需在镇静或麻醉配合下完成操作,可能有诱发感染、复发、胰漏等并发症,并且囊肿的位置要求离肠壁 3 ~ 10 mm 内^[15~18]。本研究中 10 例患者行内镜引流治疗,其中 6 例患者选择了内镜引导下穿刺引流,4 例选择了囊肿支架置入术。6 例内镜引导下穿刺引流术后 5 例患者囊肿复发,而 4 例囊肿支架置入术后患者均无复发。超声内镜引导下穿刺相对简便,但复发率较高,若患者身体情况允许,可优先考虑囊肿支架置入术。

经皮囊肿穿刺置管外引流术 此操作简便、创伤小,适用于不能耐受手术或手术风险极高的患者。其并发症主要为囊肿出血、穿孔、破裂,使囊内物质

进入腹腔,引起腹腔感染,且术后易出现引流管堵塞,远期易形成瘘道,复发率高^[19,20]。本研究中有 2 例行超声引导下囊肿穿刺置管外引流治疗的患者,2 例术后均出现了严重的腹腔感染,其中 1 例患者经加强抗感染等积极治疗后好转出院,1 例患者穿刺后出现囊肿破溃,引发弥漫性腹膜炎而致死亡。

外科手术治疗 当囊肿壁与胃壁或肠壁相距较远时,需考虑外科手术治疗,主要有腹腔镜引流术、囊肿肠(胃)吻合术、单纯假性囊肿切除术、囊肿胰体尾切除术等^[21]。腹腔镜手术相较于开放式手术耗时短,并发症发生率低,恢复快,住院时间短^[22]。但复发率与开腹手术相似,且不适用于无法进行全身麻醉或曾进行过腹部复杂手术的患者。据报道,腹腔镜组和开放性手术组的成功率明显高于内镜组,但腹腔镜组与开放式手术组之间的发病率、死亡率、输血需求、再次干预和复发率无显著差异^[23~25],与本研究结果相似。

参 考 文 献

1 Tan JH,Chin W,Shaikh AL,et al. Pancreatic pseudocyst;dilemma of its recent management (Review)[J]. Exp Ther Med,2021,21(2):159.

2 Zerem E,Hausser G,Loga-Zec S,et al. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (22): 6850-6860.

3 Misra D,Sood T. Pancreatic Pseudocyst[R]. 2021. In: StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing.

4 Kudaravalli P,Garg N,Pendela VS,et al. Hemorrhagic pancreatic pseudocyst;A rare complication[J]. Am J Emerg Med,2021,43;243-244.

血清 miR-150、IL-18 水平有助于评估 脓毒症休克患者的预后^{*}

吴梅秋^{1*} 邱名耀² 王海曼¹ 黎晓虹¹

海南医学院第一附属医院 ¹ 创伤 ICU ² 急诊科, 海南海口 570102

摘要 目的:探讨脓毒症休克患者血清中微小 RNA-150(miR-150)、白细胞介素-18(IL-18)水平,与脓毒症休克的关系。方法:选取 2017 年 3 月-2020 年 3 月海南医学院第一附属医院住院的脓毒症患者 115 例,按照病情严重程度分为脓毒症组(83 例)和脓毒症休克组(32 例),选取同期体检健康者 120 例作为对照组。根据 3 个月预后结果将脓毒症休克组患者分为预后良好组(23 例)和预后不良组(9 例)。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测所有受试者血清 miR-150 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 IL-18 水平,Pearson 分析脓毒症休克组患者 miR-150、IL-18 水平与实验室指标及评分的相关性,采用 Logistic 回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素。结果:对照组、脓毒症组、脓毒症休克组白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、降钙素原(PCT)水平依次升高,血小板计数(PLT)水平依次降低(P 均 <0.05);脓毒症休克组病程长于脓毒症组;天门冬氨酸转氨酶(AST)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分、急性生理与慢性健康状态评估(APACHE II)评分高于脓毒症组(P 均 <0.05);对照组、脓毒症组、脓毒症休克组血清 miR-150 表达水平依次降低,而 IL-18 水平依次升高(P 均 <0.05);脓毒症休克组患者 miR-150 与 CRP、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分、IL-18 呈负相关(P 均 <0.05);IL-18 与 WBC、CRP、NLR、APACHE II 评分呈正相关,与 PLT 呈负相关(P 均 <0.05);与预后良好组比较,预后不良组血清 miR-150 表达水平更低,IL-18 水平更高(P 均 <0.05);血清 CRP、IL-18 高水平及 miR-150 低水平是影响脓毒症休克患者预后的危险因素。结论:脓毒症休克患者血清中 miR-150 呈低表达、IL-18 呈高表达,且与患者不良预后有一定关系。

关键词 微小 RNA-150; 白细胞介素-18; 脓毒症休克; 预后

中图分类号 R459.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210611

Serum miR-150 and IL-18 levels are helpful to evaluate prognosis of patients with septic shock WU Mei-qi^{1*}, QIU Ming-yao², WANG Hai-man¹, LI Xiao-hong¹. ¹Trauma ICU, ²Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Corresponding author: WU Mei-qi, E-mail: wuqiumei5927@163.com

Abstract Objective: To investigate the serum microRNA-150 (miR-150) and interleukin-18 (IL-18) levels in patients with septic shock and their relationship with septic shock. Methods: A total of 115 patients with sepsis admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from March 2017 to March 2020 were selected and divided into sepsis group (83 cases) and sepsis shock group (32 cases) according to the severity of the disease. Totally, 120 healthy people in the same period were selected as the control group. According to the 3-month prognosis, the patients in septic shock group were divided into good prognosis subgroup (23 cases) and poor prognosis subgroup (9 cases). The serum miR-150 levels were detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR), and serum IL-18 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson was used to analyze the correlation between miR-150, IL-18 levels and laboratory indexes and scores in septic shock group, and Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of patients with septic shock. Results: The leukocyte count, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT) and procalcitonin (PCT) in control group, sepsis group and sepsis shock group increased in turn, and the level of platelet count (PLT) decreased in turn (all $P < 0.05$). The course of sepsis shock group was longer than that of sepsis group, and the aspartate aminotransferase (AST), the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were higher than those in sepsis group (P all <0.05); the expression level of serum miR-150 decreased in control group, sepsis group and sepsis shock group, while the level of IL-18

^{*} 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(No:18A200064)

^{*} 通信作者:吴梅秋,E-mail:wuqiumei5927@163.com,海南省海口市龙华区龙华路 31 号海南医学院第一附属医院创伤 ICU

increased in turn (P all < 0.05); in septic shock group, miR-150 was negatively correlated with CRP, NLR, SOFA score, APACHE II score and IL-18 (P all < 0.05); IL-18 was positively correlated with leukocyte count, CRP, NLR and APACHE II scores, and negatively correlated with PLT (P all < 0.05). The expression level of serum miR-150 was lower and the level of IL-18 was higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup (P all < 0.05). High levels of serum CRP, IL-18 and low levels of miR-150 were risk factors affecting the prognosis of patients with septic shock. Conclusion: The expression of miR-150 was low and IL-18 was high in patients with septic shock, which was related to the poor prognosis of patients.

Key words MicroRNA-150; Interleukin-18; Septic shock; Prognosis

脓毒症是宿主对感染的失控反应,并导致危及生命的器官功能障碍,具有高发病率及高病死率特征,其发生会导致患者生活质量降低、认知功能障碍等一系列远期并发症,发病机制未明。免疫炎症反应紊乱在脓毒症发生发展中发挥重要作用,与不良预后密切相关,脓毒症是一种多病因引起异质性的临床综合征^[1~3]。有文献报道微小 RNA-150 (miRNA-150, miR-150) 不仅能够抑制 CD4⁺ T 细胞的增殖和活化,而且能够促进细胞凋亡^[4]。白细胞介素-18 (IL-18) 是一种多效性细胞因子,是自然杀伤细胞和 CD4⁺ T 辅助淋巴细胞中干扰素- γ 的有效诱导剂,参与调节先天和后天免疫应答^[5],其可能与脓毒症患者发生免疫应答有关。本研究探讨血清 miR-150、IL-18 表达与脓毒症休克病情的相关性。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 3 月-2020 年 3 月海南医学院第一附属医院收治的脓毒症患者 115 例(男 59,女 56),年龄 43 ~ 69 岁,平均(56.7 $\pm$ 6.6)岁。根据 2016 年制定的脓毒症和脓毒性休克定义的第三次国际共识中相关诊断标准^[6]将纳入患者分为脓毒症组 83 例,脓毒症休克组 32 例。脓毒症的诊断标准:呼吸频率 ≥ 22 次/min、收缩压 ≤ 100 mmHg、意识改变。脓毒症休克的诊断标准:需要血管活性药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、血清乳酸(Lac)浓度 > 2 mmol/L。

纳入标准:①符合相关诊断标准^[6];②序贯器官功能衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分^[7] ≥ 2 分。

排除标准:①其他免疫系统功能障碍者;②伴有严重心、肝、肾疾病;③合并恶性肿瘤;④其他系统慢性炎症反应性疾病患者;⑤已接受化疗、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者;⑥自动出院或不明原因死亡的患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

选取同期海南医学院第一附属医院体检健康者 120 例(男 63,女 57)作为对照组,年龄 42 ~ 70 岁,平均(56.3 $\pm$ 7.2)岁,对照组、脓毒症组、脓毒症休克组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

主要试剂与仪器 RNA 提取试剂盒(美国 Ambio 公司,批号 DK5793);反转录试剂盒(宝生物工程大连有限公司,批号 RR027L);荧光定量 PCR 试剂盒(miScript SYBR[®] Green Mix)(杭州主诺生物技术有限公司,批号 RT0517-06);IL-18 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(上海两唐生物科技有限公司,批号 EXN-2607);实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)仪(美国 ABI 公司,型号 Prism7500);酶标仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 DTX880)。

方法

1. 样品采集与保存。患者均在入院后采集肘静脉血 8 mL,对照组于早晨空腹采集静脉血 8 mL,静置 15 min 后,在 4℃ 以 3 500 转/min,离心 15 min,取上层血清于 -80℃ 冰箱保存待检。

2. qRT-PCR 法检测血清中 miR-150 水平。采用 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用 qRT-PCR 仪对 miR-150 及其内参 U6 进行扩增,引物由上海生工生物工程有限公司合成,见表 1。qRT-PCR 反应体系共 20 μ L: cDNA (50 ng/ μ L) 2 μ L, miScript SYBR[®] Green Mix 10 μ L,上下游引物 (10 μ M) 各 0.8 μ L, ddH₂O 6.4 μ L。反应条件:93℃ 预变性 7 min;92℃ 20 s,61℃ 25 s,72℃ 30 s,40 个循环。每份样品均设 3 个重复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清 miR-150 相对表达量,见表 1。

3. ELISA 检测血清中 IL-18 水平。从 -80℃ 冰箱取出 2 组血清标本,ELISA 检测血清中 IL-18 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

4. 实验室指标及评分。分别记录并统计患者入住 ICU 24 h 内和对照组体检时相关指标,其中主要包括体温、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、降钙素原 (PCT)、Lac、肌酐 (SCr),并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值 (ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)。同时记录患者急性生理与慢性健康状态评估 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[8] 以及住院期间最严重时的 SOFA 评分^[7]。

随访 随访观察起点为治疗结束,终点为治疗结束后 3 个月,通过电话、微信等方式随访。以 ICU 内死亡为首要结局指标,根据牛津急性疾病严重程度评分 (Oxford acute severity of illness score, OASIS) 系统最佳阈值^[9] 分为预后良好组 (OASIS≤26 分, 23 例)、预后不良组 (OASIS>26 分, 9 例)。

统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行 t 检验;计数资料用百分数 (%) 表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 分析脓毒症休克组患者 miR-150、IL-18 与实验室指标及评分的相关性;Logistic 回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 3 组受试者年龄、性别、Lac 及 SCr 比较,差异无统计学意义 (P 均 >0.05);对照组、脓毒症组、脓毒症休克组 WBC、CRP、ALT、PCT 水平依次升高,PLT 水平依次降低 (P 均 <0.05);脓毒症休克组病程长于脓毒症组;AST、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分高于脓毒症组 (P 均 <0.05);脓毒症组和脓毒症休克组患者体温高于对照组 (P 均 <0.05);脓毒症休克组患者 AST 水平高于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

血清 miR-150、IL-18 表达水平 与脓毒症组和对照组比较,脓毒症休克组血清 miR-150 表达水平更低,而 IL-18 水平更高 (P 均 <0.05)。与对照组比较,脓毒症组血清 miR-150 表达水平更低,IL-18 水平更高 (P 均 <0.05),见表 3。

miR-150、IL-18 水平与实验室相关指标的相关性 脓毒症休克组患者 miR-150 与 CRP 水平、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分、IL-18 水平呈负相关 (P 均 <0.05);IL-18 水平与 WBC、CRP 水平、NLR、APACHE II 评分呈正相关,与 PLT 呈负相关 (P 均 <0.05),见表 4。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-150	TCTCCCAACCCTTGTTACCACTG	CAGTGCCTGTCGTGGAGT
U6	GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT	GTTTAAGCACTTCGCAAGGTA

表 2 一般资料比较

组别	对照组 (<i>n</i> = 120)	脓毒症组 (<i>n</i> = 83)	脓毒症休克组 (<i>n</i> = 32)	$\chi^2/t/F$ 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.32 ± 6.17	56.73 ± 6.61	57.03 ± 6.34	0.203	0.816
性别 (男/女)	63/57	41/42	18/14	0.472	0.494
病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	—	2.48 ± 0.35	3.25 ± 0.36 [#]	10.490	0.000
体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	36.37 ± 0.85	38.24 ± 1.13 [*]	38.31 ± 1.15 [*]	29.601	0.000
CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	4.35 ± 3.25	105.52 ± 50.56 [*]	143.19 ± 56.59 ^{**}	286.056	0.000
WBC (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	6.10 ± 4.76	13.47 ± 4.54 [*]	15.38 ± 4.68 ^{**}	85.891	0.000
PLT (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	158.64 ± 20.35	123.43 ± 22.46 [*]	102.45 ± 21.86 ^{**}	124.261	0.000
ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	45.27 ± 11.23	68.35 ± 12.31 [*]	75.17 ± 11.34 ^{**}	139.227	0.000
AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	48.09 ± 11.64	105.42 ± 21.42	118.35 ± 21.84 ^{**}	375.516	0.000
PCT (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.25 ± 2.03	11.46 ± 2.13 [*]	18.42 ± 2.32 ^{**}	807.471	0.000
NLR ($\bar{x} \pm s$)	—	21.24 ± 5.62	25.63 ± 6.28 [#]	3.632	0.000
SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	—	6.52 ± 1.64	9.82 ± 1.25 [#]	10.279	0.000
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	—	19.52 ± 5.23	24.05 ± 5.62 [#]	4.077	0.000
Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	—	2.18 ± 0.45	2.37 ± 0.52	1.942	0.055
SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	—	105.35 ± 102.32	135.35 ± 103.25	1.406	0.163

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与脓毒症组比较,[#] $P<0.05$

表 3 3 组血清 miR-150、IL-18 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	miR-150	IL-18 (pg/mL)
对照组	120	1.14 ± 0.30	36.03 ± 8.11
脓毒症组	83	0.73 ± 0.22 *	67.78 ± 16.44 *
脓毒症休克组	32	0.32 ± 0.10 *#	92.91 ± 23.52 **
F 值	—	154.873	252.801
P 值	—	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与脓毒症组比较,# $P < 0.05$

表 4 miR-150、IL-18 水平与实验室相关指标的相关性

指标	miR-150		IL-18	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病程	-0.156	0.174	0.183	0.105
WBC	-0.122	0.194	0.231	0.014
体温	-0.118	0.139	0.156	0.127
CRP	-0.425	0.002	0.318	0.024
PLT	-0.145	0.123	-0.496	0.000
ALT	-0.183	0.094	0.162	0.114
AST	-0.159	0.107	0.247	0.098
PCT	0.174	0.063	0.101	0.282
NLR	-0.270	0.004	0.333	0.000
SOFA 评分	-0.303	0.001	0.180	0.253
APACHE II 评分	-0.224	0.016	0.346	0.000
IL-18	-0.517	0.008	—	—

预后良好组与预后不良组血清 miR-150、IL-18 表达水平比较 与预后良好组比较,预后不良组血清 miR-150 表达水平更低,IL-18 水平更高(P 均 < 0.05),见表 5。

表 5 预后良好组与不良组血清 miR-150、IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后	例	miR-150	IL-18 (pg/mL)
良好组	23	0.46 ± 0.13	72.06 ± 17.10
不良组	9	0.31 ± 0.09	97.12 ± 21.47
<i>t</i> 值	—	3.164	3.470
<i>P</i> 值	—	0.004	0.002

Logistic 回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素 将脓毒症休克患者预后是否良好作为因变量,以实验室相关指标为自变量先行单因素分析,结果显示 CRP、AST、NLR、APACHE II 评分、miR-150、IL-18 是影响脓毒症休克患者预后的危险因素;将上述影响预后单因素结果纳入最终多因素 Logistic 回归分析,其结果显示血清 CRP、IL-18 高水平及 miR-150 低水平是影响脓毒症休克患者预后的危险因素,见表 6、7。

讨 论

脓毒症发病机制一直被认为是失控的炎症反

表 6 影响脓毒症休克患者预后的单因素分析

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
病程	0.117	0.361	0.105	0.746	1.124	0.554 ~ 2.281
体温	0.243	0.129	3.547	0.060	1.275	0.990 ~ 1.642
CRP	1.128	0.315	12.834	0.000	3.091	1.667 ~ 5.731
WBC	0.840	0.517	2.642	0.104	2.317	0.841 ~ 6.383
PLT	0.132	0.105	1.599	0.206	1.142	0.930 ~ 1.403
ALT	0.701	0.423	2.743	0.098	2.015	0.879 ~ 4.617
AST	1.244	0.532	5.467	0.019	3.649	1.223 ~ 9.841
PCT	0.628	0.321	3.822	0.051	1.873	0.998 ~ 3.514
NLR	1.512	0.563	7.213	0.007	4.536	1.505 ~ 13.674
SOFA 评分	0.426	0.383	1.237	0.266	1.531	0.723 ~ 3.243
APACHE II 评分	1.202	0.415	8.386	0.004	3.326	1.475 ~ 7.502
miR-150	1.852	0.439	7.662	0.006	3.371	1.426 ~ 7.970
IL-18	1.575	0.516	9.317	0.002	4.831	1.757 ~ 13.282

表 7 影响脓毒症休克患者预后的多因素分析

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CRP	0.485	0.240	4.082	0.043	1.624	1.015 ~ 2.599
AST	0.293	0.372	0.622	0.430	1.341	0.647 ~ 2.780
NLR	0.069	0.236	0.084	0.771	1.071	0.674 ~ 1.701
APACHE II 评分	0.387	0.425	0.828	0.363	1.472	0.639 ~ 3.386
miR-150	0.613	0.249	6.061	0.013	1.846	1.133 ~ 3.007
IL-18	1.150	0.512	5.042	0.025	3.157	1.157 ~ 8.612

应,而造成免疫功能紊乱一方面因 T 淋巴细胞功能失调,炎症介质向抗炎反应漂移,导致致炎因子减少,抗炎因子增多;另一方面则因免疫麻痹,即细胞凋亡与免疫无反应性^[10]。在脓毒症期间,促炎性细胞因子是引起脑屏障结构改变的原因,同时也导致患者发生神经炎症,严重影响患者机体健康^[11]。脓毒症恶化原因是多方因素综合引起,包括先前慢性病的加速发展、残余器官损伤和免疫功能受损,因此临床应审查、调整长期用药,防止感染、心力衰竭、肾衰竭和误吸等易引发脓毒症的疾病发生^[12]。本研究显示脓毒症患者 WBC、CRP、ALT、PCT 水平明显高于对照组,提示脓毒症患者炎症反应加剧,免疫功能可能发生损伤。

miR-150 是一种负向调节各种免疫细胞发育和分化的主要调节剂,广泛参与炎症调节,尽管尚未完全阐明其潜在机制,但在移植免疫中 miR-150 可有效诱导免疫耐受^[13]。Bergman 等^[14]认为 miR-150 是炎症活动性疾病的一种新型生物标志物,多发性硬化症患者无细胞脑脊液中 miR-150 表达升高,其水平与免疫学参数相关,且免疫细胞是 miR-150 来源。脓毒症患者促炎性 miR-150 被下调,可独立预测 T 细胞免疫麻痹,且与 SOFA 评分相关^[15]。本研究中脓毒症患者血清 miR-150 表达水平相对健康者明显降低,提示 miR-150 可能参与脓毒症的发生机制。脓毒症的发病机制涉及免疫细胞的异常激活和免疫抑制,免疫抑制即使在脓毒症恢复后仍会持续,脓毒症时 T 细胞代谢发生显著变化,CD4⁺ T 细胞减少。本研究显示,脓毒症休克组血清 miR-150 表达水平低于脓毒症组,脓毒症休克患者预后不良组血清 miR-150 表达水平低于预后良好组,且 miR-150 与 CRP、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分呈负相关,进一步说明随着脓毒症病情加重,miR-150 表达水平呈降低趋势,且与炎症、淋巴细胞具有密切关系。本研究猜测 miR-150 低表达可能抑制脓毒症休克患者 CD4⁺ T 细胞的增殖和活化,促进 CD4⁺ T 细胞凋亡,从而起到免疫抑制的作用。研究显示发生脓毒症后淋巴细胞大量减少,亦引起免疫抑制,从而参与脓毒症患者的发生发展及预后。

促炎及抗炎因子失衡是脓毒症患者免疫抑制最主要的病理机制之一,机体炎性反应状态是影响脓毒症发生、发展的关键环节^[16,17]。IL-18 是主要由单核巨噬细胞产生的促炎性细胞因子,也是中性粒细胞趋化和活化因子。朱志侠等^[18]研究证实脓毒症病情越严重,患者血清 IL-18 水平越高,IL-18 水

平可预测脓毒症患者的不良预后。本研究中脓毒症组患者血清 IL-18 水平高于对照组,提示 IL-18 参与脓毒症的发生,脓毒症休克组血清 IL-18 水平高于脓毒症组,预后不良组血清 IL-18 水平高于预后良好组,IL-18 与 WBC、CRP、NLR、APACHE II 评分呈正相关,与 PLT 呈负相关。与脓毒症患者比较,脓毒症休克患者可能正经历更严重的炎症反应进程,IL-18 可提示脓毒症患者机体炎性反应状态,且与临床实验室相关指标呈相关性,进一步说明脓毒症为感染所致的全身炎症反应综合征,可引起机体器官与组织损害、循环系统紊乱等,是引起危重症患者死亡的重要因素。研究结果还显示 miR-150 与 IL-18 之间呈显著负相关,可见两者间亦存在密切联系,但其机制为下一步研究重点内容。

参考文献

- 1 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489.
- 2 杨秀红,汤浩,范学朋.脓毒症患者血清硫氧还蛋白水平检测的临床意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(6):505-507.
- 3 余信,许华,蒋佳维,等.SIRT2 对脓毒症进展为持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的预测价值探讨[J].中华急诊医学杂志,2020,29(4):541-546.
- 4 Sang W, Sun C, Zhang C, et al. MicroRNA-150 negatively regulates the function of CD4⁺ T cells through AKT3/Bim signaling pathway[J]. Cell Immunol, 2016, 306(1):35-40.
- 5 Zhao Y, Shen M, Feng Y, et al. Regulatory B cells induced by pancreatic cancer cell-derived interleukin-18 promote immune tolerance via the PD-1/PD-L1 pathway[J]. Oncotarget, 2018, 9(19):14803-14814.
- 6 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- 7 Raymond NJ, Nguyen M, Allmark S, et al. Modified sequential organ failure assessment sepsis score in an emergency department setting: retrospective assessment of prognostic value[J]. Emerg Med Australas, 2019, 31(3):339-346.
- 8 Kuo WK, Hua CC, Yu CC, et al. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(1):276-281.
- 9 陈钦桂,谢锐杰,陈燕珠,等.牛津急性疾病严重程度评分鉴别快速序贯器官功能衰竭评分阴性脓毒症患者的临床价值[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(9):701-708.
- 10 Jin K, Ma Y, Manrique-Caballero CL, et al. Activation of AMP-activated protein kinase during sepsis/inflammation improves survival by preserving cellular metabolic fitness[J]. FASEB J, 2020, 34(5):7036-7057.
- 11 Kikuchi DS, Campos ACP, Qu H, et al. Poldip2 mediates blood-brain barrier disruption in a model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(3):14-24.
- 12 Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review

- [J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75.
- 13 Zhu J, Yao K, Guo J, et al. miR-181a and miR-150 regulate dendritic cell immune inflammatory responses and cardiomyocyte apoptosis via targeting JAK1-STAT1/c-Fos pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2884-2895.
 - 14 Bergman P, Piket E, Khademi M, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(3): e219.
 - 15 Möhnle P, Hirschberger S, Hinske LC, et al. MicroRNAs 143 and 150 in whole blood enable detection of T-cell immunoparalysis in sepsis[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 54-63.
 - 16 王焕煊, 孙建荣, 刘文林. 脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(6): 494-496.
 - 17 Liu H, Wang SY, Li XD, et al. The expression of TRPM7 in serum of patients with sepsis, its influences on inflammatory factors and prognosis, and its diagnostic value[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3926-3932.
 - 18 朱志侠, 许振伟, 黄燕龙, 等. 外周血 IL-18/IL-35 联合 PCT 检测对脓毒症病情和预后评估的临床价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(12): 1065-1069.

(2020-09-25 收稿 2021-10-25 修回)

(上接第 479 页)

炎症反应程度^[14]。而胸腺肽 $\alpha 1$ 通过介导非特异性免疫, 提高患者免疫功能^[15]。因此, 二者联合应用, 在抑制炎症反应的同时, 增强患者的免疫功能, 增强作用效果, 从而有效预防肺部感染。

参考文献

- 1 Carillo C, Pecoraro Y, Anile M, et al. Colistin-based treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial pulmonary infections after lung transplantation[J]. Transplant Proc, 2019, 51(1): 202-205.
- 2 Romani L, Oikonomou V, Moretti S, et al. Thymosin $\alpha 1$ represents a potential potent single molecule based therapy for cystic fibrosis[J]. Nat Med, 2017, 23(5): 590-600.
- 3 Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study[J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(1): 9-14.
- 4 刘朝晖, 钟南山主审. 临床肺部感染病学[M]. 广州市: 广东科技出版社. 2010: 112-115.
- 5 Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoeze G, et al. Interleukin-22 protects against non-typeable Haemophilus influenzae infection; alteration during chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 139-149.
- 6 Kotetsu Y, Ikegame S, Takebe-Akazawa K, et al. A case of IgG 4-related lung disease complicated by asymptomatic chronic Epstein-Barr virus infection[J]. Clin Respir J, 2017, 11(6): 1012-1017.
- 7 Wang Y, Jiang B, Guo Y, et al. Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against Streptococcus pneumoniae lung infection[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 250-259.
- 8 Yan C, Xu J, Xiong W, et al. Use of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response to invasive fungal infection in the lung[J]. Eur Radiol, 2017, 27(1): 212-221.
- 9 李少澍, 黄志锋, 赖素贤. 吸入用布地奈德混悬液治疗重症肺炎患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2978-2980.
- 10 刘德义, 马胜喜, 刘雨婷, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎合并脓毒症患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2771-2774.
- 11 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
- 12 Lee YT, Ko EJ, Kim KH, et al. Cellular immune correlates preventing disease against respiratory syncytial virus by vaccination with virus-like nanoparticles carrying fusion proteins[J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(1): 84-98.
- 13 Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: Development, virus suppression, and pathogenesis[J]. Viral Immunol, 2017, 30(6): 421-430.
- 14 王银谦, 赵博, 陈辉, 等. 气管插管后气管食管瘘 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 89-90.
- 15 周国花, 刘毅君, 曾丽清. 低位管路在预防重型脑外伤患者呼吸机相关性肺炎中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 63-65.

(2020-03-10 收稿 2021-11-23 修回)

肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后

苏俊¹ 李鑫海^{2*}

湖北省汉川市人民医院 ¹ 神经内科 ² 康复医学科, 湖北汉川 431600

摘要 目的:探讨肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)患者的疗效。方法:将湖北省汉川市人民医院2017年6月-2018年7月收治的98例ACI患者按照年龄及危险因素等分层匹配,分为对照组和联合组,各49例。2组患者均给予常规治疗,对照组给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行超早期静脉溶栓治疗,联合组给予肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗。比较2组患者治疗前、后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良Rankin量表(mRS)评分;对比临床疗效及不良反应;治疗后随访半年,采用格拉斯哥预后量表(GOS)评估患者的预后情况。结果:治疗后2组患者NIHSS及mRS评分降低,且联合组更低(P 均 <0.05);联合组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且均可耐受;联合组预后良好率明显高于对照组(95.92% vs 81.63%, $P<0.05$)。结论:肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗ACI患者能够减轻患者神经功能的缺损,提升患者的综合生活能力。

关键词 肢体缺血预适应; 静脉溶栓; 急性脑梗死; 预后

中图分类号 R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210612

Limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis can reduce neurological deficit and improve prognosis in patients with acute cerebral infarction SU Jun¹, LI Xin-hai^{2*}. ¹Department of Neurology, ²Rehabilitation Medicine Department, Hanchuan People's Hospital of Hubei Province, Hanchuan 431600, China

Corresponding author: LI Xin-hai, E-mail: 305699173@qq.com

Abstract Objective: To explore the therapeutic effect of limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis for patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: Matching by age and risk factors, 98 patients with ACI treated in Hanchuan People's Hospital of Hubei Province from June 2017 to July 2018 were divided into control group ($n=49$) and combined group ($n=49$). Both groups were given routine treatment, the control group was given recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for ultra-early intravenous thrombolysis, and the combined group was given limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis. The scores of NIHSS and modified Rankin scale (mRS) were compared between the two groups before and after treatment. The clinical efficacy and adverse reactions were compared. Glasgow outcome scale (GOS) was used to evaluate the prognosis of patients after six months of follow-up. Results: After treatment, the NIHSS and mRS scores of the two groups decreased, and those in the combined group were lower than in the control group ($P<0.05$). The total effective rate in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$), and the adverse reactions were tolerated. The good prognosis rate in the combined group was 95.92%, which was significantly higher than that in the control group (81.63%) ($P<0.05$). Conclusion: Limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolytic therapy can alleviate the neurological deficits of ACI patients, and improve the comprehensive living ability of patients.

Key words Limb ischemic preconditioning; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction; Prognosis

目前,国内外对急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者常给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓^[1]。超早期(发病3 h内)静脉溶栓可迅速恢

复ACI患者脑血管再灌注,有效缓解患者缺血病灶神经功能的损伤,改善预后。但溶栓治疗后血管再通率较低,部分患者神经功能无明显改善,会出现出血转化,造成再灌注损伤等缺点^[2]。研究证实^[3,4],

* 通信作者:李鑫海, E-mail: 305699173@qq.com, 湖北省汉川市人民大道特1号

近年来,肢体缺血预适应处理有明显保护心脑血管的作用。本研究观察肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓对 ACI 患者的疗效及其预后的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集湖北省汉川市人民医院 2017 年 6 月-2018 年 7 月收治的 98 例 ACI 患者,按照年龄及危险因素等分层匹配分,为对照组和联合组,各 49 例。对照组(男 30,女 19),年龄 45~63 岁,平均 (54.5 ± 6.4) 岁,发病到治疗时间 2~3 h,平均 (2.16 ± 0.26) h,其中合并高血压 20 例、高血脂 16 例、糖尿病 13 例。并依据中国缺血性卒中分型诊断(China ischemic stroke subclassification, CISS)进行病因分型,其中大动脉粥样硬化 13 例,心源性卒中 11 例,穿支动脉 11 例,其他病因 9 例,病因不确定 5 例;联合组(男 29,女 20),年龄 46~62 岁,平均 (53.7 ± 5.8) 岁,发病到治疗时间 2~3 h,平均 (2.12 ± 0.25) h,其中合并高血压 20 例、高血脂 17 例、糖尿病 12 例,其中病因为大动脉粥样硬化 12 例,心源性卒中 11 例,穿支动脉 12 例,其他病因 10 例,病因不确定 4 例。2 组患者的基本资料比较,差异无统计学意义,有可比性(P 均 >0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:发病至就诊时间 <3 h 者;无溶栓禁忌证者;心、肝、肾功能正常者;无认知障碍或精神异常者。排除标准:对本研究使用药品过敏者;有明显出血倾向或近期口服抗凝药物者;近期有严重颅脑外伤、疑似蛛网膜下腔出血及颅内出血等现象者;下肢深静脉栓塞者;伴有其他严重疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 2 组患者依据不同病因分型均给予常规治疗^[5]:主要包括抗凝、调脂稳斑、纠正电解质紊乱、调控血压、血糖及营养支持等,并给予常规康复措施,主要包括适度肢体活动锻炼、戒烟戒酒、吞咽及言语表述训练、控制饮食及体重、避免过度劳累等,并均实施二级预防方案,使用药物包含抗凝药物、抗血小板聚集药物、他汀类药物、降压及降糖药物等。治疗时间 21 d。

对照组在常规治疗的基础上采用超早期静脉溶栓治疗:采用 rt-PA(广州铭康生物工程有限公司,国药准字 S20150001,规格:50 mL/瓶)对发病在 3 h 内 ACI 患者行静脉溶栓治疗,按照患者体重计算用量 (0.9 mg/kg) ,最大剂量 $\leq 90 \text{ mg}$,首先静脉推注其总

量的 10%,1 min 推注完毕,剩余 90% 加入 100 mL 生理盐水中,静脉滴 1 h。

联合组在进行超早期静脉溶栓治疗前,采用肢体缺血预适应治疗:通过血压计袖带压迫患者一侧肢体的肱动脉,充气至 200 mmHg 造成远端缺血,持续 5 min,然后再放气造成远端再灌注 5 min,连做 3 个循环。1 次/d,连续治疗 7 d。

观察指标 对比 2 组患者治疗前、后神经功能缺损情况和综合生活能力,其中前者采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价患者神经功能缺损情况^[6],NIHSS 评分越高,说明患者的神经功能受损程度越严重。后者采用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评价患者的综合生活能力,分为完全无症状、有症状但未见明显残障、轻度残障、中度残障、重度残障和严重残障 6 个等级,分别给予 1、2、3、4、5、6 分进行评定。

对比临床疗效。参照中华神经科学会评定标准^[7]:神经功能缺损评分减少幅度 $\geq 91\%$ 为基本治愈;神经功能缺损评分减少幅度 46%~91% 为显效;神经功能缺损评分减少幅度 18%~46% 为有效;神经功能缺损评分减少 $<18\%$ 为无效。总有效率 = (基本治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

对比 2 组患者的不良反应。常规药物治疗主要不良反应为头晕、呕吐等;肢体缺血预适应主要不良反应为肢体疼痛;超早期静脉溶栓主要不良反应为皮下出血、血尿等。

通过格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)对比 2 组预后情况,治疗后半年评价患者的预后^[8],评价标准如下:①恢复良好:患者有轻度的缺陷,基本可以正常工作生活;②轻度残疾:能够自己独立生活,神经功能受到轻微损伤,可在照顾下工作;③重度残疾:生活需要被照料,意识较清醒;④植物状态:无意识,患者只是有最小的反应;⑤死亡。预后良好率 = (恢复良好 + 轻度残疾) / 总例数 $\times 100\%$ 。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,若理论频数在 1~5 之间则需校正,以秩和检验 2 组间等级分布的数据差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

NIHSS 及 mRS 评分 2 组在治疗期间均无死亡

病例。治疗前 2 组患者 NIHSS 及 mRS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),2 组治疗后较治疗前降低,且联合组治疗后更低(P 均 <0.05),见表 1。

临床疗效 联合组总有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

不良反应 治疗期间,联合组皮下出血 2 例,肢体疼痛 2 例,血尿 1 例,恶心 1 例,共 6 例,不良反应发生率为 12.24%(6/49);对照组皮下出血 2 例,血尿 1 例,恶心 1 例,共 4 例,不良反应发生率为 8.16%(4/49),2 组比较差异无统计学意义(校正 = 0.111, $P=0.739$)。

GOS 预后情况 2 组的预后情况分布差异显著,联合组预后良好率高于对照组(P 均 <0.05),见表 3。

讨 论

ACI 发病机制复杂,由于多种因素导致供应脑部血液的动脉出现血栓和动脉粥样硬化,管腔狭窄甚至闭塞,使脑部供血不足而发病,会引起神经功能缺损,导致患者运动、吞咽及言语等功能障碍,生活无法自理,给家庭带来较大负担^[9,10]。早期静脉溶栓治疗是目前普遍推广的方法,早期静脉溶栓治疗可改善患者远期预后,但即使在超早期接受 rt-PA 静脉溶栓治疗,部分患者的神经功能仍无明显改善,

且存在静脉溶栓血管再通率偏低、出血转化、脑灌注损伤等不足^[11,12]。

本研究发现,2 组患者治疗后 NIHSS 评分及 mRS 量表评分均较治疗前降低,且联合组治疗后更低,说明肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗 ACI 患者可缓解神经功能损伤,提高患者的生活质量。NIHSS 是为了对急性脑卒中患者进行研究治疗而设计的神经功能检查量表,可 1d 内多次进行检查,重测信度无显著差别,内容一致性好^[13]。mRS 量表评分主要是对患者综合生活能力进行评估。大脑作为人体的重要器官,血流供应丰富,对缺血极为敏感,当发生缺血再灌注损伤时可能会影响患者的脑氧合功能,从而造成脑组织的损伤^[14]。对器官进行原位缺血预处理易造成靶细胞受损,而对上侧肢体进行缺血预适应处理相对安全,并可提高心、脑等器官对缺血损伤的耐受力。有学者研究发现,预先给予短暂、反复的肢体缺血预适应处理可以诱导机体自身产生内源性的保护机制,通过神经、体液及自身反应调节,调动机体内源保护因子,多效能、多靶点抵御对脑组织造成的伤害,降低脑缺血再灌注损伤,具有简洁性及无创性的特点^[15,16]。王梓等^[17]发现缺血预适应处理能降低缺血再灌注损伤,减少脑细胞凋亡。Liang 等^[18]研究发现肢体缺血预适应处理在脑缺血再灌注损伤中能通过 Notch1 神经元通

表 1 2 组患者治疗前、后 NIHSS 及 mRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	NIHSS 评分		mRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	49	12.35 $\pm$ 2.61	8.56 $\pm$ 1.16 *	5.12 $\pm$ 0.62	3.16 $\pm$ 0.21 *
对照组	49	12.42 $\pm$ 2.33	9.86 $\pm$ 2.14 **	5.23 $\pm$ 0.42	4.06 $\pm$ 0.34 **
<i>t</i> 值		0.140	3.738	1.028	15.765
<i>P</i> 值		0.889	0.000	0.306	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与联合组比较,** $P<0.05$

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例	基本治愈	显效	有效	无效	有效合计(%)
联合组	49	22(44.90)	15(30.61)	11(22.45)	1(2.04)	48(97.96)
对照组	49	18(36.73)	14(28.57)	10(20.41)	7(14.29)	42(85.71)
Z/χ^2 值			5.654			4.900
<i>P</i> 值			0.021			0.027

表 3 2 组患者 GOS 预后情况比较[例(%)]

组别	例	恢复良好	轻度残疾	重度残疾	植物状态	死亡	预后良好
联合组	49	28(57.14)	19(38.78)	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	47(95.92)
对照组	49	24(48.98)	16(32.65)	5(10.20)	3(6.12)	1(2.04)	40(81.63)
Z/χ^2 值				5.869			5.018
<i>P</i> 值				0.018			0.025

路的下游靶点来保护神经。本研究中,联合组总有效率明显高于对照组,提示肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 可提高临床疗效,且肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗 ACI 安全可靠。

本研究联合组预后良好率明显高于对照组。提示肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗可以有效改善 ACI 患者预后情况。肢体缺血预适应可激发机体内在对缺血再灌注损伤的保护机制,通过对远端器官进行短暂的缺血刺激提高局部或全身对缺血再灌注损伤的耐受力,同时通过神经及体液多途径神经信号的转导通路,对缺血再灌注的重要组织及器官产生保护作用,降低由于严重缺血导致的损伤,改善患者的预后情况。

综上所述,肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓可有效缓解 ACI 患者神经功能的缺损、提升患者的综合生活能力,增强临床疗效,安全可靠且预后良好。

参考文献

- Ehrlich ME, Liang L, Xu H, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke patients with history of stroke plus diabetes mellitus[J]. *Stroke*, 2019, 50(6):1497-1503.
- 张榆佳, 吴萍, 许平, 等. 三七总皂甙对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2):264-270.
- Hu YQ, Chen W, Yan MH, et al. Ischemic preconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24):5736-5744.
- Coverdale NS, Hamilton A, Petsikas D, et al. Remote ischemic preconditioning in high-risk cardiovascular surgery patients: a randomized-controlled trial[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 30(1):26-33.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 28(4):246-257.
- Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, et al. The reliability of

stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1999, 67(2):81-93.

- 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准 (1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381-383.
- Bond MR, Jennett WB, Brooks DN, et al. The nature of physical mental and social deficits contributing to the categories of good recovery moderate and severe disability in the Glasgow Global Outcome Scale [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1979, 28(1):126-133.
- 刘辉均, 田小文, 刘承春. 急救标准流程对脑卒中患者的疗效及其安全性的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):55-56+88.
- Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Serum neurofilament light chain concentration correlates with infarct volume but not prognosis in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8):2242-2249.
- 蒋陈晓, 杨婷, 郝有丽, 等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):41-43, 68.
- 秦冰, 林银瑶, 陆正齐. 多学科协作模式改变缺血性卒中超早期重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓的预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1):46-50.
- 常思远, 许予明. NIHSS 的再评价[J]. *神经损伤与功能重建*, 2011, 6(4):305-308.
- Hernandez-Encarnacion L, Sharma P, Simon R, et al. Condition-specific transcriptional regulation of neuronal ion channel genes in brain ischemia [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2017, 9(6):192-201.
- 张婧, 邹玉安, 薛茜, 等. 缺血预处理对大鼠大脑皮质晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体 4 的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(1):83-86.
- Struck R, Wittmann M, Müller S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on intestinal ischemia-reperfusion injury in adults undergoing on-pump CABG surgery: a randomized controlled pilot trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3):1243-1247.
- 王梓, 邢宏义, 范宇葱, 等. 缺血预处理通过抑制精氨酸-tRNA 合成酶和 Caspase-3 表达减少脑梗死大鼠脑细胞的凋亡[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(12):1214-1221.
- Liang W, Lin C, Yuan L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF- κ B pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):181.

(2019-09-11 收稿 2020-05-18 修回)

(上接第 467 页)

- Brady WJ, Syverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic ST-segment elevation the diagnosis of acute myocardial infarction by morphologic analysis of the ST segment [J]. *Acad Emerg Med*, 2001, 8(10):961-967.
- Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4):626-632.

- Shu J, Zhu T, Yang L, et al. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: Cellular and clinical linkage [J]. *J Electrocardiol*, 2005, 38(4-suppl):26-32.
- Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, et al. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005, 10(2):211-223.

(2021-01-15 收稿 2021-08-11 修回)

舒芬太尼对心房颤动射频消融术患者的镇静和镇痛效果更优于芬太尼

何细飞¹ 辜莹² 杨伟梅² 程捷² 陆丽娟² 陶敏^{2*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 内科 ² 心内科, 湖北武汉 430030

摘要 目的:评价舒芬太尼对心房颤动(简称房颤)患者行射频消融术中的镇静、镇痛效果及安全性。方法:收集 2020 年 10 月-2021 年 4 月华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科行房颤射频消融术患者 60 例为研究对象,分为舒芬太尼组和芬太尼组,各 30 例。舒芬太尼组:将 50 $\mu\text{g/mL}$ 舒芬太尼稀释至 10 $\mu\text{g/mL}$ 负荷量按 0.3 $\mu\text{g/kg}$ 计算,加入莫非氏滴管,手术开始时 5 min 缓慢滴入。芬太尼组:取 0.3 mg 芬太尼用 0.9% 生理盐水稀释至 50 mL,由消融开始时给药持续静脉泵入芬太尼 1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,术中疼痛明显时,增加芬太尼至 2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,直至消融结束。比较 2 组各时间点的平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO_2)变化,镇静评分(RASS 评分)、镇痛评分(NRS 评分)、总手术时间及不良反应发生情况。结果:在用药后 1h(T1h)、T2h、手术结束时,芬太尼组 MAP 明显低于舒芬太尼组,而 SpO_2 高于舒芬太尼组(P 均 < 0.05);在 T1h、T2h 时间点 RASS 评分比较,舒芬太尼组镇静效果更优于芬太尼组($P < 0.05$);舒芬太尼组各部位点的 NRS 评分低于芬太尼组(P 均 < 0.05)。舒芬太尼组手术时间短于芬太尼组($P < 0.05$)。结论:通过对平均压、镇静和镇痛效果等比较,舒芬太尼组患者镇静和镇痛效果更优于芬太尼组患者,手术时间更短,安全性更高。

关键词 心房颤动; 射频消融术; 镇静; 镇痛; 效果

中图分类号 R541.7*5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210401

房颤导管射频消融术已成为治疗房颤的重要策略之一。肺静脉电隔离术是房颤导管射频消融术的基石,通过可调节电流产生热量破坏心肌组织,使局部心肌组织发生不可逆的凝固变性坏死,进而形成无传导特性的瘢痕组织,达到破坏房颤触发及维持基质的作用^[1]。但由于手术时间较长,房颤消融点位较多,患者术中常出现难以耐受的疼痛,术中适宜的镇静和镇痛药物使用十分重要。清醒镇静的麻醉方案,在不影响患者呼吸循环的情况下,可对身体刺激及语言命令作出意识反应^[2]。舒芬太尼(Sufentanil)是一种新型短效阿片类镇痛药,其具有镇痛效果明确、起效快、蓄积小、对呼吸抑制作用小,对心血管功能影响小等特点。临床上常用于门诊手术、重症监护室的患者镇静、镇痛维持,其安全性及有效性已得到充分证实^[3~5]。本文比较舒芬太尼与芬太尼在心房颤动射频消融术患者镇静、镇痛效果,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集 2020 年 10 月-2021 年 4 月华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科行房颤射频消融术患者 60 例为研究对象。纳入标准:①多次心电图及动态心电图证实为持续性或阵发性房颤;②术前 48h 内完善食管超声检查确认左心房无

血栓、完善肺静脉 CT 检查确认左心房前后径 $< 50 \text{ mm}$ ^[6];③术前 3 周应用华法林或特殊抗凝药物治疗的患者,华法林患者术前复查凝血酶原时间国际标准化比值(INR)1.8~2.5 之间,手术当天术前停用 1 次;④抗心律失常药物停药 5 个半衰期,胺碘酮除外。排除标准(符合下列任一条者):①术前 1 周内上有呼吸道感染;②确诊为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的患者;③对阿片类药物有过敏史或长期使用史;④长期服用镇静药,有精神病史或智力低下者;⑤甲状腺功能亢进者。本研究患者及家属均知情并签署同意书。

共纳入患者共 60 例,根据随机数字表法,分为 2 组:使用麻醉药物舒芬太尼组(30 例)和芬太尼组(30 例)。其中,男 36 例,女 24 例,年龄 38~70 岁,平均 (58.1 ± 7.7) 岁,体重 54~81 kg,平均 (63.9 ± 8.0) kg,其中阵发性房颤 43 例,持续性房颤 17 例,病史 1~3 年。其中,合并高血压病 53 例,合并脑梗死 12 例,合并糖尿病 19 例,合并心力衰竭 12 例。2 组间年龄、性别、体重、阵发性房颤比例、高血压、脑梗死、糖尿病、左心室射血分数(EF)、左心房前后径、术前用药等比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

* 通信作者:陶敏, E-mail:1244592658@qq.com,武汉市硚口区解放大道 1095 号

表 1 2 组患者一般情况资料比较

项目	舒芬太尼组(<i>n</i> = 30)	芬太尼组(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.4 ± 8.2	59.8 ± 7.1	0.095
男性[(例) %]	15 (50)	21 (70)	0.187
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.9 ± 8.2	63.9 ± 7.8	1.000
阵发性房颤[例(%)]	22(73)	21(70)	1.000
高血压[例(%)]	27(90)	26(87)	1.000
脑梗死[例(%)]	5(16)	7(23)	0.748
糖尿病[例(%)]	8 (27)	11 (37)	0.580
脑钠肽(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	258.6 ± 219.6	316.0 ± 177.7	0.645
EF 值(% , $\bar{x} \pm s$)	45.2 ± 7.6	45.5 ± 6.3	0.724
左心房前后径(mm, $\bar{x} \pm s$)	39.6 ± 4.5	38.4 ± 4.3	0.147
术前使用胺碘酮[例(%)]	8(27)	9(30)	0.754

方法

1. 术前准备。①评估:2 组患者术前均填写手术安全核查表及生命体征记录表,检查术前签字同意书。②饮食及排泄:2 组患者均术前禁食 4 h,禁水 2 h,术前嘱患者排空小便,对于无法排空膀胱者予以导尿。③疼痛宣教:术前 1 d 对患者进行疼痛宣教,确保患者术中能正确配合,准确表达疼痛感受,为镇痛做好准备。

2. 术中镇静、镇痛给药。①建立静脉通道:所有患者入导管室后在左上肢建立静脉通道;②建立有创动脉监测:可选择桡动脉、肱动脉及足背动脉监测有创动脉压;③术前给药:常规给药:手术开始时(即术者开始穿刺股静脉),2 组患者均给予胃复安 10 mg、地塞米松 5 mg 静脉推注。④舒芬太尼组:常规用药使用完毕后,将 50 μg/mL 舒芬太尼稀释至 10 μg/mL,负荷量按 0.3/(μg · kg) 计算,加入莫非氏滴管,5 min 缓慢滴入,术中疼痛明显时,按 0.2 ~ 0.3 μg/(kg · h) 再次加入莫非氏滴管^[7]。芬太尼组取 0.3 mg 芬太尼用 0.9% 生理盐水稀释至 50 mL,持续静脉泵入芬太尼 1 μg/(kg · h),术中疼痛明显时,增加芬太尼至 2 μg/(kg · h),由消融开始时(房间隔穿刺完毕开始建模)给药直至手术结束。给药时备好呼吸机及简易呼吸器气囊及麻醉意外抢救药品。⑤生命体征的观察:60 例患者常规术前连接心电图多导生理仪,每隔 10 min 进行无创血压及 SpO₂ 监测,观察多个导联心电图改变并记录镇静药物使用前、后的生命体征变化。MAP < 70 mmHg,静脉滴注多巴胺处理。⑥呼吸支持:鼻导管吸氧 2 ~ 3 L/min。若患者发生呛咳及时进行气道清理;若患者出现呼吸抑制,即呼吸频率 ≤ 10 次/min,动脉 SpO₂ < 90% 或出现浅呼吸,则给予进一步呼吸支持治疗^[8]。

3. 术后观察。术后应严密观察生命体征、意识、尿量、术侧足背动脉搏动情况,观察肢端血运及皮肤颜色、温度。观察有无恶心、心动过缓和呕吐等症状^[9]并行针对性处置。同时对患者进行心理护理及术后相关知识宣教。

观察指标

1. MAP 及 SpO₂。应用 GE 有创动力学监护系统 B450 连续监测并记录患者在首次使用镇静药物时(T0)、使用后 10 min(T10min)、1h(T1h)、2h(T2h)及手术结束时(End)的 MAP 及 SpO₂ 值。

2. 镇静效果评分。评估 T0、T10 min、T1h、T2h 及 End 时的镇静效果。采用镇静评分(the Richmond agitation-sedation scale, RASS) 评分标准^[3]: +4 分有攻击性; +3 分非常躁动,有拔管倾向; +2 分身体激烈移动,无法配合; +1 分焦虑紧张,身体轻微的移动; 0 分清醒平静; -1 分昏昏欲睡,保持清醒超过 10 s; -2 分轻度镇静,无法维持清醒 10 s; -3 分中度镇静,对声音有反应; -4 分重度镇静,对身体刺激有反应; -5 昏迷,对声音及身体均无反应。-1 ~ -2 分为清醒镇静, -3 ~ -5 分为过度镇静, 0 分以上均为镇静无效。

3. 疼痛评分。疼痛效果采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)^[10] 评估患者开始消融 10 min、消融部位到左肺静脉的后壁时、消融部位到右肺静脉后壁时的疼痛分值。0 分为无痛, 1 ~ 3 分为轻度疼痛, 4 ~ 6 分为中度疼痛, 7 ~ 10 分为重度疼痛。疼痛目标值应 < 4 分。

4. 手术时间。记录患者总手术时间。

统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

MAP 及 SpO₂ 在 T1h、T2h、End 时间点时,芬太尼组 MAP 明显低于舒芬太尼组,且 2 组均低于 T0 时间

表 2 2 组患者术中各时间点 MAP 及 SpO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

时间点	MAP(mmHg)			SpO ₂ (%)		
	舒芬太尼组(<i>n</i> = 30)	芬太尼组(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值	舒芬太尼组(<i>n</i> = 30)	芬太尼组(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
T0	95.67 ± 13.46	93.78 ± 12.06	0.636	98.0 ± 2.0	97.0 ± 3.0	0.896
T10min	95.43 ± 12.44	92.93 ± 13.00	0.578	98.0 ± 2.0	97.0 ± 3.0	0.896
T1h	93.21 ± 14.57 ^{*#}	86.45 ± 11.00 [#]	0.034	95.0 ± 3.0 ^{*#}	97.0 ± 2.0	0.043
T2h	92.87 ± 15.38 ^{*#}	84.95 ± 10.12 [#]	0.029	94.0 ± 3.0 ^{*#}	97.0 ± 3.0	0.035
End	94.59 ± 15.81 ^{*#}	89.77 ± 9.63 [#]	0.039	95.0 ± 3.0 ^{*#}	97.0 ± 2.0	0.043

注:与芬太尼组比较,^{*}*P* < 0.05;与本组 T0 比较,[#]*P* < 0.05; mmHg = 0.133 Kpa

RASS 评分 在 T1h、T2h 时间点,舒芬太尼镇静效果更优于芬太尼组(*P* 均 < 0.05),见表 3。

表 3 2 组患者中各时间点 RASS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间点	舒芬太尼组(<i>n</i> = 30)	芬太尼组(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
T0	0.11 ± 0.32	0.13 ± 0.34	0.872
T10min	-0.19 ± 0.47	-0.17 ± 0.70	0.854
T1h	-1.59 ± 0.86 [*]	-0.56 ± 1.06	0.021
T2h	-1.64 ± 0.54 [*]	-1.25 ± 0.89	0.041
End	-0.94 ± 0.75	-0.71 ± 0.75	0.239

注:与芬太尼组比较,^{*}*P* < 0.05

疼痛评估 舒芬太尼组镇痛效果优于芬太尼组,术中舒芬太尼组患者未诉明显疼痛,疼痛评分均在 3 分左右,未追加镇痛药;芬太尼组患者在 T1h、T2h 诉明显疼痛,出汗症状明显,疼痛评分在 5 ~ 7 分之间,5 例额外追加镇痛药。舒芬太尼组各点的 NRS 评分低于芬太尼组,镇痛效果优于芬太尼组(*P* 均 < 0.05),见表 4、5。

表 4 2 组患者房颤消融术中各部位点 NRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	消融 10min	左肺静脉后壁	右肺静脉后壁
舒芬太尼组	30	3.08 ± 1.09	3.45 ± 0.52	3.85 ± 0.54
芬太尼组	30	4.54 ± 1.22	6.32 ± 0.97	6.20 ± 0.74
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 5 2 组患者不同时间段出现疼痛给药方法及剂量($\bar{x} \pm s$)

时间点	舒芬太尼组(μg)	芬太尼组(μg · h)
T0	19.65 ± 4.65	64.0 ± 13.0
T10min	0	0
T1h	0	128.0 ± 26.0
T2h	0	128.0 ± 26.0
总量	19.65 ± 4.65	320.0 ± 65.0

手术时间及不良反应 舒芬太尼组平均手术时间(95.6 ± 39.0) min,芬太尼组(110.3 ± 30.5) min,

(*P* 均 < 0.05)。舒芬太尼组 SpO₂ T1h 开始下降,芬太尼组 SpO₂ 高于舒芬太尼组(*P* 均 < 0.05),而芬太尼组 SpO₂ 基本维持稳定。术中患者血压波动均未超过基础值的 20%,未发生难以纠正的低血压,见表 2。

差异有统计学意义(*P* < 0.05)。舒芬太尼组术后未发生不良反应,芬太尼组术后发生 2 例恶心、呕吐不适,给予护胃药物治疗、心理护理,患者症状缓解。

讨 论

舒芬太尼是芬太尼的衍生物,其脂溶性强,其镇痛效能为芬太尼的 5 ~ 10 倍,持续时间为后者的 2 倍,且患者不良反应较少^[11]。为了进一步验证舒芬太尼临床实践效果,本研究综合评价和比较舒芬太尼和芬太尼对接受房颤消融术患者的镇痛和镇静效果。结果表明不同房颤消融部位舒芬太尼组患者疼痛评分低于芬太尼组(*P* 均 < 0.05)。舒芬太尼组总体疼痛程度为轻中度,患者未诉疼痛不适,另外,舒芬太尼代谢半衰期为 784 min^[7],因此该组患者术中只给予负荷量未追加舒芬太尼用量。芬太尼组疼痛程度为中重度,患者表现为难以忍受,无法安静平卧,尤其在左、右肺静脉后壁消融时,相对对应时间点为 T1h、T2h,因此术中增加芬太尼至 2 μg/(kg · h)微量泵入。所以,舒芬太尼一次性负荷量的给予维持时间较长,减少反复给药加重镇静过度的风险,同时也缓解患者疼痛、焦躁不安情绪,减少导管移位的发生,降低术中并发症。舒芬太尼组在 T1h 和 T2h 镇静较佳,且舒芬太尼组在手术结束时镇静评分仍低于芬太尼组。通过综合分析发现舒芬太尼镇静、镇痛效果优于芬太尼组,与其他研究结果一致^[12]。在本研究中舒芬太尼组 2 例患者表现为镇静过度,其 SpO₂ 下降(90% ~ 92%),啪打患者身体,患者有反应,但不能维持,打呼噜,立即行鼻咽管插管,给予面罩给氧 10 L/min,同时给予纳洛酮 1 mg 静脉推注后,患者症状缓解。考虑是否与患者年龄、既往有脑梗死病史有关,2 例患者均在 70 岁以上。因此,针

对此类患者应进行综合评价,调整舒芬太尼负剂量,制定个体化镇静方案。由于本研究发生此类情况有限,本文存在一定局限性。但与芬太尼组比较,舒芬太尼组的镇静作用较强,应加强对患者意识、生命体征等的观察,并做好应急处置准备。

舒芬太尼在维持血流动力学稳定性方面优于芬太尼组,Zhang 等^[12]曾报告相似的研究结果。在本研究中舒芬太尼组对 MAP 的影响小于芬太尼组,在整个手术过程中不同时间节点舒芬太尼 MAP 总体高于芬太尼组,且在 T1h、T2h,手术结束时两者差异有统计学意义。但在本研究中舒芬太尼组对 SpO₂ 的影响大于芬太尼组,T1h、T2h、END 时舒芬太尼组 SpO₂ 均低于芬太尼组,这可能与舒芬太尼 2 例患者出现镇静过度导致 SpO₂ 下降有关,但舒芬太尼的一次性足量应用,减少因疼痛中断手术操作,总体手术时间舒芬太尼组少于芬太尼组,且舒芬太尼组术后不良反应发生率低。

清醒镇静技术追求的是在术中应用镇静、镇痛药物,达到患者对疼痛等伤害性感受显著降低甚至消失,同时保持患者意识清醒的镇静状态。既能做到保证足够麻醉强度,又能尽量减少麻醉因素对机体的影响^[13]。患者在清醒镇静的状态下依然可以耐受相当程度的疼痛,使导管房颤消融手术顺利进行,避免患者因焦虑、疼痛引起不自觉的憋气、肢体移动影响到手术安全和效果。Vincent 等^[14]提出“以护士为主导,以病人为中心”的舒化浅镇静方案(eCASH)理念对镇静镇痛的最理想状态进行了探讨。在镇静镇痛治疗的任何时间点,患者都应该处在一种舒适、平静、放松的状态,这种状态才能为患者带来良好的临床预后。

参考文献

1 潭琛.《2020 ECS/EACTS 心房颤动诊断和管理指南》解读[J].中

国循证心血管医学杂志,2021,13(2):129-132.

- 2 Moravec O,Skala T,Klementova O,et al. General anesthesia or conscious sedation in paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2021,165(2):162-168.
- 3 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(6):90-113.
- 4 邱剑辉. 儿科 ICU 重症监护应用舒芬太尼的镇静效果分析[J]. 中国医药指南,2015,13(20):192.
- 5 Oh SK, Lee IO, Lim BG, et al. Comparison of the analgesic effect of sufentanil versus fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after total laparoscopic hysterectomy: a randomized double-blind prospective study[J]. Int J Med Sci,2019,16(11):1439-1446.
- 6 卢振华,吴三梅,郭璠,等. 毁损肺合并持续性房颤导管消融 1 例的治疗体会[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):83-85.
- 7 中国湖北绿色电生理联盟,武汉医学会心电生理与起搏分会. 心房颤动导管消融围手术期管理要点和认识[J]. 临床内科杂志,2020,37(10):743-746.
- 8 李娜,陆宇晗,于文华,等. 阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素及预防研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(4):292-296.
- 9 黄宇捷,张健. 舒芬太尼在静脉术后镇痛和临床麻醉中的应用效果及安全性[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(25):109-111.
- 10 李春蕊,张雯,樊碧发. 数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(9):683-686.
- 11 中国心脏重症镇静镇痛专家委员会. 中国心脏重症镇静镇痛专家共识[J]. 中华医学杂志,2017,97(10):726-733.
- 12 Zhang J, Chen L, Sun Y, et al. Comparative affects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery[J]. Aging Clin Exp Res,2019,31(12):1791-1800.
- 13 刘昕,高巨,陈婷,等. 瑞芬太尼复合丙泊酚短程清醒镇痛镇静术在门诊老年食管异物患者中的应用[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2020,14(12):926-966.
- 14 Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept[J]. Intensive Care Med,2016,42(6):962-971.

(2021-09-17 收稿 2021-10-31 修回)

(上接第 483 页)

- 14 谢朝云,熊芸,覃家露,等. 老年呼吸机相关肺炎患者死亡的危险因素[J]. 中国感染控制杂志,2018,17(5):413-417.
- 15 巢益群,周杰,黄洁媛,等. 免疫治疗对老年重症肺炎临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(6):1348-1350.
- 16 Gu XY, Chu X, Zeng XL, et al. Effects of PM2.5 exposure on the

Notch signaling pathway and immune imbalance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Environ Pollut,2017,226(1):163-173.

- 17 陈芙蓉,陈健君,徐仲卿. 胸腺肽 α1 对重症肺炎患者 Th17/Treg 平衡的影响及其分子机制研究[J]. 医学分子生物学杂志,2016,(4):212-217.

(2020-08-11 收稿 2021-08-15 修回)

小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术可改善急性冠脉综合征患者临床疗效*

卢家忠 戎成振*, 安徽阜阳 236015

阜阳市第二人民医院心血管内科

摘要 目的:观察小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗急性冠脉综合征(ACS)的效果。方法:选取 2016 年 1 月-2019 年 1 月阜阳市第二人民医院收治的 ACS 患者 300 例,随机分为阿昔单抗组、依替巴肽组及替罗非班组,每组 100 例。阿昔单抗组采用大分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂阿昔单抗联合 PCI 治疗,依替巴肽组采用小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂依替巴肽联合 PCI 治疗,替罗非班组采用小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班联合 PCI 治疗。比较 3 组患者心绞痛发作持续时间及发作频率、心电图变化、心功能、血小板功能、血清可溶性 CD40L(sCD40L)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平、临床疗效及并发症发生率。结果:替罗非班组心绞痛发作持续时间短于依替巴肽组、阿昔单抗组,发作频率低于依替巴肽组、阿昔单抗组,且依替巴肽组 2 项指标又低于阿昔单抗组(P 均 <0.05)。治疗后替罗非班组 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数、血小板膜颗粒蛋白(GMP-140)、血小板 P 选择素(P-selectin)、血小板聚焦率(PAR)、血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 及并发症发生率低于依替巴肽组和阿昔单抗组,且依替巴肽组各项指标又低于阿昔单抗。治疗后替罗非班组左室射血分数(LVEF)及治疗总有效率高于依替巴肽组和阿昔单抗组,且依替巴肽组高于阿昔单抗组(P 均 <0.05)。结论:小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合 PCI 可显著改善 ACS 患者临床症状,促进心功能恢复,降低血小板活性。

关键词 小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂; 经皮冠状动脉介入; 急性冠脉综合征

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210614

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前临床上治疗急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要方法^[1]。小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂一方面可通过阻断血小板聚集信号通路起到抗血小板聚集的作用,另一方面可抑制血管收缩作用,舒张血管,最终起到抑制血小板释放氧自由基的作用^[2]。本研究观察小分子 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂联合 PCI 治疗 ACS 的疗效,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 1 月-2019 年 1 月阜阳市第二人民医院收治的 ACS 患者 300 例,按照随机法将所有患者分为阿昔单抗组、依替巴肽组和替罗非班组,每组 100 例。其中阿昔单抗组(男 56,女 44),平均年龄(45.3 ± 1.5)岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 43 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 25 例,不稳定型心绞痛 32 例。依替巴肽组(男 60,女 40),平均年龄(46.0 ± 1.2)岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 43 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 20 例,不稳

定型心绞痛 37 例。替罗非班组(男 58,女 42),平均年龄(45.9 ± 1.6)岁,疾病类型:ST 段抬高型心肌梗死 42 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 23 例,不稳定型心绞痛 35 例。3 组患者在性别、平均年龄、疾病类型等资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:①均符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[3]中对 ACS 的诊断标准;②所有患者均伴随阵发性或者持续性心前区疼痛,心电图检查诊断为不稳定型心绞痛、抬高型心肌梗死;③初次发病;④发病 12 h 内行 PCI 治疗。排除标准:①合并慢性心力衰竭、心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病者;②合并肝、肾、肺功能不全者;③自身免疫系统、血液系统疾病者;④合并肿瘤者;⑤精神障碍者;⑥沟通障碍者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情并签署同意书。

方法

1. 治疗方法。3 组患者均行 PCI 治疗,术前均常规给予患者口服 600 mg 氯吡格雷、300 mg 阿司匹

* 基金项目:安徽省高校自然基金重点项目(No: KJ2014A122)

* 通信作者:戎成振, E-mail: 736289691@qq.com, 安徽省阜阳市颍河西路 1088 号

林,皮下注射 400 IU/kg 低分子肝素,并根据患者 PCI 术中情况适当补充肝素,术后常规给予患者 100 U/kg,连续使用 5 d,并长期口服氯吡格雷、阿司匹林。阿昔单抗组加用阿昔单抗(Acizumab,豪夫迈-罗氏公司,国药准字 S20020057),起始剂量为 10 μg/kg,3 min 内推注,后继续以 0.5 μg/(kg·min)持续静脉滴注 12 h。依替巴肽组加用小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂依替巴肽(Eptifibatide,江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20120093),起始剂量为 180 μg/kg,共注射 2 次,中间间隔 10 min,后继续以 2.0 μg/(kg·min)持续静脉滴注 18 h。替罗非班组加用小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班(Tirofiban,南开允公药业有限公司,国药准字 H20090174),起始剂量为 10 μg/kg,3 min 内推注完成,后继续以 0.15 μg/(kg·min)持续静脉滴注 36 h。

2. 心绞痛发作持续时间及发作频率统计。对 3 组患者治疗后心绞痛发作持续时间及发作频率进行统计,并作组间比较。

3. 心电图变化评价。采用日本光电 ECG-2350 型 12 导联心电图机对患者行常规 12 导联心电图描记,评价患者 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数。

4. 心功能、血小板功能评价。采用飞利浦 iE33 型彩色多普勒超声诊断仪检测患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。抽取 3 组患者清晨空腹静脉血 3 mL,以离心半径为 5 cm、以转速 3 000 转/min,离心 10 min,分离上层血清,-80℃ 保存,待用。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血小板颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、血小板 P-选择素(P-selectin)水平,GMP-140 ELISA 试剂盒、P-selectin ELISA 试剂盒均由上海恒斐生物科技有限公司提供。采用美国 Chrono-Log 公司所生产的血小板聚集仪利用比浊法检测患者血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR)。

5. 血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平检测。采用 ELISA 法检测患者血清可溶性 CD40L(sCD40L)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平。

6. 临床疗效评价。根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[3] 中疗效评价标准对患者临床疗效进行评价,临床疗效分为显效、有效、无效。显效:临床症状均消失,心电图恢复至正常,心绞痛发作次数减少>80%;有效:临床症状显著改善,心电图好转但未恢复至正常水平,心绞痛发作次数减少

50%~80%;无效:临床症状、心电图检查无改善,且有加重的趋势。治疗总有效率=显效率+有效率。

7. 并发症统计。对 3 组患者治疗后进行为期 3 个月的随访,统计血小板减少、出血并发症(轻度出血、严重出血)、心血管不良事件(MACE 事件,如再发心绞痛、再发心肌梗死、猝死)等并发症发生率,并作组间比较。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用卡方检验,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数和百分数(%)表示,组间比较采用卡方检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

心绞痛发作持续时间及发作频率 与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组心绞痛发作持续时间及发作频率更高,且阿昔单抗组心绞痛发作持续时间及发作频率高于依替巴肽组(*P* 均<0.05),见表 1。

表 1 心绞痛发作持续时间及发作频率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	发作持续时间 (min/次)	发作频率 (次/d)
阿昔单抗组(<i>n</i> =100)	4.52±0.98 ^{*#}	2.39±0.46 ^{*#}
依替巴肽组(<i>n</i> =100)	3.46±0.52 [*]	1.76±0.10 [*]
替罗非班组(<i>n</i> =100)	2.10±0.10	1.10±0.08
<i>F</i> 值	36.849	41.443
<i>P</i> 值	0.001	0.001

注:与替罗非班组比较,^{*}*P*<0.05;与依替巴肽组比较,[#]*P*<0.05

治疗前、后心电图变化 治疗前 3 组患者心电图比较,差异无统计学意义(*P* 均>0.05);治疗后 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数明显减少(*P* 均<0.05);治疗后与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组 ST 段抬高、ST 段压低、缺血损伤导联数更高,且阿昔单抗组明显高于依替巴肽组(*P* 均<0.05),见表 2。

心功能、血小板功能 治疗前 3 组患者 LVEF、GMP-140、P-selectin、PAR 比较,差异无统计学意义(*P* 均>0.05);治疗后 LVEF 高于治疗前,GMP-140、P-selectin、PAR 低于治疗前(*P* 均<0.05)。治疗后,与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组 LVEF 更低,而 GMP-140、P-selectin、PAR 更高,且阿昔单抗组 LVEF 明显低于依替巴肽组,GMP-140、P-selectin、PAR 明显高于依替巴肽组(*P* 均<0.05),见表 3。

血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平 治疗前 3 组患者血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平降低 (P 均 < 0.05); 治疗后,与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平更高,且阿昔单抗组均明显高于依替巴肽组 ($P < 0.05$),见表 4。

临床疗效 阿昔单抗组总有效率为 81%,依替巴肽组总有效率为 91%,替罗非班组总有效率为 98%,替罗非班组治疗总有效率高于依替巴肽组、阿昔单抗组 (98% vs 91%, 98% vs 81%, $P < 0.05$)。

3 组患者并发症发生率 与替罗非班组比较,阿昔单抗组和依替巴肽组并发症发生率更高,且阿

昔单抗组高于依替巴肽组 (P 均 < 0.05),见表 5。

讨 论

ACS 的发病机制与血小板活化、血小板粘附聚集等所形成的血管阻塞冠状动脉相关,血小板活化后可刺激炎症介质释放,导致局部炎症反应加剧,而血小板粘附聚集可直接损伤心肌,且会诱发血液高凝,促进血栓形成,进而导致 ACS 病情加重,甚至可导致患者心功能障碍,引发死亡^[4,5]。

ACS 发生的主要原因为冠状动脉内粥样斑块破裂和血栓形成,冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂、PCI 术均会破坏冠状动脉内皮导致血管内膜下层暴露,使得血小板发生活化、粘附、脱颗粒等现

表 2 治疗前、后心电图变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ST 段抬高 (mm)		ST 段压低 (mm)		缺血损伤导联数 (个)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ($n = 100$)	0.16 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.02 ^{##} ▲	0.27 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.08 ^{##} ▲	5.24 $\pm$ 1.00	4.25 $\pm$ 0.68 ^{##} ▲
依替巴肽组 ($n = 100$)	0.15 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.05 ^{##}	0.28 $\pm$ 0.08	0.12 $\pm$ 0.05 ^{##}	5.23 $\pm$ 0.98	2.54 $\pm$ 0.35 ^{##}
替罗非班组 ($n = 100$)	0.17 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.01 [*]	0.29 $\pm$ 0.10	0.06 $\pm$ 0.02 [*]	5.25 $\pm$ 1.01	1.32 $\pm$ 0.23 [*]
F 值	1.920	46.957	2.231	23.647	0.105	61.225
P 值	0.135	0.001	0.093	0.001	0.629	0.001

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与替罗非班组比较,[#] $P < 0.05$;与依替巴肽组比较,▲ $P < 0.05$

表 3 治疗前、后心功能及血小板功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)		GMP-140 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ($n = 100$)	47.25 $\pm$ 3.46	52.14 $\pm$ 1.62 ^{##} ▲	28.69 $\pm$ 5.15	20.24 $\pm$ 2.36 ^{##} ▲
依替巴肽组 ($n = 100$)	47.26 $\pm$ 3.45	59.68 $\pm$ 4.52 ^{##}	28.67 $\pm$ 5.13	16.24 $\pm$ 1.98 ^{##}
替罗非班组 ($n = 100$)	47.63 $\pm$ 3.40	63.59 $\pm$ 5.45 [*]	28.72 $\pm$ 5.14	12.15 $\pm$ 1.01 [*]
F 值	1.175	30.208	0.062	47.272
P 值	0.289	0.001	0.645	0.001

组别	P-selectin ($\mu\text{g/L}$)		PAR (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ($n = 100$)	16.96 $\pm$ 2.14	13.15 $\pm$ 1.57 ^{##} ▲	40.23 $\pm$ 8.46	32.49 $\pm$ 5.58 ^{##} ▲
依替巴肽组 ($n = 100$)	16.82 $\pm$ 2.15	11.24 $\pm$ 1.10 ^{##}	40.26 $\pm$ 8.48	29.67 $\pm$ 3.02 ^{##}
替罗非班组 ($n = 100$)	16.86 $\pm$ 2.13	8.62 $\pm$ 0.50 [*]	40.20 $\pm$ 8.42	24.13 $\pm$ 1.10 [*]
F 值	0.497	41.239	0.038	22.049
P 值	0.494	0.001	0.653	0.001

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与替罗非班组比较,[#] $P < 0.05$;与依替巴肽组比较,▲ $P < 0.05$

表 4 治疗前、后血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sCD40L (ng/mL)		hs-CRP (ng/mL)		MMP-2 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿昔单抗组 ($n = 100$)	9.68 $\pm$ 1.15	7.89 $\pm$ 0.68 ^{##} ▲	7.86 $\pm$ 1.12	5.47 $\pm$ 0.50 ^{##} ▲	235.26 $\pm$ 25.98	168.59 $\pm$ 14.62 ^{##} ▲
依替巴肽组 ($n = 100$)	9.72 $\pm$ 1.13	7.16 $\pm$ 0.28 ^{##}	7.85 $\pm$ 1.13	3.98 $\pm$ 0.31 ^{##}	236.68 $\pm$ 25.46	156.39 $\pm$ 15.47 ^{##}
替罗非班组 ($n = 100$)	9.69 $\pm$ 1.14	6.10 $\pm$ 0.10 [*]	7.88 $\pm$ 1.15	3.10 $\pm$ 0.10 [*]	235.67 $\pm$ 25.34	124.25 $\pm$ 10.12 [*]
F 值	0.093	39.065	0.188	69.719	0.170	37.405
P 值	0.634	0.001	0.601	0.001	0.607	0.001

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与替罗非班组比较,[#] $P < 0.05$;与依替巴肽组比较,▲ $P < 0.05$

表 5 2 组患者并发症发生率比较

组别	血小板	出血并发症(例)		MACE(例)			总并发症发生率 [例(%)]
	减少	轻度出血	严重出血	再发心绞痛	再发心梗	猝死	
阿昔单抗组(<i>n</i> = 100)	3	4	2	4	5	2	20(20.00) * #
依替巴肽组(<i>n</i> = 100)	2	2	1	2	3	0	10(10.00) *
替罗非班组(<i>n</i> = 100)	0	1	0	1	1	0	3(6.00)
χ^2 值							14.910
<i>P</i> 值							0.001

注:与替罗非班组比较, * *P* < 0.05; 与依替巴肽组比较, # *P* < 0.05

象,且血小板所释放的 5-羟色胺、ADP 等血管活性物质,进一步导致血小板聚集活化,血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体构象改变,将纤维蛋白原结合位点暴露,促使出现构象改变的血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体和纤维蛋白原相互交联,进而加剧血小板聚集,最终导致 ACS 并发症的发生^[6]。阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽均为 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂,其中阿昔单抗经与小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂不同,其结合位点在 GPⅡb/Ⅲa 受体的 β₃ 亚基,可预防微血管损伤^[7]。替罗非班可通过与血小板表面受体出现特异性结合,进而阻断 GPⅡb/Ⅲa 受体和纤维蛋白原相互交联作用,最终抑制血小板聚集、粘附^[8]。依替巴肽自身有一条经过修饰的赖氨酸-甘氨酸-门冬氨酸的氨基酸链,其氨基酸链可与 GPⅡb/Ⅲa 受体特异性结合,通过竞争性抑制 GPⅡb/Ⅲa 受体与凝血因子Ⅰ结合,发挥其血小板聚集、活化作用^[9]。本文中联合应用小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂治疗的患者血小板功能改善程度较为明显,其中替罗非班改善作用优于依替巴肽,说明小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂联合 PCI 术可显著改善 ACS 患者血小板功能,且替罗非班作用更强。

有报道称^[10~12],ACS 使得受累的心肌可出现缺氧缺血,进而激活机体炎症、氧化应激反应,导致疾病进展、恶化。sCD40L、hs-CRP、MMP-2 与 ACS 患者动脉粥样硬化斑块不稳定具有一定的相关性,是引发斑块破裂、脱落、形成血栓的重要影响因素。本文结果显示联合应用小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂治疗的患者血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 水平均显著改善,说明小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂可通过改善血清 sCD40L、hs-CRP、MMP-2 异常表达,来抑制斑块破裂、脱落、血栓形成,抑制疾病进展,促进患者恢复。

本文中联合小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的患者并发症发生率较低,且应用小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂依替巴肽治疗的患者并发症发生率低于

替罗非班,提示在 PCI 术的基础上联合小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂可降低患者并发症的发生,且替罗非班优于依替巴肽。

参 考 文 献

- 1 马牧欣,符国平,朱勇德,等.血小板微粒与急性冠脉综合征危险分层及临床预后的关系[J].内科急危重症杂志,2019,25(5):391-393.
- 2 郭洪山,池琦,张玲玲.急性心肌梗死患者 PCI 术中血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂冠脉给药的研究[J].中国实验诊断学,2018,22(10):1699-1701.
- 3 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):421-428.
- 4 Doukas D,Schimmer H,Zehtabchi S.Ticagrelor Compared to Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease[J].Am Fam Physician,2019,100(9):Online.
- 5 Nour MK,Fathelbab HT,Mwafy AH,et al.Angiographically Based Direct Implantation of the Bioresorbable Vascular Scaffold in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Feasibility and Outcome[J].Open Access Maced J Med Sci,2019,7(15):2419-2423.
- 6 刘刚,高伟,杨波.急诊入院急性冠脉综合征患者近期预后的危险因素分析[J].内科急危重症杂志,2019,25(6):470-474.
- 7 朱建兵,张俊峰.血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂在急性冠脉综合征应用研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2015,24(1):88-91.
- 8 刘黎明,成照芸.外周血淋巴细胞、单核细胞计数及其比值、红细胞分布宽度对急性冠脉综合征患者预后的预测价值[J].内科急危重症杂志,2020,26(4):325-328,339.
- 9 王慧敏,刘超,储毓舜,等.经皮冠状动脉介入联合依替巴肽治疗急性 ST 段抬高心肌梗死患者的疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1463-1465,1470.
- 10 Fong SW,Few LL,See Too WC,et al.Systemic and coronary levels of CRP,MPO,sCD40L and PlGF in patients with coronary artery disease[J].BMC Res Notes,2015,8:679.
- 11 钟晓鸣,李彦明,李娟,等.经皮冠状动脉介入对急性冠脉综合征患者血清 hs-CRP 水平变化及预后的影响[J].中国实验诊断学,2018,22(7):1142-1145.
- 12 黄文军,刘俊明,高霞,等.血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 与急性冠状动脉综合征的相关研究[J].中国循环杂志,2013,28(2):103-106.

吡非尼酮通过调节急性心肌梗死大鼠 TGF- β 1/Smad 通路改善心室重构*

宋晓英 冯丽*

延安大学附属医院药剂科,陕西延安 716000

摘要 目的:探讨吡非尼酮调节急性心肌梗死大鼠 TGF- β 1/Smad 通路对心室重构的影响。方法:将 72 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、吡非尼酮低剂量组(50 mg/kg)、吡非尼酮中剂量组(100 mg/kg)、吡非尼酮高剂量组(200 mg/kg)、福辛普利组(阳性对照组,15 mg/kg),每组 12 只。除假手术组外,其余各组大鼠制备急性心肌梗死模型,药物处理组大鼠每天灌胃治疗,假手术组及模型组大鼠以同剂量生理盐水灌胃,持续 14 d,给药结束 24 h 后,检测大鼠左心室质量指数;伊红(HE)、天狼星红染色分别检测大鼠心肌组织病理形态变化及心室纤维化程度;酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子 β (TGF- β 1)水平;免疫印迹实验(Western blot)检测各组大鼠心肌组织 TGF- β 1/Smad 通路蛋白的表达情况。结果:与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤,并有大量胶原沉积,呈现纤维化变性,左心室质量指数增大、血清 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 水平、心肌组织 TGF- β 1 表达及 p-Smad/Smad 明显升高(P 均 <0.05)。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠病理损伤及纤维化程度较模型组轻,左心室质量指数、血清 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 水平、心肌组织 TGF- β 1 表达及 p-Smad/Smad 较模型组降低,且吡非尼酮各组呈剂量依赖性(P 均 <0.05);吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:吡非尼酮可抑制心肌梗死大鼠心肌炎症,降低病理损伤及纤维化变性,改善心室重构,可能是通过下调 TGF- β 1/Smad 通路实现的。

关键词 吡非尼酮; TGF- β 1/Smad 通路; 心肌梗死; 心室重构

中图分类号 R542.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210615

Pirfenidone improves ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction by regulating TGF- β 1/Smad signaling pathway SONG Xiao-ying, FENG Li*. Department of Pharmacy, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: FENG Li, E-mail: 534511965@qq.com

Abstract Objective: To investigate the effect of pirfenidone on ventricular remodeling by regulating TGF- β 1/Smad pathway in rats with acute myocardial infarction. Methods: Totally, 72 SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, pirfenidone low-dose group (50 mg/kg), pirfenidone medium-dose group (100 mg/kg), pirfenidone high-dose group (200 mg/kg) and foscipril group (positive control group, 15 mg/kg), with 12 rats in each group. Except for the sham operation group, rats in other groups were used to prepare acute myocardial infarction model. The animals in the drug treatment groups were treated by gavage every day, and those in sham operation group and model group were given the same dose of normal saline for 14d. At 24 h after administration, the left ventricular mass index was measured. Eosin (HE) staining and Sirius red staining were used to detect the pathological changes of myocardial tissues and the degree of ventricular fibrosis. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was used to detect the expression of TGF- β 1/Smad pathway proteins in myocardium of rats. Results: Compared with the sham operation group, the model group showed significantly morphological changes of myocardial tissue, including hypertrophy and necrosis of myocardial cells, distortion and fracture of myocardial fibers, inflammatory cell infiltration and other pathological damage, and a large amount of collagen deposition, presenting fibrosis degeneration. The levels of left ventricular mass index, the levels of TNF- α , IL-6 and TGF- β 1 in serum, expression of TGF- β 1 and p-smad/Smad in myocardial tissues were significantly increased ($P <$

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(No:2015SF014)

* 通信作者:冯丽, E-mail:534511965@qq.com, 地址:陕西省延安市宝塔区北大街43号

0.05)。The pathological damage and fibrosis degree of pirfenidone low-dose, medium-dose and high-dose groups and fosinopril group were milder than those of model group. Compared with the model group, the levels of left ventricular mass index, levels of TNF- α , IL-6 and TGF- β 1 in serum, the expression of TGF- β 1 and p-smad/Smad were decreased in pirfenidone group in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). There was no significant difference between the high dose pirfenidone group and the fosinopril group ($P > 0.05$). Conclusion: Pirfenidone can inhibit myocardial inflammation, reduce pathological damage and fibrosis, and improve the symptoms of ventricular remodeling in rats with myocardial infarction, which may be achieved by down-regulating TGF- β 1/Smad pathway.

Key words Pirfenidone; TGF- β 1/Smad pathway; Myocardial infarction; Ventricular remodeling

心室重构是心肌梗死患者常出现的一种后遗症,由心肌梗死后炎症及氧化应激的过度激活而引起的心肌纤维化,抑制心室重构是改善急性心肌梗死患者预后的关键^[1~3]。转化生长因子 β (transforming growth factor β 1, TGF- β 1)是机体中具有强致纤维化作用的一种转化生长因子,可通过促进信号传导蛋白 Smad(Smad)表达而增强肾纤维化^[4,5],抑制 TGF- β 1/Smad3 信号表达,可缓解心肌梗死后的心肌纤维化^[6]。吡非尼酮是一种抗纤维化药物,具有抗氧化、抗炎活性。但吡非尼酮是否可通过下调 TGF- β 1/Smad 通路来改善急性心肌梗死大鼠心室重构还不明确,本文现通过建立急性心肌梗死大鼠模型,对此进行研究。

材料与方法

材料

1. 实验动物。SD 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体重 180 ~ 220 g,上海邦耀生物公司,许可证号: SCXK(沪)-2014-0002。饲养条件:在本院清洁级动物房中饲养,温度 25℃,相对湿度 50%,自然光照,自由饮食、饮水,保持动物房安静、通风良好。

2. 试剂与仪器。吡非尼酮胶囊购自北京康帝尼药业有限公司,批号 H20133376;福辛普利购自中美上海施贵宝制药有限公司,批号 0706086;伊红(HE)染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,货号 G1120;天狼星红染色试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司,货号 G1470;大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、TGF- β 1 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所,货号 A0119、A0107、A0134;兔源 TGF- β 1、p-Smad、Smad、GAPDH 一抗、羊抗兔二抗(美国 Abcam 公司),货号 ab215715、ab40854、ab63403、ab181602、ab150077;BCA 试剂盒、蛋白裂解液购自上海碧云天公司,货号 P0011、P0013B 等。YP2002 电子天平购自北京佳源兴业科技有限公司;DM500 光学显微镜购自德

国 Leica 公司;Varioskan LUX 多功能酶标仪购自赛默飞世尔科技有限公司;1658033 小型蛋白垂直电泳转印系统购自美国 Bio-Rad 公司;Microfuge 20R 低温高速离心机购自美国 Beckman Coulter 公司;GelSMART 凝胶成像仪购自大龙兴创实验仪器(北京)有限公司等。

方法

1. 大鼠模型制备及分组给药。参照文献中方法^[7]:以 30 mg/kg 的 2.5% 戊巴比妥钠溶液腹腔注射 SD 大鼠,麻醉后将其仰卧固定在手术台上,做气管插管,连接呼吸机,监测大鼠心电图,找到大鼠左侧第 3、4 肋骨,在两者之间距胸骨左缘约 0.5 cm 处开胸,暴露心脏,钝性分离大鼠左冠状动脉降支,与其根部约 1 mm 处进行穿线结扎,观察到大鼠心电图显示 ST 段抬高,其心脏左室颜色由红变白时,表示制模成功,然后解开结扎线,迅速缝合切口后消毒。共成功制备 60 只模型大鼠,随机分成 5 组:模型组、吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组(阳性对照组),每组 12 只,另取 12 只大鼠打开胸腔后仅穿线而不结扎设定为假手术组,共 6 组。

参照文献,以生理盐水溶解吡非尼酮、福辛普利,将吡非尼酮^[8]制备成浓度为 5 mg/mL、10 mg/mL、20 mg/mL 的溶液,福辛普利^[9]制备成浓度 1.5 mg/mL 的溶液,然后按组别每天以 10 mL/kg 的剂量灌胃,以同剂量生理盐水灌胃模型组和假手术组大鼠,均持续 14 d。

2. 大鼠左心室质量指数测定及标本收集。末次给药结束后 24 h,将各组大鼠麻醉后处死、称重,记录体重;腹主动脉取血 3 mL,3 000 转/min,离心 5 min 后收集上清,获得血清储存在 -80℃ 冰箱中备用;将大鼠解剖,迅速分离心脏、称重,计算左心室质量指数。之后将心脏剪取约 0.5 g(不破坏心脏整体结构),剪碎后加入蛋白裂解液,采用匀浆机制备为匀浆液,3 000 转/min,离心 5 min 后收集上清,获得总蛋白裂解液储存在 -80℃ 冰箱中备用;剩余心脏组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定,然后以二甲苯

透明、低浓度到高浓度梯度酒精溶液脱水、石蜡包埋,最后使用切片机做常规病理切片备用。

3. HE 及天狼星红染色检测大鼠病理损伤及纤维化程度。取出多聚甲醛溶液中固定的心脏组织病理切片,选取病理损伤典型的石蜡切片进行脱蜡、高浓度到低浓度梯度酒精溶液浸泡处理,接着使用试剂盒分别进行 HE 及天狼星红染色,具体操作参照各自说明书进行,染色后的切片以生理盐水漂洗后,再次经透明、脱水处理后,以中性树胶封片,最后在光学显微镜下观察大鼠病理形态及胶原沉积程度,任选 5 个视野拍照。

4. 大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平测定。冰箱中备用的血清于 4℃ 冰箱中解冻,以 ELISA 试剂盒检测其中 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平,具体步骤按照试剂盒说明书进行。

5. 免疫印迹实验检测心肌组织中 TGF- β 1/Smad 通路蛋白表达情况。取冰箱中的各组心脏组织蛋白样品液于 4℃ 冰箱中解冻后使用 BCA 试剂盒测定其中蛋白总浓度,具体步骤按照试剂盒说明书进行,然后调整各组蛋白浓度至相同,配制 SDS-PAGE 分离胶、浓缩胶后,各组取 20 μ L 样品液上样,电泳分离蛋白,然后湿转将其转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,置于 5% 的脱脂奶粉溶液中,放置在摇床上室温封闭 2 h,根据目的蛋白分子量截取条带,分别以兔源 TGF- β 1、Smad、p-Smad 一抗在 4℃ 冰箱中孵育过夜,经缓冲液(TBST)漂洗后,以羊抗兔二抗在摇床上室温孵育 2 h,再次经 TBST 漂洗后采用电化学发光(ECL)显色,最后将蛋白条带置于凝胶成像仪中拍摄图像,以 Image-J 软件进行分析,得出蛋白相对表达。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

吡非尼酮对大鼠左心室质量指数的影响 模型组大鼠左心室质量指数明显高于假手术组($P < 0.05$)。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠左心室质量指数明显低于模型组(P 均 < 0.05),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性($R = 0.842$),组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。福辛普利组大鼠左心室质量指数明显低于吡非酮低、中剂量组(P 均 < 0.05),但与吡非尼酮高剂量组比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠左心室质量指数($\bar{x} \pm s$)

组别	只	左心室质量指数(%) $\times 100$
假手术组	12	12.11 $\pm$ 0.83
模型组	12	23.14 $\pm$ 1.82 [*]
吡非尼酮低剂量组	12	19.74 $\pm$ 1.46 [#]
吡非尼酮中剂量组	12	16.53 $\pm$ 1.03 ^{#Δ}
吡非尼酮高剂量组	12	12.98 $\pm$ 0.86 ^{#Δ}
福辛普利组	12	12.82 $\pm$ 0.87 ^{#Δ}

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与吡非尼酮低剂量组比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与吡非尼酮中剂量组比较, ^{Δ} $P < 0.05$

吡非尼酮对大鼠心肌组织病理损伤的影响 假手术组心肌组织形态正常,无病理损伤;模型组大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤;吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心肌组织病理损伤较轻,且随着吡非尼酮剂量逐渐增大,大鼠心肌组织损伤程度减轻,吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,大鼠心肌组织病理损伤减轻程度无明显差异,见图 1。

吡非尼酮对大鼠心室纤维化的影响 假手术组大鼠心室组织几乎无胶原沉积,未出现纤维化变性;模型组大鼠心室组织有大量胶原沉积,呈现纤维化变性;吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心室组织胶原沉积较少,纤维化程度较轻,且随着吡非尼酮剂量增大纤维化程度逐渐减轻,吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,胶原沉积减少及纤维化减轻程度无明显差异,见图 2。

吡非尼酮对大鼠血清 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平的影响 模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平明显高于假手术组(P 均 < 0.05)。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠血清 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平明显低于模型组(P 均 < 0.05),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性($R = 0.891、0.888、0.882$),组间比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。福辛普利组大鼠血清 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平明显低于吡非尼酮低、中剂量组(P 均 < 0.05),但与吡非尼酮高剂量组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

吡非尼酮对大鼠心肌组织 TGF- β 1/Smad 通路蛋白表达的影响 模型组大鼠心肌组织 TGF- β 1 表达、p-Smad/Smad 明显高于假手术组($P < 0.05$)。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心肌组织 TGF- β 1 表达、p-Smad/Smad 明显低于模型组(P 均 < 0.05),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性($R = 0.814$,

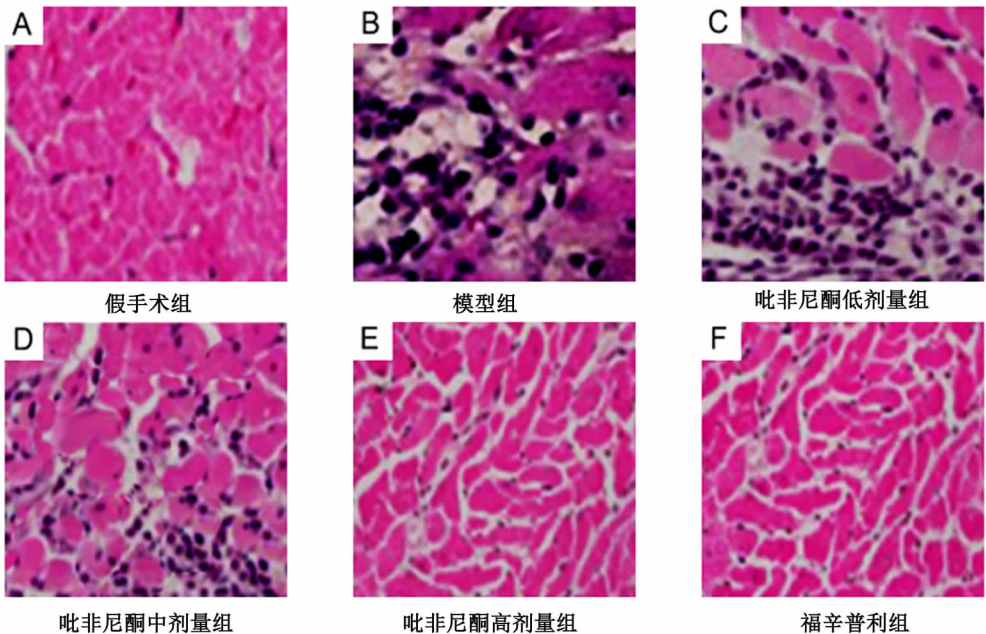


图1 HE 染色检测大鼠心肌组织病理形态(×400)

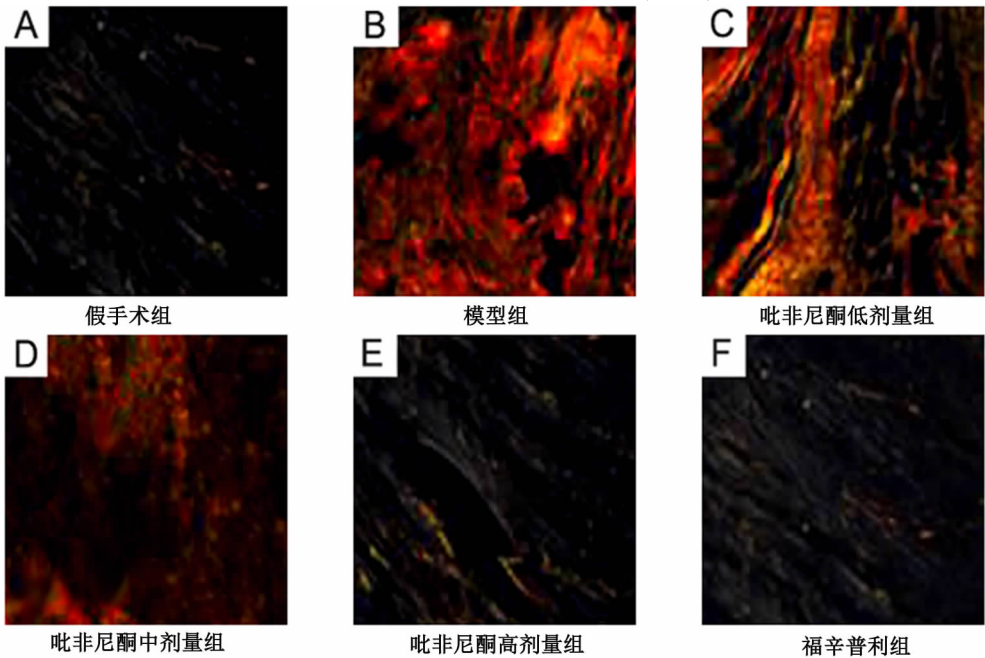


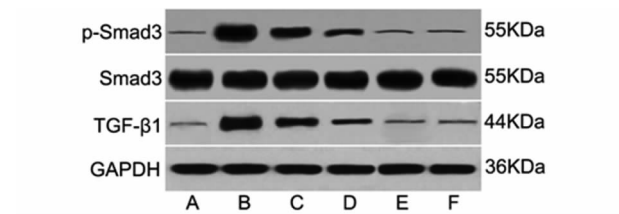
图2 天狼星红染色检测大鼠心室纤维化程度(×200)

表2 各组大鼠血清 TNF-α、IL-6、TGF-β1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只	TNF-α(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	TGF-β1(pg/mL)
假手术组	12	1.15 ± 0.18	1.27 ± 0.22	119.46 ± 25.18
模型组	12	12.83 ± 2.42 *	12.98 ± 2.56 *	708.16 ± 78.35 *
吡非尼酮低剂量组	12	9.72 ± 1.57 #	8.73 ± 1.41 #	501.92 ± 67.31 #
吡非尼酮中剂量组	12	5.68 ± 0.93 #▲	5.12 ± 0.72 #▲	317.62 ± 46.70 #▲
吡非尼酮高剂量组	12	1.38 ± 0.23 #▲△	1.43 ± 0.26 #▲△	127.32 ± 27.52 #▲△
福辛普利组	12	1.32 ± 0.17 #▲△	1.39 ± 0.24 #▲△	125.12 ± 30.02 #▲△

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$; 与吡非尼酮低剂量组比较, ▲ $P < 0.05$; 与吡非尼酮中剂量组比较, △ $P < 0.05$

R=0.792),组间比较,差异有统计学意义(P 均<0.05)。福辛普利组大鼠心肌组织 TGF- β 1 表达、p-Smad/Smad 明显低于吡非尼酮低、中剂量组(P <均0.05),但与吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),见图3、表3。



注:A:假手术组;B:模型组;C:吡非尼酮低剂量组;D:吡非尼酮中剂量组;E:吡非尼酮高剂量组;F:福辛普利组

图3 免疫印迹检测大鼠心肌组织 TGF- β 1/Smad 通路蛋白表达

表3 各组大鼠心肌组织 TGF- β 1/Smad 通路蛋白相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只	TGF- β 1/GAPDH	p-Smad/Smad
假手术组	12	0.10 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.02
模型组	12	1.34 $\pm$ 0.26*	1.02 $\pm$ 0.15*
吡非尼酮低剂量组	12	0.89 $\pm$ 0.13 [#]	0.63 $\pm$ 0.11 [#]
吡非尼酮中剂量组	12	0.40 $\pm$ 0.07 [▲]	0.28 $\pm$ 0.05 [▲]
吡非尼酮高剂量组	12	0.14 $\pm$ 0.03 ^{▲△}	0.10 $\pm$ 0.02 ^{▲△}
福辛普利组	12	0.15 $\pm$ 0.03 ^{▲△}	0.11 $\pm$ 0.03 ^{▲△}

注:与假手术组比较,* P <0.05;与模型组比较,[#] P <0.05;与吡非尼酮低剂量组比较,[▲] P <0.05;与吡非尼酮中剂量组比较,[△] P <0.05

讨 论

冠状动脉阻塞造成的持续性缺血缺氧,引起心肌组织严重的炎症及氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡,心肌组织纤维化是心肌梗死后心室重构的主要致病基础^[10-13]。本文通过结扎冠状动脉左前降支的方法建立急性心肌梗死大鼠模型,模型大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤,并有大量胶原沉积,呈现纤维化变性,左心室质量指数及血清 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 水平明显升高,表明结扎大鼠冠状动脉左前降支可诱导促炎因子 TNF- α 、IL-6 及致纤维化因子 TGF- β 1 合成分泌,引发大鼠心肌炎症,促使胶原于心肌组织中沉积,引发心肌纤维化,最终造成心肌肥大、心室重构,揭示模型建立成功。

吡非尼酮是治疗肺纤维化的特效药,具有抗炎、抗氧化的作用,对慢性心力衰竭及心肌纤维化患者具有较好的治疗效果^[14]。TGF- β 1/Smad 通路是调

控心肌纤维化的主要信号通路。TGF- β 1/Smad 通路可通过抑制炎症反应,阻止心肌细胞凋亡,进而延缓心肌纤维化进程,减轻心室重构^[15]。研究发现吡非尼酮可通过下调 TGF- β 1/Smad3 信号表达,降低促纤维化及促炎因子水平,进而抑制成纤维细胞活性,延缓组织纤维化进程,减轻炎症反应,对特发性肺间质纤维化、肝硬化均有较好的疗效^[16-19],并可通过抑制 NLRP3 炎性小体形成而减轻主动脉缩窄手术诱导的小鼠心肌纤维化,改善左心室重构^[20]。福辛普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,可抑制心脏局部血管紧张素 II 的生成,减轻炎症反应,延缓心肌重构,最终改善心功能^[21],是临床防治心肌梗死后心室重构的常用药。本研究结果显示,在吡非尼酮处理后,大鼠心肌组织病理损伤及纤维化程度降低,左心室质量指数、血清 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 水平、心肌组织 TGF- β 1 表达及 p-Smad/Smad 蛋白水平显著降低,且随剂量升高作用逐渐增强,另外吡非尼酮高剂量组各指标与福辛普利组比较,无明显差异,表明吡非尼酮与福辛普利药效相似,其可能通过下调 TGF- β 1/Smad 信号通路,抑制急性心肌梗死大鼠心肌炎症发生,减轻心肌组织坏死及纤维化变性,改善急性心肌梗死大鼠心室重构。

综上所述,吡非尼酮可通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路,减轻心肌损伤,改善心室重构,抑制急性心肌梗死后心肌炎症及纤维化进程,为临床心肌梗死的救治提供了新思路,但其具体作用机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

- Zeitouni M,Silvain J,Guedeney P,et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting[J]. Eur Heart J, 2018,39(13):1100-1109.
- Mccord J, Aurora L,Lindahl B, et al. Symptoms predictive of acute myocardial infarction in the troponin era: analysis from the TRAPID-AMI study[J]. Crit Pathw Cardiol,2019,18(1):10-15.
- Fujisue K,Sugamura K,Kurokawa H,et al. Colchicine improves survival left ventricular remodeling and chronic cardiac function after acute myocardial infarction[J]. Circ J,2017,81(8):1174-1182.
- Patrick MT,Zhang YY,Thomas SM,et al. Transforming growth factor- β signalling in renal fibrosis: from Smads to non-coding RNAs[J]. J Physiol,2018,596(16):3493-3503.
- 毛艳,卢丽,赵黎,等. 腹膜透析患者腹膜纤维化与腹透液中转化生长因子 β_1 、白介素-6 水平相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2020,26(1):41-43.
- Zhang M,Pan X,Zou Q. Notch3 Ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting the TGF-beta1/smad3 pathway[J]. Cardiovasc Toxicol,2016,16(4):316-324.

- 7 吴佳妮,郭书文,齐欣,等. 益气活血方对心肌梗死大鼠心肌毛细血管形态及 VEGFR-2 和 HIF-1 α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(5):236-239.
- 8 郭敬文,邵华,张振玲. 吡非尼酮对染矽尘大鼠肺纤维化的干预作用[J]. 现代预防医学,2018,45(16):136-139,156.
- 9 任永康,刘雅娟,张娜,等. 福辛普利对胰岛素抵抗小鼠心室重构及脂联素表达的影响[J]. 临床心血管病杂志,2017(3):67-72.
- 10 Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, et al. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study[J]. Mol Biol Rep, 2018,45(6):2227-2236.
- 11 Yang W, Zhang F, Tang H, et al. Summed thickening score by myocardial perfusion imaging: A risk factor of left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(3):742-753.
- 12 王晓会. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中冠脉注射尼可地尔的临床评估[J]. 内科急危重症杂志, 2020,26(3):194-198.
- 13 Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction[J]. N Engl J Med, 2017,376(21):2053-2064.
- 14 Lewis GA, Schelbert EB, Naish JH, et al. Pirfenidone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-Rationale and Design of the PIROUETTE Trial[J]. Cardiovasc Drug Ther, 2019, 33(4):461-470.
- 15 Yang Q, Cao Y. Study on mechanisms and myocardial protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on rats with myocardial infarction[J]. Chin Crit Care Med, 2017,29(6):501-505.
- 16 Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP)[J]. Respiration, 2017,94(5):408-415.
- 17 Ma Z, Zhao C, Chen Q, et al. Antifibrotic effects of a novel pirfenidone derivative in vitro and in vivo[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 53:100-106.
- 18 冯雪,李毅,陈谭昇,等. 吡菲尼酮抑制 TGF- β /Smad 信号通路缓解四氯化碳诱导的小鼠肝硬化[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2):39-42.
- 19 韩枫,凌心. 吡非尼酮对百草枯诱导的大鼠急性肺损伤保护作用研究[J]. 药学与临床研究, 2014,22(2):101-104.
- 20 Wang Y, Wu Y, Chen J, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-Induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation[J]. Cardiology, 2013, 126(1):1-11.
- 21 王坤,王巧茸,白文栋,等. 低流量氧疗联合福辛普利对高原急性心脏病的疗效分析[J]. 解放军医学杂志, 2019,44(10):866-870.

(2020-02-16 收稿 2021-08-20 修回)

(上接第 486 页)

- 5 Otto W, Komorzycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis[J]. HPB (Oxford), 2006,8(1):43-48.
- 6 Redwan AA, Hamad MA, Omar MA. Pancreatic pseudocyst dilemma: cumulative multicenter experience in management using endoscopy laparoscopy and open surgery[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017,27(10):1022-1030.
- 7 Agalianos C, Passas I, Sideris I, et al. Review of management options for pancreatic pseudocysts[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018,3:18.
- 8 崔铭,廖泉. 胰腺假性囊肿治疗方式选择[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016,5(6):355-357.
- 9 Springer S, Masica DL, Dal Molin M, et al. A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst[J]. Sci Transl Med, 2019,11(501):eaav4772.
- 10 Habashi S, Draganov PV. Pancreatic pseudocyst[J]. World J Gastroenterol, 2009,15(1):38-47.
- 11 Argaiz ER, de Moraes AG. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2021,397(10271):279.
- 12 Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic pseudocysts: advances in endoscopic management[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(1):9-27.
- 13 Holt BA, Varadarajulu S. The endoscopic management of pancreatic pseudocysts (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2015,81(4):804-812.
- 14 Bezmarevic M, van Dijk SM, Voermans RP, et al. Management of (Peri) Pancreatic Collections in Acute Pancreatitis[J]. Visc Med, 2019,35(2):91-96.
- 15 Ge N, Sun SY. Management of massive fistula bleeding after endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage using hemostatic forceps: A case report[J]. World J Clin Cases, 2019,7(23):4157-4162.
- 16 王晓松,陈双,郑世勤,等. 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗中出现的并发症[J]. 实用医学杂志, 2018,34(12):2085-2087.
- 17 Alali A, Mosko J, May G, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pancreatic Fluid Collections: Update and Review of the Literature[J]. Clin Endosc, 2017,50(2):117-125.
- 18 金震东. 内镜超声引导下胰腺假性囊肿引流术的方法与价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2019,36(9):629-631.
- 19 Agalianos C, Passas I, Sideris I, et al. Review of management options for pancreatic pseudocysts[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018,3:18.
- 20 罗鸿昌,孙珊珊,张伟,等. 超声引导下经皮穿刺置管序贯治疗胰腺假性囊肿远期疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2016,22(2):109-110,139.
- 21 岳红,唐先斌,梅礼强. 胰腺假性囊肿的治疗[J]. 重庆医学, 2010,39(6):680-681.
- 22 Khaled YS, Malde DJ, Packer J, et al. Laparoscopic versus open cystgastrostomy for pancreatic pseudocysts: a case-matched comparative study[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014,21(11):818-823.
- 23 Hamza N, Ammori BJ. Laparoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: a methodological approach[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(1):148-155.
- 24 Diaz LI, Li Y, Barkin JS. Natural history of spontaneous rupture of a pancreatic pseudocyst into the peritoneal cavity and its minimal non-invasive management[J]. Pancreas, 2019,48(4):e20-e21.
- 25 Matsuoka L, Alexopoulos SP. Surgical management of pancreatic pseudocysts[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2018,28(2):131-141.
- 26 Wang Y, Omar YA, Agrawal R, et al. Comparison of treatment modalities in pancreatic pseudocyst: a population based study[J]. World J Gastrointest Surg, 2019,11(9):365-372.

(2021-05-22 收稿 2021-11-06 修回)

抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可减轻脓毒症急性肺损伤*

熊杰¹ 陈正平^{2*} 沈迎念³ 李永胜²

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹重症医学科 ²急诊科 ³综合医疗科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对脓毒症急性肺损伤(ALI)的影响。方法:选取(250±10)g 健康成年 SD 雄性大鼠 50 只,随机分为 3 组:对照组 10 只、脓毒症 ALI 组(CLP 组)20 只、脓毒症 ALI 治疗组(CLP + XAV939 组)20 只。统计各组大鼠体重下降率及死亡率,取肺组织观察肺组织病理学变化,通过蛋白印迹法(WB)、免疫组化(IHC)、免疫荧光(IF)、实时定量 PCR 等技术检测 Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白(TNF- α 、 β -catenin、Cyclin D、LRP5/6)表达在 3 组之间的差异性。结果:CLP 组 48 h 内死亡率为 40%,而对照组和 CLP + XAV939 组无大鼠死亡。对照组大鼠术后 48 h 体重无变化,而 CLP 组大鼠体重下降 20%,CLP + XAV939 组下降 10%。组织病理学表现,对照组可见完整的肺泡结构,未见炎症细胞浸润;CLP 组见肺泡水肿和塌陷,肺泡间隔增厚增宽并有大量炎症细胞浸润,肺血管充血明显;CLP + XAV939 组可见基本完整的肺组织结构,炎症细胞数量及分部范围较 CLP 组减小。WB 显示,与对照组比较,CLP 组、CLP + XAV939 组 Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白表达量上升,且 CLP 组高于 CLP + XAV939 组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。实时定量 PCR 示,CLP 组 β -catenin mRNA 表达量较对照组增高($P < 0.05$),CLP + XAV939 组与对照组无差异。IHC 示,与对照组比较,CLP 组和 CLP + XAV939 组肺内多种细胞内 β -catenin 蛋白表达量明显增多,且 CLP 组多于 CLP + XAV939 组($P < 0.05$)。IF 示,与对照组比较,CLP 组和 CLP + XAV939 组肺内 LRP5/6 表达量明显升高,且 CLP 组高于 CLP + XAV939 组(P 均 < 0.05)。结论:Wnt/ β -catenin 信号通路参与脓毒症 ALI 过程,腹腔注射 XAV939 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可减轻 ALI。

关键词 脓毒症;急性肺损伤;Wnt/ β -catenin 信号通路;XAV939;修复

中图分类号 R631;R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzz20210616

Inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway can alleviate acute lung injury in sepsis XIONG Jie¹, CHEN Zheng-ping^{2*}, SHEN Ying-nian³, LI Yong-sheng². ¹Department of Critical Care Medicine, ²Emergency Department, ³Integrated Medical Department, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: Xiong Jie, E-mail: tjxiaoxu@163.com

Abstract Objective: To explore the effect of inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway on acute lung injury in sepsis. Methods: A total of 50 SD male rats [(250±10)g] were randomly divided into three groups: control group ($n = 10$), sepsis acute lung injury group (CLP group, $n = 20$), and medication group (CLP + XAV939 group, $n = 20$). The rate of weight loss and the mortality were observed. The pathological changes of lung tissue were examined. Western blotting, immunohistochemistry, immunofluorescence, and real-time quantitative PCR (RT-PCR) were used to investigate the difference in expression levels of the key proteins (TNF- α , β -catenin, CyclinD, LRP5/6) in the Wnt signaling pathway among three groups. Results: Within 48 h, the mortality in the CLP group was 40%, and there were no deaths in the control group and the CLP + XAV939 group. After 48 h, weight in the control group had no significant change, and that in the CLP group and the CLP + XAV939 group dropped by 20% and 10% respectively. Pathologically, the control group had intact alveolar structure with no inflammatory cell infiltration, the CLP group showed alveolar edema and collapse, thickened and widened alveolar septa and substantial inflammatory cells infiltration, and obvious pulmonary vascular congestion, and the CLP + XAV939 group had basically intact alveolar structure, with less infiltration of inflammatory cells and smaller distribution than the CLP group. The Western blotting showed that the expression of key proteins in the Wnt/ β -catenin signaling pathway was increased significantly in the CLP group and CLP + XAV939 group as compared with the control group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and that in the CLP group was higher than that in the CLP + XAV939 group ($P < 0.05$). RT-PCR showed that the expression level of β -catenin mRNA in the CLP group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the CLP + XAV939 group and the control group ($P < 0.05$). The immunohistochemistry

*基金项目:湖北省自然科学基金(No:2019CFB645)

*通信作者:陈正平, E-mail:908075933@qq.com,湖北省武汉硚口区解放大道 1095 号

showed that the expression level of β -catenin in the CLP + XAV939 group and the CLP group was higher than that in the control group, and that in the CLP group was higher than that in the CLP + XAV939 group. The immunofluorescence showed that the expression level of LRP5/6 in the CLP + XAV939 group and the CLP group was higher than that in the control group, and that in the CLP group was higher than that in the CLP + XAV939 group. Conclusion: The Wnt/ β -catenin signaling pathway is involved in the process of acute lung injury in sepsis. The intraperitoneal injection of XAV939 to inhibit Wnt/ β -catenin signaling pathway can alleviate acute lung injury in sepsis.

Key words Sepsis; Acute lung injury; Wnt/ β -catenin signaling pathway; XAV939; Repair

脓毒症是机体感染微生物后引起的失控性全身炎症反应综合征^[1, 2],而肺是最易受损的靶器官,急性呼吸窘迫综合征/急性肺损伤(acute respiratory distress syndrome, ARDS/ acute lung injury, ALI)的症状出现最早,其发生率和死亡率较高^[3]。有研究发现 Wnt/ β -catenin 信号通路在肺泡上皮细胞损伤过程,肺血管内皮细胞损伤过程,以及炎症介质过量释放和炎症细胞与内皮细胞的粘附过程中、肺纤维化过程中均具有作用,在脓毒症模型中发现该条信号通路被异常激活,减轻炎症因子水平可减轻病情的进展^[4, 5]。在成熟肺中, Wnt 通路通常在损伤修复和组织再生过程中被重新激活而发挥作用, Wnt/ β -catenin 信号转导是肺发育,细胞稳态和伤口愈合的关键^[6]。XAV939 是一种可以选择性抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的小分子化合物,其对 NF- κ b、TGF- β 等信号通路没有影响^[7, 8]。本实验通过盲肠结扎术(cecum ligation and puncture, CLP)建立大鼠脓毒症 ALI 模型,探讨 Wnt/ β -catenin 信号通路对脓毒症 ALI 的影响。

材料与方法

材料 戊巴比妥钠(购自德国默克), 0. 9% NaCl 注射液购自武汉双鹤药业公司; SYBR Green qPCR Mater Mix 购自美国 fermentas; cDNA #k1622 合成试剂盒购自美国 Thermo 公司, trizol 购自美国 Invitrogen 公司, 实时定量 PCR 试剂盒购自日本 TOYOBO 公司, 生物素-链霉卵白素免疫组化检测试剂盒购自北京中山金桥公司, XAV939 小分子抑制剂购自美国 selleck, Cy3 标记的抗小鼠 IgG(谷歌生物), β -catenin Rabbit 一抗、Cyclin D Rabbit 一抗均购自美国 CST 公司, LRP5/6 Mouse 购自美国 abcam 公司, TNF- α 兔来源、GAPDH 抗体均购自美国 Proteintech Group 公司, HRP 标记羊抗小鼠二抗、HRP 标记羊抗兔二抗、HRP 标记羊抗鼠二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司。引物设计并合成由伯尔生物科技有限公司提供。

实验动物 选用健康成年 SD 雄性大鼠, 体重

(250 $\pm$ 10) g, 由武汉大学实验动物中心(CNAS BL0001)提供。

方法 术前准备: 配置按照 50% DMSO/50% NaCl 比例的溶液, 取 20 mL 50% DMSO/50% NaCl 溶液配置作为溶剂, 配置 1 mg/mL 的 XAV939 溶液放于 4℃ 冰箱中保存待用。CLP 方法建立大鼠脓毒症动物模型^[9, 10]: (250 $\pm$ 10) g 健康成年雄性 SD 大鼠 50 只随机分为 3 组, 对照组 10 只, CLP 组和 CLP + XAV939 组各 20 只, 所有大鼠均编号后称体重并记录。腹腔注射戊巴比妥钠(45 mg/kg)溶液麻醉 SD 大鼠, 常规消毒大鼠皮肤, 沿着大鼠腹部中线逐层打开腹腔, 腹部手术切口长约 3 ~ 4 cm, 用钝头镊子轻轻翻动便可在大鼠左下腹部找到盲肠。

对照组: 打开大鼠腹腔, 找到盲肠后不作处理, 放回原处后逐层缝合伤口。

CLP 组: 打开大鼠腹腔, 找到盲肠, 在盲肠中部用 4-0 无菌缝合线进行结扎, 结扎后在结扎的盲肠远端靠近结扎部位用 22G 针头贯穿盲肠两端, 挤出少量粪便(每组小鼠挤出粪便量应保持一致, 且不能让粪便散播至腹腔内及切口上), 结扎后的盲肠放回原处, 逐层缝合切口, 立即腹腔注射按照 50% DMSO/50% NaCl 配置的溶液每只 1 mL/d, 并连续 2 d 在同一时间同一部位腹腔注射相同剂量的 50% DMSO/50% NaCl 溶液。

CLP + XAV939 组: 打开大鼠腹腔后, 找到盲肠, 在盲肠中部用 4-0 无菌缝合线进行结扎; 结扎后在结扎的盲肠远端靠近结扎部位用 22G 针头贯穿盲肠两端, 挤出少量粪便, 把结扎后的盲肠放回原处; 逐层缝合切口; 立即腹腔注射按照 50% DMSO/50% NaCl 溶液配置的 XAV939 药物每只 1 mL/d, 并连续 2 d 在同一时间同一部位腹腔注射相同剂量的 50% DMSO/50% NaCl 溶液配置的 XAV939 每只 1 mL/d。术后, 3 组大鼠均腹腔注射 5 mL 37℃ 生理盐水模拟临床上的脓毒症病理生理变化。所有大鼠均正常给予食水, 统一在 25℃ 室温下饲养, 术后计算大鼠 48 h 内死亡率并称体重。术后 48 h 颈椎脱臼法处死存活大鼠共计 42 只(对照组 10 只, CLP 组 12 只,

CLP + XAV939 组 20 只),取所有大鼠左肺组织和右上中叶肺组织,用生理盐水洗净肺组织表面血液后立即置于液氮中固化处理,放入-80℃冰箱中保存待进行下一步检查;取所有大鼠右下叶肺组织用生理盐水洗净肺组织表面血液后立即置于4%多聚甲醛溶液中浸泡,并置于4℃冰箱中保存24~48 h后,进行下一步检测。

WB 检测肺组织中 TNF-α 及 β-catenin、Cyclin D 蛋白表达量 收集肺组织,RIPA 裂解液及 PMSF 提取总蛋白,取 80 μg 蛋白行 SDS-PAGE 分离蛋白,将

蛋白质转移至甲醇激活的 PVDF 膜,5% BSA 封闭 2 h,一抗 4℃孵育过夜,用含 0.05% Tween20 的 TBS 缓冲液(TBST)漂洗 3 次,每次 5 min;加入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗,室温下反应 1 h;洗膜步骤同前,曝光。以内参 GAPDH 蛋白的表达强度为基准,用 Quantity one 软件分析蛋白样品的相对表达量。

Real-time PCR 检测 β-catenin mRNA 表达水平 Trizol 方法提取总 RNA 后进行逆转录获取 cDNA,后进行实时定量 PCR 检测 β-catenin mRNA 表达水平,见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
β-catenin	ATGCGGCTGCTGTTCTATTC	ACCAATGTCCAGTCCGAGAT
Actin	CCTCTATGCCAACACAGTGC	ATCTGCTGGAAGGTTFFACAG

肺组织固定及石蜡切片 取出 4% 多聚甲醛液浸泡 24~48 h 的肺组织置于包埋框中,在脱水机中经过梯度酒精、二甲苯等脱水透明化后取出。脱水完成后在通风橱中石蜡包埋,冷却切片,待进行下一步实验。

石蜡切片及 HE 染色 在 60℃ 下烤切片 30min。脱蜡复水步骤:二甲苯 I (10~20 min)→二甲苯 II (10~20 min)→95% 酒精 I (1 min)→95% 酒精 II (1 min)→80% 酒精 (1 min)→自来水冲洗 (10 min)→苏木素染色 (2~10 min)→自来水冲洗 (5 s)→1% 盐酸酒精分化 (约 5 s 左右)→自来水冲洗 (10 min)→伊红染色 (30 s~1 min)→自来水冲洗 (10 min)→无水乙醇脱水 (2 min)。擦干载玻片表面水分,中性树脂封片。

石蜡切片及免疫组化(IHC) 石蜡切片步骤同前。在用自来水冲洗 10 min 后进行抗原修复,用山羊血清封闭 30 min,β-catenin 一抗 4℃冰箱孵育过夜 16~19 h。第 2 天复温 30 min,磷酸盐吐温缓冲液(PBST)漂洗 3 次,每次 5 min,滴加二抗室温下孵育 25 min,洗涤同前,擦干水分滴加二氨基联苯胺(DAB)显色液显色。显色完成后置于自来水中终止显色反应。置于苏木素中染核 2~5 min,自来水冲洗 5 s 后置于 1% 盐酸酒精缓冲液脱染 2~3 s,显微镜下观察,若核染色过深,可再置于盐酸酒精缓冲液中脱染 2~3 s,自来水冲洗 10 min,无水乙醇脱水 2 min。擦干载玻片表面水分,中性树脂封片。

统计学分析 采用 SPSS 14.0 统计学软件,所有数据用($\bar{x} \pm s$)表示,通过 *F* 检验方差齐性检测及 *T* 检验等统计方法计算,以 *P* < 0.05 为差异有统计

学意义。

结 果

术后一般情况 CLP 术后 48 h 内,CLP 组死亡率为 40%,而其余 2 组无大鼠死亡。术后 48 h 存活大鼠进行称重,对照组大鼠体重无明显变化;CLP 组体重下降 20%;CLP + XAV939 组体重下降 10%。

肺组织病理学表现 CLP 组大鼠肺泡水肿和塌陷,肺泡间隔增厚增宽并可见大量炎症细胞浸润,肺血管充血明显,有局部的肺不张形成;CLP + XAV939 组可看到基本完整的肺组织结构,炎症细胞数量及炎症细胞分部范围减小,提示肺组织病理损伤程度较 CLP 组减轻,见图 1。

肺组织中 β-catenin、TNF-α、Cyclin D 表达量 与对照组比较,其余 2 组 β-catenin、TNF-α、Cyclin D 表达量明显上升 (*P* 均 < 0.01),且 CLP 组高于 CLP + XAV939 组 (*P* 均 < 0.05),见图 2~4。

肺组织 β-catenin mRNA 基因表达水平 实验以 Actin 为内参,上机后 2 组曲线特异性较好,结果可靠,见图 5。

脓毒症模型建立后,按照曲线图计算出 β-catenin 蛋白基因水平 mRNA 表达量变化情况,研究显示,CLP 组 β-catenin mRNA 表达水平明显高于对照组 (*P* < 0.05),是对照组的 1.67 倍;CLP + XAV939 组 mRNA 表达水平与对照组比较无明显差异,见图 6。

β-catenin 在肺组织中的表达情况 对照组大鼠肺组织中 β-catenin 有少量表达;CLP 组中泡上皮细胞,肺内炎症细胞以及肺血管内皮细胞等细胞中均有大量 β-catenin 的表达;在 CLP + XAV939 组中

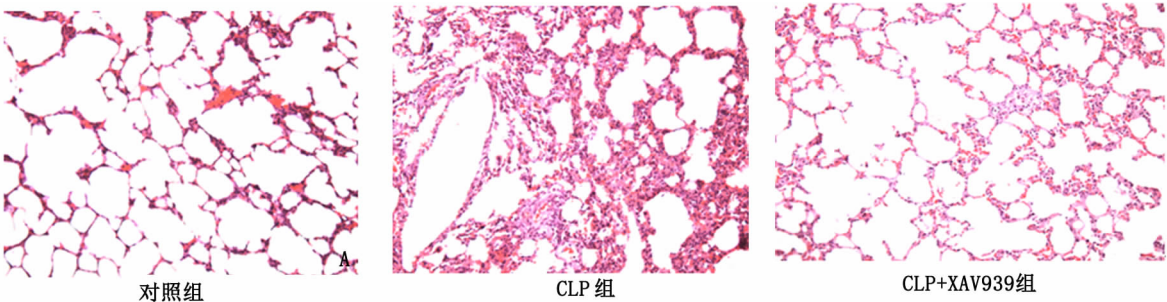


图 1 3 组大鼠肺组织病理切片(HE 染色)

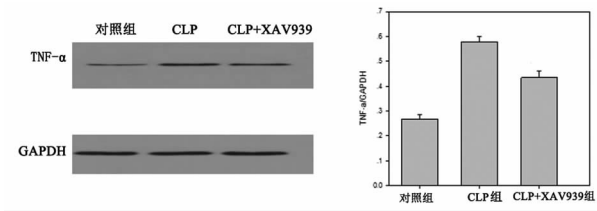


图 2 3 组 TNF-α 表达量比较

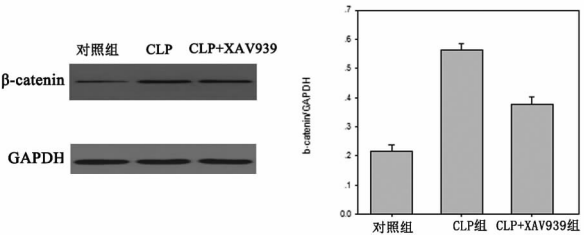


图 3 3 组 β-catenin 蛋白表达量对比

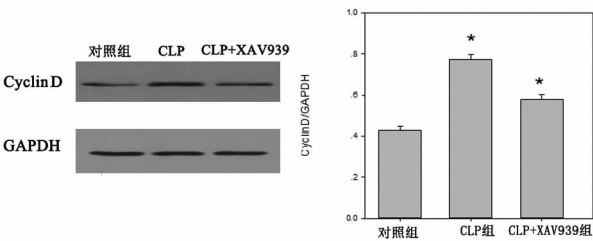
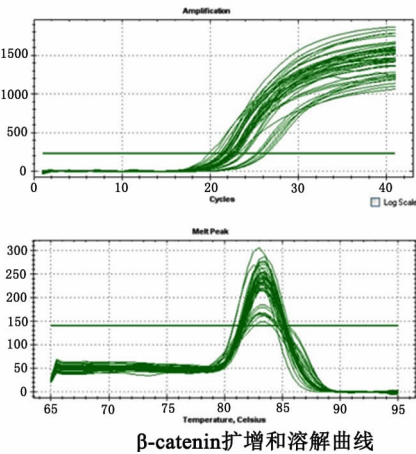


图 4 3 组 Cyclin D 表达量对比



β-catenin 扩增和溶解曲线

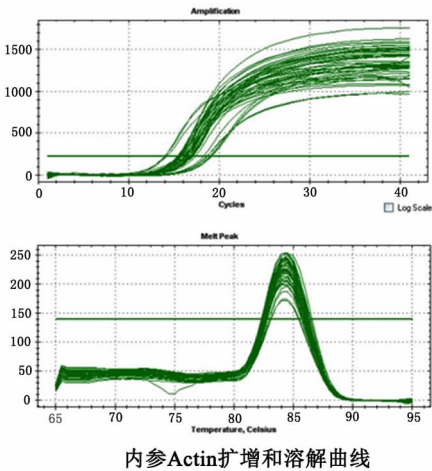


图 5 β-catenin 及内参 Actin 扩增和溶解曲线

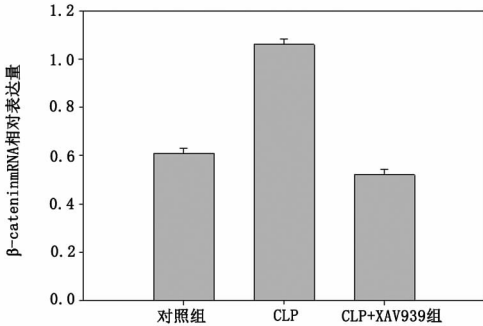


图 6 3 组肺组织中 β-catenin 蛋白基因水平 mRNA 表达量 (* $P < 0.05$)

β-catenin 肺泡上皮细胞、肺内炎症细胞及肺血管内皮细胞等细胞中的表达量较对照组增多,但是较 CLP 组明显减少,见图 7。

LRP5/6 在肺组织中的表达情况 由于 LRP5/6 为胞膜蛋白,IF 观察效果更佳。其中,亮蓝色部位为细胞核所在部位,红色部位为 LRP5/6 所在部位。对照组肺脏组织中 LRP5/6 表达量较少,见图 A、B、C;CLP 组中观察到较多阳性信号,提示 LRP5/6 表达量较对照组增加,见图 D、E、F;CLP + XAV939 组阳性信号较 CLP 组明显减少,提示腹腔注射 XAV939 药物后,LRP5/6 表达量降低,见图 G、H、I,见图 8。

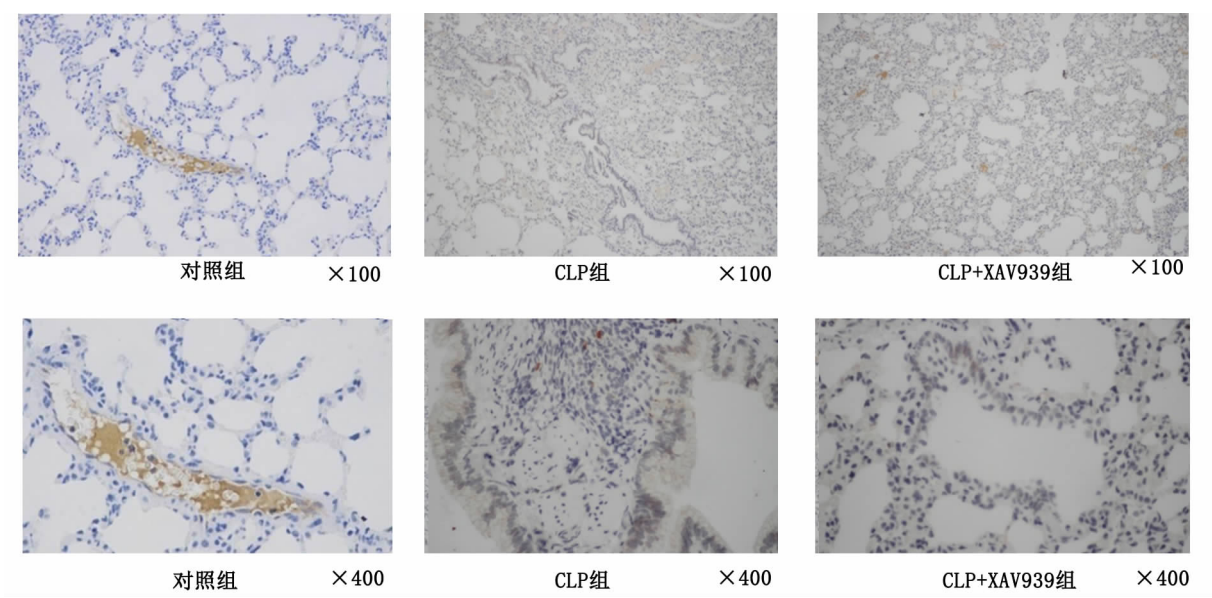


图 7 免疫组化检测大鼠肺组织 β -catenin 蛋白表达

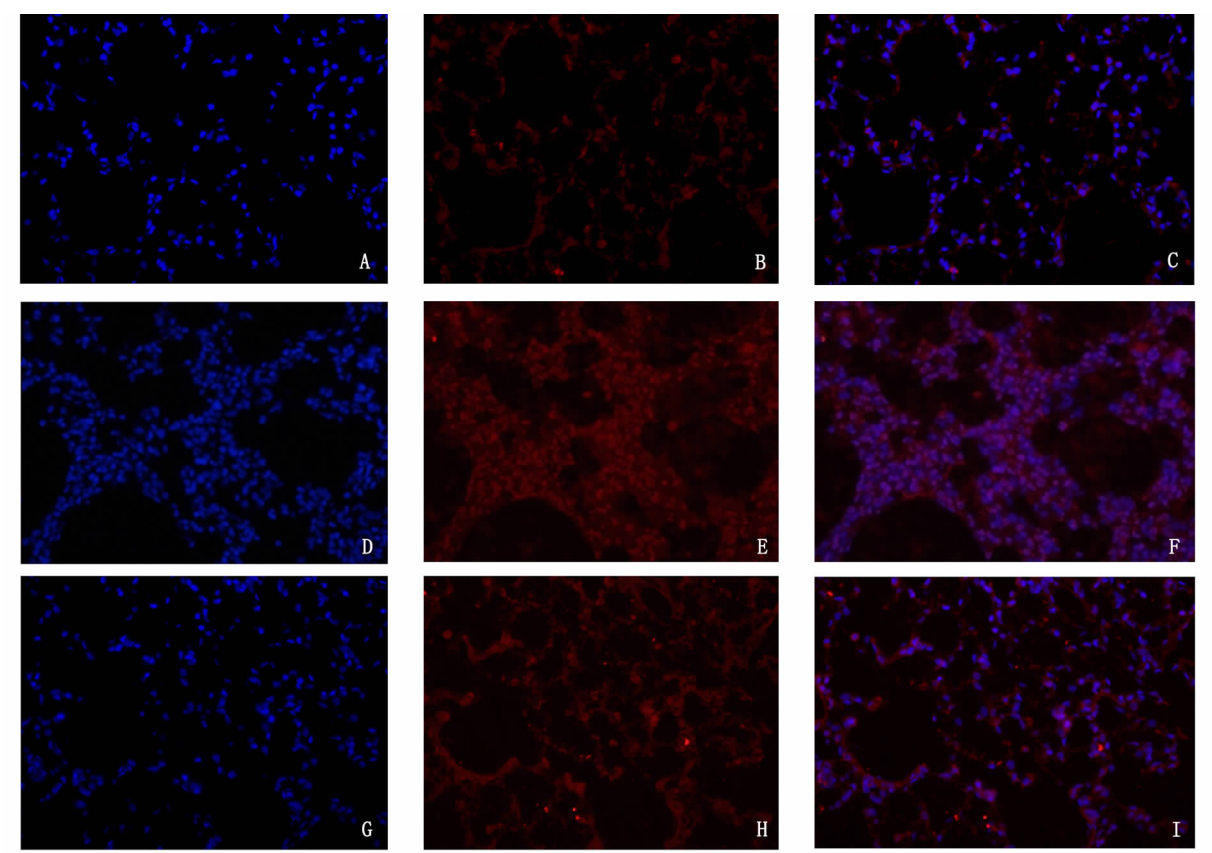


图 8 免疫荧光检测大鼠肺脏组织 LRP5/6 蛋白表达量

讨 论

体外研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路参与肺泡上皮细胞的损伤过程,在损伤的肺泡上皮细胞中发现 Wnt/ β -catenin 信号通路的效应蛋白 β -catenin 表达量明显升高^[11,12]。Wnt/ β -catenin 参与炎症细

胞与内皮细胞间的粘附和炎症细胞游走出血管外^[13,14],还通过调节上皮细胞间质化^[15]和骨髓间质细胞转化细胞表型^[3, 16]来参与肺损伤后的修复。Wnt/ β -catenin 通路核心部分包括 Wnt 小分子蛋白家族、Frizzled 受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP5/6)、肠腺瘤息肉蛋白 (APC)、糖原合成酶激

酶-3 β (GSK-3 β)、轴蛋白(Axin)、Dsh 蛋白、 β -catenin 蛋白、T 淋巴细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)和下游靶基因 Cyclin D 等。正常情况下,大部分 β -catenin 结合于钙黏素和 Actin 细胞骨架上维持细胞骨架的稳定性,其余部分被 Axin-APC-GSK3 β 磷酸化复合体磷酸化,进而被泛素-蛋白酶体系统标记后降解,因此,胞质和胞核内游离 β -catenin 蛋白含量很低。然而,当细胞外存在大量 Wnts 配体时,Wnts 小分子与细胞膜上的 Frizzled 受体和 LRP5/6 受体结合,将信号传递到胞质内,导致磷酸化复合体解体, β -catenin 降解过程受阻,胞质内蓄积的 β -catenin 转运至胞核内并与 LEF 和 TCF^[16] 等转录因子结合,激活下游 Cyclin D 等靶基因的转录过程,进而调控生物体的生命活动^[17]。

本研究发现,CLP 组大鼠肺组织中炎症因子 TNF- α 、 β -catenin 效应蛋白及 Cyclin D 表达量明显升高,且 CLP 组大鼠肺内结构严重破坏,肺泡水肿或塌陷,肺间质中大量炎症细胞浸润,肺间质增生;而 CLP + XAV939 组大鼠肺组织内 TNF- α 、 β -catenin 效应蛋白及 Cyclin D 表达量明显降低;肺组织结构破坏明显减轻。CLP 组中 β -catenin mRNA 基因表达量较对照组明显上升,而 CLP + XAV939 组与对照组无明显差异,提示在脓毒症肺损伤过程中, β -catenin 蛋白降解受阻,蛋白合成活跃。Wnt/ β -catenin 信号通路在脓毒症 ALI 过程中起到一定作用;用小分子 XAV939 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可减轻脓毒症 ALI 而达到治疗目的。然而,本文尚有待进一步深入研究关于 Wnt/ β -catenin 信号通路是如何调节脓毒症肺损伤过程以及抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路是否可以治疗其它因素导致的 ALI 等,进一步探索出可用于 ARDS 患者的可靠药物,改善 ARDS 患者死亡率,这将对临床上 ARDS 的治疗产生深远影响。

参考文献

- 1 Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- 2 Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome? [J]. Respir

- Care,2011,56(10):1539-1545.
- 3 Sun Z,Gong X,Zhu H,et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling promotes engraftment of mesenchymal stem cells to repair lung injury [J]. J Cell Physiol,2014,229(2):213-224.
- 4 Villar J,Cabrera-Benítez NE,Ramos-Nuez A,et al. Early activation of pro-fibrotic WNT5A in sepsis-induced acute lung injury [J]. Crit Care,2014,18(5):568.
- 5 朱勇,张丽,彭鹏. 连续性血液净化对脓毒症患者促炎/抗炎免疫、内皮细胞功能及预后的影响 [J]. 内科急危重症杂志,2018,24(5):385-388.
- 6 李红,沈明霞,谢海彬,等. Wnt/ β -catenin 信号通路与特发性肺间质纤维化研究进展 [J]. 中医临床研究,2019,11(18):4.
- 7 Peterson RT. Drug discovery: Propping up a destructive regime [J]. Nature,2009,461(7264):599-600.
- 8 Huang SM,Mishina YM,Liu S,et al. Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling [J]. Nature,2009,461(7264):614-620.
- 9 Rittirsch D,Huber-Lang MS,Flierl MA,et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nat Protoc,2009,4(1):31-36.
- 10 Villar J,Cabrera N,Casula M,et al. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptor signaling pathway in a sepsis-induced lung injury model [J]. Intensive Care Med,2010,36(6):1049-1057.
- 11 Li Z,Fang F,Xu F. Effects of different states of oxidative stress on fetal rat alveolar type II epithelial cells in vitro and ROS? induced changes in Wnt signaling pathway expression [J]. Mol Med Rep,2013,7(5):1528-1532.
- 12 赵春燕,刘畅,朱忠立,等. 百草枯通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肺泡上皮细胞上皮间质转化 [J]. 局解手术学杂志,2017,26(11):790-795.
- 13 Schaal K,Neumann J,Schneider D,et al. Wnt signaling in macrophages: augmenting and inhibiting mycobacteria-induced inflammatory responses [J]. Eur J Cell Biol,2011,90(6~7):553-559.
- 14 Lee DK,Nathan Grantham R,Trachte AL,et al. Activation of the canonical Wnt/beta-catenin pathway enhances monocyte adhesion to endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun,2006,347(1):109-116.
- 15 Zou W,Zou Y,Zhao Z,et al. Nicotine-induced epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling in human airway epithelial cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013,304(4):L199-L209.
- 16 Wang C,Zhu H,Sun Z,et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling promotes epithelial differentiation of mesenchymal stem cells and repairs bleomycin-induced lung injury [J]. Am J Physiol Cell Physiol,2014,307(3):C234-C244.

(2021-04-14 收稿 2021-10-23 修回)

诊疗经验

系统性轻链型心肌淀粉样变性 1 例并文献复习

邓小艳¹ 陈旭凤¹ 王婧祎¹ 王珏² 白杨^{3*}华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 心血管内科心功能室 ² 血液内科 ³ 心血管内科, 湖北武汉 430030

关键词 心肌淀粉样变性; 心电图; 超声心动图; 心脏磁共振; 心肌核素扫描

中图分类号 R542.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210617

淀粉样变性的机制是淀粉样物质在组织或器官中浸润,并导致功能障碍,几乎任何器官均可受累。病变累及心肌即心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)则预后差^[1~3]。CA 的症状和体征缺乏特异性,容易导致误诊、漏诊。但心电图、超声心动图、心脏磁共振、心肌核素扫描等无创检查具有特征性表现,可协助诊断,给临床治疗提供依据。本文报道 1 例结合无创检查诊断系统性轻链型(systemic light chain (AL) amyloidosis, 简称 AL 型)CA 的病例并复习相关文献。

病例资料

患者男,69 岁,因“反复胸闷、气促 1 年,加重 4 个月”收入院。1 年前无明显诱因出现胸闷、气促,持续数分钟,休息可缓解,无胸痛及关节症状,不伴发热、咳嗽。近 4 个月症状加重,就诊于当地医院,冠脉造影示,右冠状动脉钝缘支中段开口 80% 狭窄。考虑“冠心病,心功能不全,心功能Ⅲ级”,予以对症治疗后无效,1 个月前突发室颤,予以电除颤及肾上腺素等治疗后转入华中科技大学同济医学院附属同济医院。既往糖尿病病史 5 年。无传染病史及遗传病家族史,否认药物、食物过敏史。体格检查: T 36.4℃, P 79 次/min, R 20 次/min, BP 76/41 mmHg, 面部无浮肿,无舌体肿大,心律齐,心音低钝,心尖部可闻及 2/6 级收缩期吹风样杂音;双肺未闻及啰音;腹软,肝脾肋下未及,肝区叩击痛(±),双下肢凹陷性水肿。

入院后行相关检查:血常规:白细胞计数 $8.2 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $3.11 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 97.0 g/L, 红细胞压积 28.1%, 血小板计数 $248.0 \times 10^9/L$ 。血生化:丙氨酸转氨酶(ALT)13 U/L, 天门冬氨酸转氨酶(AST)11 U/L, 肌酐 219 $\mu\text{mol/L}$, 肾小

球滤过率(eGFR)39.1 mL/(min · 1.73m²), 校正钙 2.44 mmol/L, 高敏肌钙蛋白 I 315.1 pg/mL, 氨基末端脑钠肽前体 9 254 pg/mL, 尿蛋白(++)。风湿全套、凝血功能正常。常规心电图:窦性心律, 胸导联 R 波递增不良, 肢导联低电压, ST-T 改变, 见图 1。腹部彩超(肝胆脾胰及双肾)以及胸部 CT 未见明显异常。超声心电图:双房增大, 心肌回声呈闪烁样改变, 心肌应变呈心肌保留模式, 二尖瓣以及三尖瓣重度关闭不全, 肺动脉压升高压力阶差(PG)51 mmHg, 射血分数(EF)38%, 见图 2。心脏磁共振示, 左室心肌内膜下见环形低信号充盈缺损, 延迟强化双心室心内膜下、右心室、左右心房及房间隔可见强化, 考虑心肌淀粉样变, 见图 3。心肌核素扫描:心脏放射性分布始终未见明显异常显影。单克隆丙种球蛋白检验:血清游离轻链 κ 23.6 mg/L, 血清游离轻链 λ 148 mg/L, 尿游离轻链 κ 156.6 g/L, 尿游离轻链 λ 234.1 g/L, 结合血清免疫固定电泳考虑血清和尿液中存在游离 λ 型 M 蛋白。骨髓细胞学:幼稚浆细胞占 2% 骨髓像。骨髓活检:骨髓增生活跃(50%), 浆细胞易见, 散在或小簇分布, 约占 15%, 可见核型不规则、双核浆细胞, 限制性表达 λ , ; 免疫组化染色:浆细胞, CD38 + ; CD138 + ; bcl-2 + ; Kappa-; Lamda + ; CD56(部分) + ; 全片, MPO(粒细胞) + ; CD42b(巨核细胞) + , CD3(个别) + , CD20(个别) + , 见图 4。骨髓流式细胞学:约 1.75% 细胞(占全部有核细胞)考虑为单克隆性异常浆细胞可能性大, 表型不正常。全身骨显像示右侧第 4~6 前肋放射性增浓影。患者病程进展太快, 未行心内膜心肌活检, 未获得病理学依据。

综合以上病史, 患者存在肾功能损坏、贫血以及溶骨性破坏, 血清和尿液中存在游离 λ 型 M 蛋白, 但骨髓单克隆浆细胞比例 1.75%, 未达到活动性

* 通信作者:白杨, E-mail:byby23@126.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

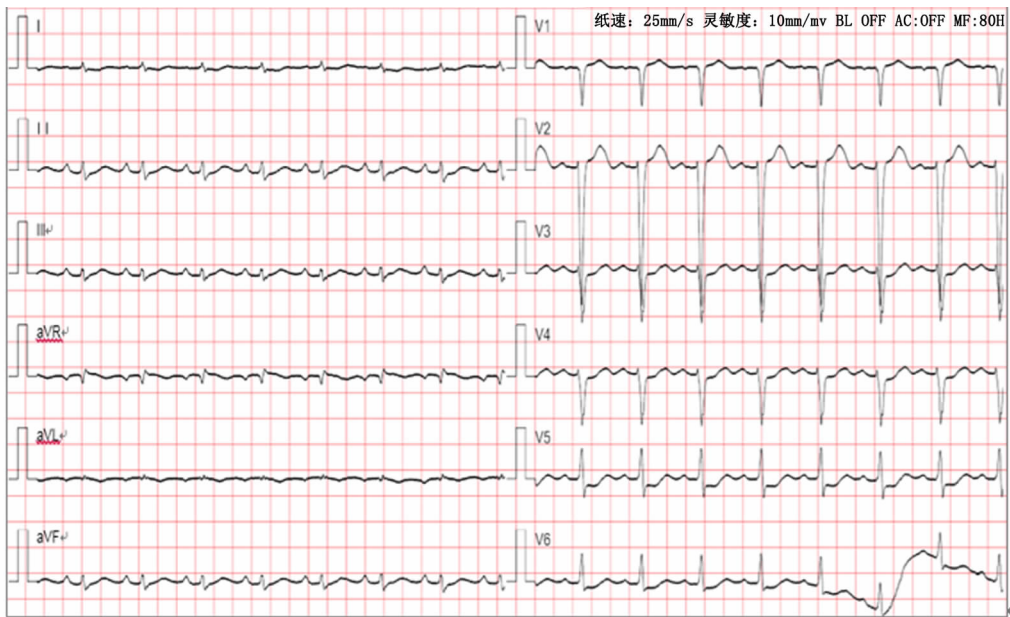


图 1 常规心电图

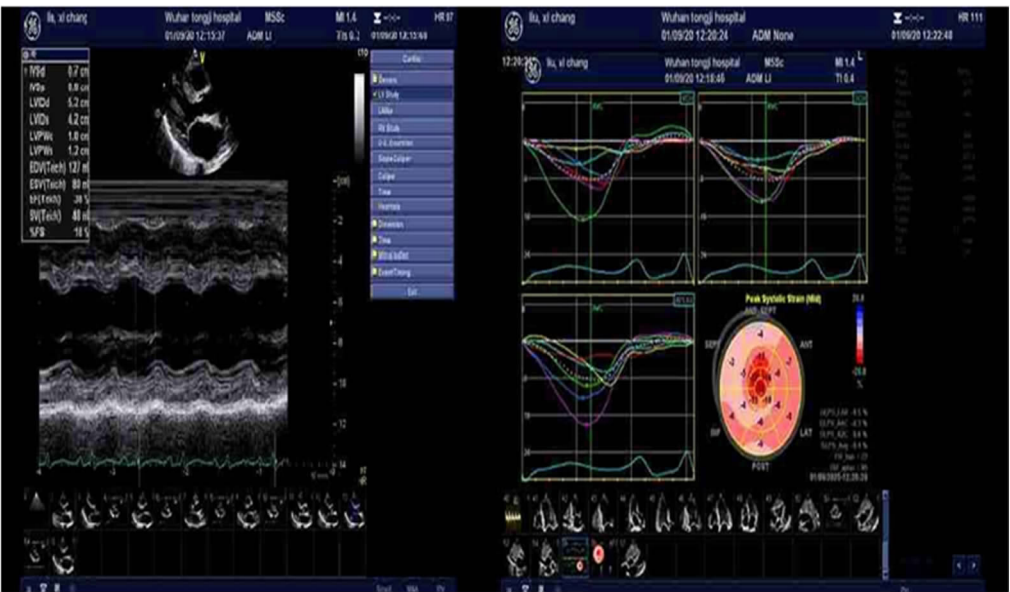


图 2 心脏彩超

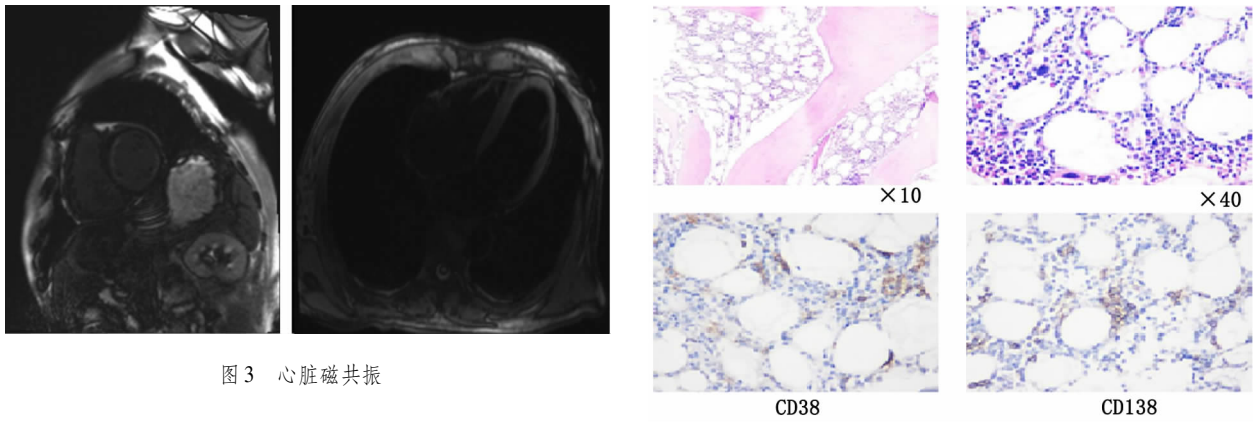


图 3 心脏磁共振

图 4 骨髓活检

(有症状)多发性骨髓瘤(10%)的诊断标准^[4],最终诊断为浆细胞肿瘤,AL 型 CA,根据轻链进一步诊断为 λ 型。患者转入血液内科予以 VD 方案化疗,化疗第 2 天突发室颤抢救无效死亡。

讨 论

AL 型 CA 多见于 50~70 岁的中年男性,心电图特征性表现为肢体导联低电压或/和胸导联低电压,考虑可能与心室壁内电传导受到淀粉样物质浸润所致^[5,6]。病理性 Q 波或 R 波递增不良也是常见的心电图特点,可能与心肌壁内小血管累及有关^[7]。如果心脏传导系统受到浸润则引起心房颤动、房室阻滞、室性心动过速以及心源性猝死^[8]。

在超声心动图下,CA 可表现为心室壁厚度的增加,左右心房增大,心室多未见明显扩张,有时可见瓣膜受累。病变早期,舒张功能明显受累,随着病变进展,收缩功能也受累。心肌内特殊颗粒状斑点状强回声是 CA 的典型征象。目前利用二维斑点追踪显像超声技术可评估心室壁各个节段的心肌功能,“心肌应变呈心肌保留模式”可早期提示 CA,显著提高诊断的准确率^[9,10]。

心脏磁共振可从心肌的厚度、运动及延迟强化等多个方面综合分析。特征性表现为室壁增厚,舒张运动受限,心内膜下或跨心肌壁延迟强化,可以局限或者弥漫出现^[11]。Vogelsberg 等^[12]报告,钆延迟增强显像诊断 CA 的敏感性为 80%,特异性为 94%,阳性预测值 92%,阴性预测值 85%。

心肌核素扫描可特异性地鉴别甲状腺素运载蛋白淀粉样变性与 AL 型淀粉样变性或其他室壁增厚疾病^[13~15]。示踪剂可与转甲状腺素蛋白相结合呈强阳性。对于 AL 型 CA 患者,显像可以完全正常或轻度放射性浓聚。

心内膜活检是诊断 CA 的标准。但该检查为有创性,取材困难,不易实施。CA 属于多系统病变,除心脏之外,如若在牙龈、舌肌、腹壁脂肪、骨髓、肝脏、肾脏或者直肠黏膜等任何一个累及部位活检结果呈阳性,同样也可以明确诊断^[16,17]。

综上所述,依据患者临床表现,综合心电图、超声心电图、心脏核磁、心肌核素扫描等特征性改变,提高该病认识水平,争取对 CA 早诊断、早治疗,以改善患者预后和提高生存率。

参 考 文 献

- Nativi-Nicolau J, Stehlik J, Al-Dulaimi R, et al. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction as mechanisms of dyspnoea in pa-

- tients with late stage cardiac amyloidosis [J]. *Amyloid*, 2019, 26 (Supl): 134-135.
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. Dorbala, AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (12): 1323-1341.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (10): 1014-1020.
- 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (11): 866-870.
- Lejmi H, Jen KY, Olson JL, et al. Characteristics of AA amyloidosis patients in San Francisco [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21 (4): 308-313.
- 秦瑾, 汪小君, 周娟, 等. 伴心肌肌钙蛋白 I 持续升高和心绞痛症状的心肌淀粉样变性 [J]. *内科急危重症*, 2019, 25 (2): 156-159.
- 甘小勤, 贺行巍, 丁晨, 等. 以心肌病为主要表现的浆细胞病 1 例 [J]. *内科急危重症*, 2017, 23 (3): 263-264.
- Adam RD, Coriu D, Jercan A, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8 (4): 2380-2396.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13 (6): 1368-1383.
- Pagourelas ED, Mirea O, Vovas G, et al. Relation of regional myocardial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy and amyloidosis: a combined two-dimensional speckle tracking and cardiovascular magnetic resonance analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20 (4): 426-437.
- Sekiguchi Y, Wakabayashi M, Iizuka H, et al. Significant role of magnetic resonance imaging for the diagnosis and evaluation of cardiac amyloidosis in primary light chain amyloidosis [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2020, 25, 60 (3): 97-102.
- Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (10): 1022-1030.
- Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (4): 466-477.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2404-2412.
- Dorbala S, Falk R. Imaging cardiac amyloidosis: patient page [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26 (1): 217-221.
- Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2020, 132 (23-24): 742-761.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, et al. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 28: 100519.

(2021-01-05 收稿 2021-10-08 修回)

以呕吐为主要临床表现的甲状腺功能亢进症 1 例并文献回顾

石少敏 刘月 陈德才 王章*

四川大学华西医院内分泌代谢科, 四川成都 610041

关键词 甲状腺功能亢进症; 呕吐; 甲疏咪唑; 普萘洛尔

中图分类号 R581.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210618

回顾性分析四川大学华西医院收治的 1 例以呕吐为主要临床表现的甲状腺功能亢进症患者的临床特征及诊治经过。探讨以呕吐为主要临床表现的甲状腺功能亢进症患者的临床特征及发病机制, 总结分析甲亢的其他非典型表现, 报道如下。

病例资料

患者女, 51 岁, 因“反复呕吐、消瘦、乏力 2 个月余”入院。患者 2 个月前无明显诱因出现恶心、频繁呕吐, 为胃内容物, 达 8 ~ 10 次/d, 每次呕吐前有轻微咳嗽, 伴乏力、消瘦, 2 个月内体重下降 5 kg 左右, 不伴心悸、怕热、多汗、突眼等。1 个月前至当地医院诊断“胆囊结石”, 并腹腔镜下行“胆囊切除术”, 术后 1 周内无恶心呕吐症状, 1 周后再次出现恶心呕吐, 约 5 ~ 6 次/d。既往 11 年前行“子宫肌瘤切除术”, 否认胃肠疾病史, 无特殊用药、特殊疾病及家族遗传病病史。已绝经, 否认吸烟酗酒史。体格检查: T 36.5℃, P 98 次/min, R 20 次/min, BP 104/74 mmHg。体重 53.5 kg, 身高 157 cm, 体重指数 21.7 kg/m², 全身浅表淋巴结无肿大。双侧甲状腺 I 度肿大, 质稍韧, 可闻及吹风样杂音, 无压痛, 未触及震颤。心肺腹无明显异常。双手无颤抖。外院曾行头颅磁共振(MRI)未见明显异常。入院实验室检查: 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.005 mU/L(0.27 ~ 4.2 mU/L), 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃) 42.15 pmol/L(3.6 ~ 7.5 pmol/L), 游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄) > 100.00 pmol/L(12.0 ~ 22.0 pmol/L), 甲状腺球蛋白抗体 175.90 IU/L(< 115 IU/L), 抗甲状腺过氧化物酶抗体 69.09 IU/L(< 34 IU/L), 促甲状腺激素受体抗体 25.06 IU/L(< 3 IU/L)。血钾 3.67 mmol/L(3.5 ~ 5.5 mmol/L), 血钠 141.3 mmol/L(137.0 ~

147.0 mmol/L), 血钙 2.53 mmol/L(2.1 ~ 2.7 mmol/L), 血磷 1.35 mmol/L(0.85 ~ 1.51 mmol/L), 血甲状旁腺激素 1.68 pmol/L(1.6 ~ 6.9 pmol/L)。血尿粪便常规、肝肾功能、血糖、血脂、血气分析、血沉、凝血功能、输血前全套(人免疫缺陷病毒抗体、乙肝两对半、丙肝抗体、梅毒螺旋体抗体)、肿瘤标志物(癌胚抗原 CEA、甲胎蛋白 AFP、糖类蛋白 199 CA199、癌抗原 153 CA153、癌抗原 125 CA125)、肌酶谱(肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶)、皮质醇[8:00 am 血清皮质醇 453.1 nmol/L(147.3 ~ 609.3 nmol/L)、促肾上腺皮质激素 49.88 ng/mL(5 ~ 78 ng/mL)]等检查未见明显异常。心脏彩超、心电图未见明显异常。甲状腺彩超示: 甲状腺不均匀改变, 血供丰富; 桥本氏甲状腺炎? 胃镜示: 慢性萎缩性胃炎? 伴胆汁反流。活检: 黏膜中度慢性炎症, 活动(++), 幽门螺杆菌(+)。单光子发射计算机断层扫描胃排空试验: 胃排空明显延迟; 15 min 排泌率 35.3%, 30 min 排泌率 48.6%。胸部及中上腹部 CT 示: ①双肺上叶少许小结节, 条索影及钙化灶, 多系陈旧性病灶; ②肺动脉干增粗, 最粗约 3.5 cm; ③左乳外上限可疑软组织密度结节, 长径约 1.2 cm; ④左侧肾上腺软组织密度小结节, 腺瘤?; ⑤肝左外叶囊肿, 脾多发异常信号灶: 血管瘤可能性大。

患者左侧肾上腺小结节, 但入院后查血皮质醇(8:00 am 及 12:00 pm)、血压、血电解质正常, 也无发作性头痛、心悸等其他不适, 考虑为无功能结节, 建议患者 1 年内复查。入院后, 患者频繁呕吐, 诊断为原发性甲状腺功能亢进症 Graves 病、慢性萎缩性胃炎伴胆汁反流, 积极寻找呕吐病因, 予以甲疏咪唑乳膏颈部外涂(10 mg, 3 次/d, 齐鲁制药有限公司)、心得安(10 mg, 3 次/d, 因患者服药后呕吐明显, 减量至 10 mg, 1 次/d)、埃索美拉唑抑胃、止吐、补液、

* 通信作者: 王章, E-mail: wq3166@163.com, 四川省成都市国学巷 37 号

营养支持等处理。患者每次呕吐前有轻微咳嗽,给予奥亭 10 mL,3 次/d 治疗后咳嗽很快缓解,但呕吐无明显好转,先后给予胃复安、加斯清、欧贝、异丙嗪止吐治疗,患者症状仍未见明显缓解。期间每周复查甲状腺功能,21 d 内患者血清 FT_4 逐渐由 >100 pmol/L 下降至 37.81 pmol/L, FT_3 逐渐由 42.15 pmol/L 下降至 10.28 pmol/L, TSH 一直小于最低检测线,经积极治疗,患者呕吐由 5~6 次/d 逐渐减少至 0~1 次/d,精神食欲较前明显恢复。出院 1 个月后随访,患者呕吐症状完全缓解,仍继续使用甲疏咪唑乳膏颈部外涂(10 mg,3 次/d)。目前仍在追踪随访患者。

讨 论

甲状腺激素过多的主要临床表现为高代谢症状及类似交感神经兴奋的表现。后者是由于甲状腺激素增多增加自主神经肾上腺素能受体活性所致,而儿茶酚胺的含量及代谢是正常的。甲状腺功能亢进症以心血管、代谢、神经系统的临床表现最常见,如心动过速、心输出量增加、糖原分解增加、脂肪动员增加、产热增加、震颤、多汗等。甲亢的胃肠道症状常表现为腹泻、大便次数增多、消化不良,与食物消耗、摄入增多及轻度脂肪吸收障碍有关^[1]。

甲状腺激素增多是否可致恶心、呕吐呢? 计算机检索 Pubmed, 检索词为 thyrotoxicosis, hyperthyroidism 和 vomiting, emesis, 初步检索出文献 248 篇, 通过阅读标题与摘要, 最终获得全文 10 篇^[2~11], 均为个案报道, 共报道病例 23 例。结果显示以呕吐为主要临床表现的患者发病年龄为(12~75)岁, 女性多见(16/23), 多误诊数月, 有 1 例误诊 7 年^[3]。其中 Graves 病多见, 有 1 例报道为结节性甲状腺肿^[8], 有 6 例报道未提及具体病因。这些患者多伴随体重减少及心动过速(102~134 次/min), 但甲亢的特征性表现少见, 如合并甲状腺肿大^[9]、突眼^[9]及眼睑挛缩^[6]均仅有 1 例报道。起始治疗方案一般为甲疏咪唑 30~45 mg/d, 加非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔 30~120 mg/d, 有 2 例患者加用了糖皮质激素, 部分研究者认为激素比 β 受体阻滞剂更有效^[6,9], 且建议地塞米松用量为 4~8 mg/d。呕吐症状一般预后较好, 大多数患者抗甲亢治疗后数日内缓解(1~17 d 不等), 或甲状腺激素恢复正常后数日内缓解(1~3 个月不等)。本例患者用药 21d 后症状逐渐缓解。

甲状腺激素过多导致呕吐的原因可能有: ①甲

亢患者 β 肾上腺素能受体的数量及活性增加^[12]。胃的运动由自主神经支配, 甲状腺激素增多使胃平滑肌 β_2 受体数量及活性增加, 导致平滑肌舒张增加, 而幽门括约肌上分布的肾上腺素能受体为 α_1 受体, 甲状腺激素可能通过改变 α_1 受体的活性导致幽门括约肌功能障碍, 上述改变使得胃排空延迟, 从而导致呕吐。在一项研究中, 25 个甲亢患者 50% 都有胃排空延迟, 甲亢纠正后胃排空速度明显增加^[13]。在 Hoogendoorn 等^[5]及 Jearaksuwan 等^[6]的报道中, 患者使用普萘洛尔后仅 1 d 呕吐症状即已缓解, 尽管甲状腺激素仍然处于高水平, 该现象支持这一解释。以呕吐为主要临床表现的甲亢患者毕竟少见, 有学者认为可能与个体受体后的调节能力不同有关^[7]。然而, β 肾上腺素能受体活性增强导致呕吐这一解释存在争议, 部分学者认为甲减患者合并呕吐比甲亢更常见, β 受体阻滞剂治疗甲亢呕吐有效仅是因为阻滞了 T4 转换为 T3^[13]。②甲状腺激素直接作为催吐因子作用于呕吐中枢的化学感受器。在部分报道中, 患者使用 β 受体阻滞剂后呕吐并无改善, 直至治疗 2~3 个月甲状腺激素逐渐恢复正常后呕吐才得以改善^[7,10]。③甲亢可引起高钙血症, 约 15% 的患者出现症状, 一般是轻度没有症状的^[10]。高钙血症与甲状腺激素加快骨转换有关, 加速骨吸收与骨矿化, 以骨吸收增加为主, 从而导致血清钙水平升高, 高钙血症促进促胃液素和胃酸分泌, 引起消化性溃疡, 表现为食欲减退、恶心、呕吐、甚至麻痹性肠梗阻^[14]。在 Liu^[7]及 Sathyakumar 等^[10]病例报道中, 患者均有轻度高钙血症, 为 2.81~2.96 mmol/L。④甲状腺毒症患者血清雌二醇增加, 与过多甲状腺激素导致芳香化酶活性增高有关^[15]。研究证实妊娠剧烈呕吐患者相对于正常妊娠者绒毛膜促性腺激素更高, 雌二醇更高^[15], 说明雌二醇可能作为催吐因子直接作用于呕吐中枢的化学感受器, Rosenthal^[8]的病例中报道了患者雌二醇增高, 但 Jearaksuwan 等^[6]报道中患者雌二醇一直在正常范围, 说明每个人对雌二醇的敏感性可能存在个体差异。⑤甲状腺激素过多改变镁的平衡, 低镁直接影响平滑肌的功能或者上段胃肠平滑肌的自主神经, 引起胃排空延迟, 从而出现恶心或呕吐症状^[11]。

慢性呕吐最常见的原因为上段胃肠黏膜的结构损伤、药源性、躯体疾病、潜在恶性肿瘤、神经精神疾病所致, 罕见先天性疾病^[16]。本例为中老年女性患者, 无头痛、眩晕、发热等不适, 无明显精神障碍, 无特殊用药史及相关疾病史、家族史。虽然胃镜显示

慢性萎缩性胃炎,但既往无胃肠疾病史,无胃肠道症状。行胸部及中上腹部 CT、全腹部腹部彩超、常规生化、肿瘤指标、心电图等检查,基本可排除上诉常见疾病。患者呕吐 2 个月余,无高热、大汗、心动过速、烦躁、心力衰竭等临床表现,可排除甲亢危象^[17]。患者无头痛、幻觉、智能下降、癫痫等神经精神系统症状,抗甲状腺过氧化物酶抗体增高,但不明显,外院曾行头颅 MRI 未见异常信号,未使用糖皮质激素等免疫抑制治疗,呕吐症状可恢复,故不考虑桥本氏脑病。胃排空试验显示胃排空明显延迟。止咳、止吐等对症治疗未见明显治疗效果,随着甲状腺功能的逐渐恢复,患者呕吐症状逐渐缓解,考虑患者呕吐与甲亢有关。

甲亢对全身各系统都有影响,可能出现各种临床表现,甲状腺激素对全身各种组织的作用尚未研究清楚。以上所有的研究均是小样本或个案报道,目前需要大样本试验进一步研究甲亢呕吐的临床发病率及机制。甲亢的少见非典型表现除呕吐外还包括:黄疸、贫血、血细胞减少、血小板减少、心脏传导阻滞、心肌梗死、肺动脉高压、右心衰、血管性水肿、以及离心性环形红斑^[13,18]。

参考文献

- 1 向红丁,李乃适,丁文秀,等.威廉姆斯内分泌学(第 11 版)[M].北京:北京人民军医出版社,2011,439-366.
- 2 Adeleye J, Akinyemi R, Balogun W, et al. Unusual presentation of thyrotoxicosis-A case report and review of literature[J]. West Afr J Med, 2005,24(3):274-277.
- 3 Chen LY, Zhou B, Chen ZW, et al. Recurrent severe vomiting due to hyperthyroidism[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2010,11(3):218-220.
- 4 Gharahbaghian L, Brosnan DP, Fox JC, et al. New onset thyrotoxicosis presenting as vomiting, abdominal pain and transaminitis in the emer-

- gency department[J]. West J Emerg Med, 2007,8(3):97-100.
- 5 Hoogendoorn EH, Cools BM. Hyperthyroidism as a cause of persistent vomiting[J]. Neth J Med, 2004,62(8):293-296.
- 6 Jearraksuwan S, Sridama V, Piriyaawat P, et al. Vomiting and hiccup as the first presentation of thyrotoxicosis[J]. Am J Med, 2015,128(5):e5-6.
- 7 Liu J, Tang X, Cheng J, et al. Persistent arthralgia, vomiting and hypercalcemia as the initial manifestations of hyperthyroidism: A case report[J]. Mol Clin Oncol, 2017,6(2):258-260.
- 8 Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. Thyrotoxic vomiting[J]. Br Med J, 1976,2(6029):209-211.
- 9 Sabir AA, Sada K, Yusuf BO, et al. Normothermic thyroid storm: an unusual presentation[J]. The Adv Endocrinol Metab, 2016,7(4):200-201.
- 10 Sathyakumar S, Shetty S, Kapoor N, et al. An uncommon cause for vomiting[J]. J Fam Med Prim care, 2016,5(3):704-705.
- 11 Shim S, Ryu HS, Oh HJ, et al. Thyrotoxic vomiting: a case report and possible mechanisms[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2010,16(4):428-432.
- 12 Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness[J]. Endocr Rev, 1983,4(4):378-388.
- 13 Hegazi MO, Ahmed S. Atypical clinical manifestations of graves' disease: an analysis in depth[J]. J Thyroid Res, 2012,2012:1-8.
- 14 易敏.以频繁呕吐、高钙血症为特点的甲状腺功能亢进症一例[J].中华内分泌代谢杂志,2014,11(30):1003-1004.
- 15 Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992,75(5):1333-1337.
- 16 Metz A. Nausea and vomiting in adults-A diagnostic approach[J]. Aust Fam Physician, 2007,36:1-9.
- 17 翟晓丹,单忠艳.甲状腺危象的处理[J].内科急危重症杂志,2011,2(17):65-71.
- 18 李文静,张木勋,欧阳金芝,等.甲亢性心脏病 68 例入院时临床特点分析[J].内科急危重症杂志,2003,4(9):204-205.

(2020-03-26 收稿 2021-07-24 修回)

《内科急危重症杂志》2022 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病

个 案

新型冠状病毒感染合并重度免疫性血小板减少症
1 例报告*

许莹 王亚萍* 林莹 张文芳 潘青云 周晓春 葛星瑶 王晔 周志新,
武汉市第五医院血液科,湖北武汉 430060

关键词 新型冠状病毒;免疫性血小板减少症

中图分类号 R563.1 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20210619

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)合并重度免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)的报告很少。本文现报道武汉市第五医院收治 1 例 COVID-19 合并 ITP 患者的诊疗经过。

患者女,32 岁,因间断性咳嗽 19 d,发现血小板减少 14 d 于 2020 年 2 月 19 日入住武汉市第五医院,患者于 2019 年 12 月 29 日在当地医院剖宫产术,术后母子平安,无咳嗽、咳痰,无发热,无出血等并发症,血常规提示血小板(PLT)数值正常。于 1 月 20 日出院。出院后与疑似 COVID-19 的家属居住,并于 2 月 2 日开始出现间断咳嗽,咳少量白色粘痰,2 月 3 日出现发热, T 38.9℃,伴乏力等不适,否认其他不适,自行口服白蕊颗粒(1 g/次,3 次/d,共 3 d),但患者上述症状并无明显改善,2 月 5 日至武汉市汉口医院感染科门诊就诊,白细胞(WBC) $7.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N%) 76.8%, PLT $64 \times 10^9/L$,C 反应蛋白(CRP) 75 mg/L,胸部 CT 示:两肺散在斑片及云絮状模糊影,多考虑为感染(病毒性肺炎?),新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测为阳性,给予磷酸奥司他韦胶囊(75 mg/次,2 次/d,共 5 d)、莲花清瘟颗粒(6 g/次,3 次/d,共 5 d)口服,在汉阳国博方舱医院隔离观察。2 月 11 日患者开始出现刷牙后牙龈出血,未在意,未进一步处理,2 月 16 号发现面部,尤其以口周(戴口罩处)出现散在出血点,后发现双下肢皮肤散在出血点,并黑便,1 次/d,无发热、咳嗽咳痰等其他不适,复查 2019-nCoV 核酸示:阴性(2 月 17 日)。为进一步诊治,患者于 2 月 19 日至我院就诊,发热门诊行血常规检查, WBC $5.19 \times 10^9/L$, N% 59.3%, PLT $3 \times 10^9/L$ 。否认其他病史,否认输血

史、药物过敏史。

入院体格检查: T 36.3℃, P 92 次/min, R 20 次/min, BP 102/80 mmHg,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心率 92 次/min,律齐,各心脏瓣膜未闻及杂音,肝脾肋下未触及,腹软,可见一 5~8 cm 的手术疤痕,肠鸣音正常。双下肢可见散在出血点,双膝关节可见散在 2 cm×2 cm 瘀斑。

2 月 19 日入院实验室检查: WBC $7.22 \times 10^9/L$, N% 73.7%, PLT $1 \times 10^9/L$ 。凝血酶原时间、凝血酶原 INR、凝血酶原活动度、凝血酶时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D 二聚体、纤维蛋白(原)降解产物、肝肾功能、CRP、超敏肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶质量、肺炎衣原体 IgM 抗体、呼吸道合胞病毒 IgM 抗体、腺病毒 IgM 抗、柯萨奇病毒 B 组 IgM 抗体、埃可病毒 IgM 抗体、人副流感病毒 IgM 抗体、乙肝五项、艾滋病病毒抗原抗体检测、梅毒抗体、丙肝抗体、H7 亚型禽流感病毒抗原检测:均阴性。2019-nCoV 核酸检测多次阴性(日期分别为 2 月 21 日、2 月 22 日、2 月 28 日、3 月 11 日)。3 月 11 日新型冠状病毒抗体 IgG 抗体滴度为 80, IgM 为 1.95。

诊疗经过 结合患者流行病学病史、症状及实验室检测,诊断考虑:① COVID-19;② ITP,经验性给予静脉免疫球蛋白 10 g/d 静滴(×5 d),地塞米松 10 mg/d 静脉滴注(×5 d),地塞米松 5 mg/d 静脉滴注(×5 d),甲泼尼龙片 16 mg/d 口服(×5 d),甲泼尼龙片 8 mg/d 口服(×5 d),甲泼尼龙片 4 mg/d 口服(×5 d)后停药,并申请 2 单位的血小板输注;抗病毒:阿比多尔 0.2 g/次,3 次/d,共 10 d。动态检测血小板数值水平,见图 1。患者 2 月 24 日-3 月 21 日 PLT 数值波动在正常范围内,无鼻腔黏膜及牙龈

*基金项目:武汉市卫生健康委员会医学科研项目(编号:WX17D32)

*通信作者:王亚萍, E-mail:2309858033@qq.com

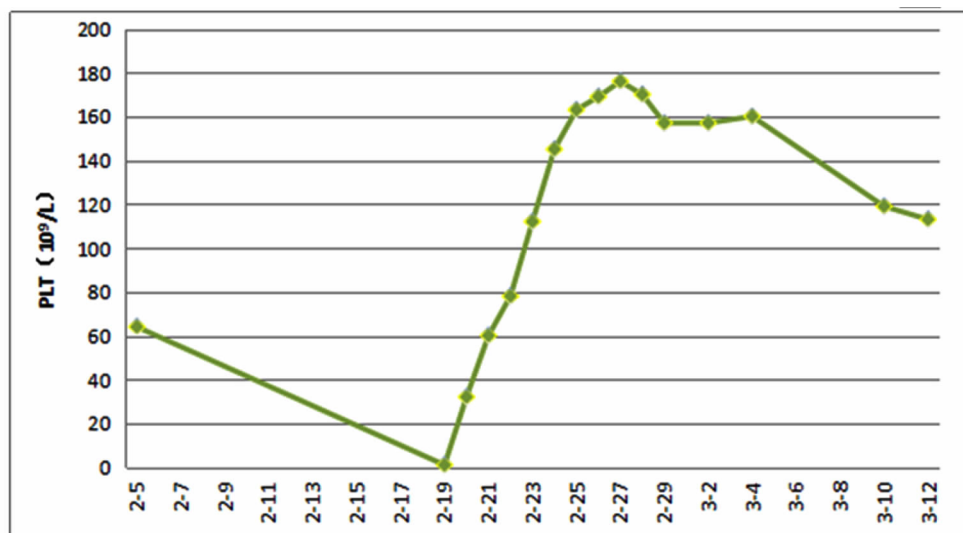


图1 血小板数值水平动态检测曲线

出血,双下肢出血点明显吸收,3月26日患者病情好转出院。

讨论

目前引起血小板减少的病因非常复杂^[1]。一种疾病可能导致通过多种机制引起血小板减少,如脓毒血症导致血小板减少包括血小板消耗增加、生成减少及破坏增加^[2]。此外,还有可能同时存在2种以上病因导致血小板减少。如本文报道的患者,可能同时存在2019-nCoV直接作用血小板和2019-nCoV免疫介导的ITP两种机制导致患者血小板减少。

2019-nCoV感染 根据患者的病史与主要症状发生发展特点提示2019-nCoV感染与患者血小板减少症之间存在紧密的因果关系。目前对2019-nCoV感染致血小板减少的认识多来自对重症急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)的研究。Yang等^[2]认为,SARS-CoV病毒介导形成的自身免疫抗体或免疫复合物可能在血小板减少症中发挥重要作用,而且SARS-CoV病毒还可以直接感染造血干/祖细胞、巨核细胞和血小板,诱导其生长抑制造成血小板生成减少,损伤肺部组织间接造成血小板破坏增多。COVID-19诊疗方案(试行第七版)^[3]提到2019-nCoV与SARS-CoV同属β的冠状病毒B亚群,攻击造血系统致脾淋巴结的淋巴细胞数明显减少,特别是人体重要的免疫细胞CD4+T和CD8+T细胞,同时还伴随骨髓三系细胞数减少^[1]。患者入院前2019-nCoV核酸检测为阳性,提示直接感染抑制造血干细

胞的可能性很大。

免疫性血小板减少症 ITP属于自身免疫性疾病,2009年国际工作组对成人ITP的术语进行了标准化,分为原发性ITP和继发性ITP^[4]。根据2019年新版ITP国际共识报告诊断部分内容^[5],及本例患者在使用静脉滴注免疫球蛋白及糖皮质激素治疗后血小板基本维持在正常范围内有助于ITP诊断。本例通过免疫抑制治疗后患者血小板恢复正常,侧面证实了患者体内存在免疫紊乱。但此患者免疫介导的血小板减少是否由2019-nCoV感染引起还有待证实。

治疗 ITP的治疗总体原则是对原发病治疗的基础上,对血小板计数水平、出血情况及出血的可能趋势进行综合评估,继而决定是否采用相关措施对症治疗(输注血小板、糖皮质激素、静脉免疫球蛋白等)^[6]。多项研究表明,感染相关血小板减少通过早期积极抗感染治疗有助于改善血小板计数减少,甚至完全恢复^[7~9]。患者院外经过积极的对症治疗,发热等症状基本缓解,2019-nCoV核酸检测阴性,但患者血小板计数水平并未好转,反而进行性下降,甚至出现重度血小板减少($1 \times 10^9/L$),并伴皮肤黏膜广泛出血(双下肢皮肤、口腔、鼻腔),考虑存在2019-nCoV核酸检测假阴性结果的情况下,依据COVID-19诊疗方案(试行第七版)^[3]给与盐酸阿比多尔抗病毒治疗。同时参照美国血液学会(ASH)2019年发布的ITP指南治疗部分^[10],糖皮质激素治疗有2种方案,即常规剂量泼尼松($1 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$, 2~3周后减量)和大剂量地塞米松($40 \text{ mg/d} \times 4 \text{ d}$, 1~3个周期)。但是,COVID-19诊疗方案(试行第七

版)^[3]指出,糖皮质激素适用于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的 2019-nCoV 患者,较大剂量糖皮质激素由于免疫抑制作用,会延缓冠状病毒的清除,推荐短期内(3~5d)使用不超过相当于甲泼尼龙 1~2mg/kg·d 的剂量,因此糖皮质激素使用计量及时长显得至关重要。综合分析后,遵循个体化治疗原则,给予上述治疗。在激素逐渐减量到停止用药的时间内患者血小板波动在正常范围内。此患者诊断考虑 2019-nCoV 感染合并 ITP。其致血小板减少的认识多来自对 SARS-CoV 的研究。因本院疫情期为全面收治 COVID-19 患者医院,当时未能完善骨髓细胞学、抗血小板糖蛋白抗体、2019-nCoV 抗体、风湿疾病等相关检测。

参考文献

- 1 Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? [J]. Br J Haematol, 2017, 177(1): 27-38.
- 2 Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) [J]. Hematology, 2005, 10(2): 101-105.

- 3 Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 161.
- 4 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113: 2386-2393.
- 5 Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- 6 廖秋霞, 席修明. 脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 48-52.
- 7 Stasi R, Willis F, Shannon MS, et al. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(6): 1275-1297.
- 8 Stasi R. Therapeutic strategies for hepatitis- and other infection-related immune thrombocytopenias [J]. Semin Hematol, 2009, 46(supp-S2): s15-s25.
- 9 Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia [J]. Am Fam Physician, 2012, 85(6): 612-622.
- 10 Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.

(2020-03-30 收稿 2021-12-01 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

“梅毒性脑炎”病例报道 1 例及文献回顾

祖丽批亚·艾力¹ 袁玉娟² 穆叶赛·尼加提^{1*}

新疆维吾尔自治区人民医院 ¹急救中心 ²心血管内科,新疆乌鲁木齐 830011

关键词 梅毒性脑炎; 病例报道; 文献回顾

中图分类号 R512.3 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210620

患者女,46岁,已婚。以“头晕、恶心、呕吐19h,发热伴意识错乱8h”为主诉于2019年9月10日就诊新疆维吾尔自治区人民医院急诊科。患者家属诉:患者于2019年9月9日晨8点起无诱因出现头晕、恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,约7~8次,量约进食量相当,站立不稳。自行服用感冒药后病情未见好转。于当日下午19:30左右开始出现意识错乱、行为异常(对他人有攻击倾向,大喊大叫)、胡言乱语、答非所问。后患者出现低热,体温37.5℃左右,家属于今晨03:48将患者送至我院急诊门诊。既往有高血压病史5年左右,最高血压180/110 mmHg,平时口服“苯磺酸氨氯地平片5mg/d”药物治疗,血压控制情况不详。否认结核、肝炎、梅毒、艾滋病史;否认吸毒史、冶游史、输血史。入院查体:T 36.6℃,P 110次/min,R 21次/min,BP 162/90 mmHg,急性面容,痛苦表情,谵妄状态,检查不合作。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,大小约3 mm。胸廓正常,双肺呼吸音粗,可闻及少量湿性啰音,心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音。四肢肌张力正常,肌力V级。生理反射存在,病理反射双下肢Babinski征可疑阳性。入院诊断:①意识错乱(待查)颅内感染?急性脑血管病?②社区获得性肺炎,非重症③高血压3级(很高危)。

入院后影像学及生化检查结果示:白细胞计数 $6.24 \times 10^9/L$,血红蛋白91.0 g/L,血小板计数 $279.0 \times 10^9/L$,C-反应蛋白156.61 mg/L,谷草转氨酶32.0 U/L,谷丙转氨酶41.0 U/L,肌酐45.6 $\mu\text{mol/L}$,血氨16.90 $\mu\text{mol/L}$,腺苷脱氨酶(ADA)29.09 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)391.32 U/L,血液梅毒螺旋体抗体阳性,梅毒抗体9.04 S/CO。

脑脊液检测:无色,潘氏试验阳性,细胞总数 $40.0 \times 10^6/L$,白细胞计数 $40.0 \times 10^6/L$,单核胞72.5%,多形核细胞27.5%,ADA<2.0 U/L,LDH82.14 U/L,脑脊液蛋白测定(CSF-TP)2.76 g/L,脑脊液葡萄糖测定(CSF-GLU)2.67 mmol/L,脑脊液氯

(CSF-CL)118.5 mmol/L,梅毒螺旋体特异性抗体酶联免疫吸附试验(TP-ELISA)阳性,梅毒螺旋体特异性抗体明胶凝集试验(treponemapallidumparticleagglutinationtest,TPPA)阳性,梅毒螺旋体(Syphilis)165.0 S/CO。

该患者于2019年9月12日明确诊断“梅毒性脑炎”,治疗上给予注射用青霉素钠480万U每6h1次,给予激素预防赫氏反应,并先后对于患者“病毒感染,真菌感染”情况予以抗病毒,抗真菌治疗。但治疗效果差,于9月30日抢救无效死亡。

讨 论

该患者因神志不清入院,入院前无明显流行病学史,入院后完善腰椎穿刺检查结果示脑脊液压力>320 mmH₂O,细胞数及蛋白偏高,且以单核细胞为主,脑脊液梅毒检测结果为梅毒螺旋体抗体阳性,TPPA阳性,梅毒螺旋体抗体165.00 S/CO。患者临床表现为全脑功能障碍,其中意识错乱为皮层受累,头晕、恶心、呕吐为脑干、椎体外系受累表现。头颅MRI示边缘叶强化,见图1。头颅CT未见明显出血、梗死灶,可见脑回沟变浅,脑肿胀较明显,见图2。综上考虑该患者病毒性脑炎为主,合并中枢神经系统梅毒。入院后给予抗感染、抗病毒、抗梅毒、脱水降颅压、营养支持等治疗,但患者自身免疫力低下,意识状态差,排痰能力差等诸多因素导致患者发生肺部感染,并且多系统感染不易控制,最终抢救无效死亡。

从2009年至今,梅毒在我国乙类传染病发病率的排位一直居于第3,仅次于乙型病毒性肝炎和肺结核^[1]。梅毒是梅毒螺旋体(也称为苍白密螺旋体)感染人体引起的慢性、系统性疾病,侵及皮肤、黏膜、心血管系统和中枢神经系统等多个组织和器官。梅毒以性传播为主,母婴传播和输血等也是重要的感染途径。

* 通信作者:穆叶赛·尼加提,E-mail:muyassar11@aliyun.com,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市天山区天池路91号

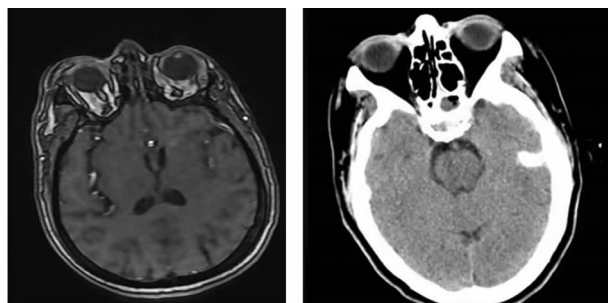


图1 患者头颅 MRI

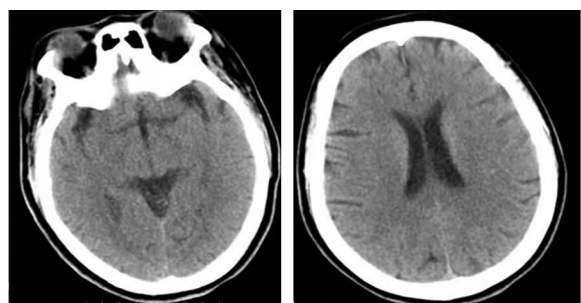


图2 患者头颅 CT

梅毒螺旋体侵袭中枢神经系统导致神经梅毒,可累及脑实质、颅神经、脑膜、脑血管、脊髓等,病变范围广泛,临床表现复杂多变^[2],且病原体复杂、培养困难,难以诊断。根据美国疾病预防控制中心的梅毒诊断标准^[3],确诊神经梅毒包括:①处于梅毒的任何时期;②脑脊液性病研究实验室实验(venereal disease research laboratories, VDRL)试验阳性。疑似神经梅毒包括:①处于梅毒的任何时期;②脑脊液 VDRL 试验阴性;③脑脊液蛋白定量检测异常或白细胞数升高,并排除了其他已知的可以造成上述异常的疾病;④临床症状或体征与神经梅毒相关,并除外其他引起这些临床异常的疾病。由于试剂等原因,我国目前基本以脑脊液快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin, RPR)或甲苯胺红不加热血清试验(tolulized red unheated serum test, TRUST)(是一种非梅毒螺旋体抗原血清试验,主要用于梅毒的筛选和疗效观察)替代脑脊液 VDRL 试验。

梅毒感染可以分三期,其中神经梅毒过去被认为是三期梅毒的特有表现,已证实可见于梅毒的各个时期。梅毒螺旋体感染初期就可累及脑(脊)膜,受感染者在出现一期梅毒的临床症状之前,其脑脊液中就可检测到梅毒螺旋体,这种情况被称作神经浸润。大多数情况下,脑脊液中的梅毒螺旋体会被机体自动清除,受感染者不会出现神经受累的表现。但在某些情况下,机体无法彻底清除脑脊液中的梅毒螺旋体,梅毒感染后数周至数月,患者会出现脑膜

炎、听力减退、葡萄膜炎等症状^[4]。

2015 年版的美国性传播疾病治疗指南指出^[5]:神经梅毒可出现在梅毒的各期;早期可表现为颅神经受累、脑膜炎、卒中、急性精神异常及听力、视力障碍;晚期神经系统受累表现(如三期梅毒)多出现在感染后 10~30 年内。神经梅毒的基本病理学改变是脑脊液的淋巴细胞和浆细胞浸润,小动脉的血管内膜炎或动脉周围炎,并逐步侵及脑实质。Nagappa 等^[6]根据患者的临床表现及神经系统检查结果,将其分为以下 5 种临床表型:①脑实质型,主要表现为行为认知障碍、癫痫发作等神经精神症状;②脑炎、脑膜炎型,主要表现为头痛、发热、视力下降、精神紊乱等;③脑膜血管型,表现为由于局灶性缺血引起的神经系统变化,如卒中、行为紊乱和性格改变等;④脊髓型,主要症状为脊髓病变引起的功能障碍,表现为胸背部疼痛伴束带感、双上肢及双下肢功能及感觉异常等;⑤无症状型,即无任何神经系统症状。以上临床表现如发生重叠,则以其最突出的临床表现进行分型。

青霉素能抑制梅毒螺旋体细胞壁的合成,是治疗梅毒的首选药物。梅毒螺旋体分裂缓慢(约 30~33 h),所以要求用药时间较长,药物浓度持续存在。2015 年美国疾病预防控制中心推荐^[3]青霉素 1 800~2 400 万 U/d, 300~400 万 U/4h, 静脉滴注或持续静脉滴注,连续 10~14 d。若患者依从性好,也可考虑以下方案:普鲁卡因青霉素 240 万 U, 1 次/d, 肌肉注射;丙磺舒 500 mg, 4 次/d, 口服, 连续 10~14 d。可考虑在推荐方案或替代方案治疗结束后予以苄星青霉素 240 万 U, 每周 1 次, 肌肉注射, 共 3 次。头孢曲松钠可以作为青霉素过敏者替代药物, 推荐剂量是 2 g, 1 次/d, 肌肉注射或静脉滴注, 连续治疗 10~14 d。

抗梅毒治疗有效的患者一般在 1 年内(通常是 6 个月)脑脊液白细胞恢复正常, 蛋白水平在 2 年内恢复正常。2015 年美国疾病预防控制中心推荐^[3]:在治疗后每 6 个月进行脑脊液检查, 直到脑脊液细胞计数正常。治疗后 6 个月脑脊液细胞计数无下降或治疗后 2 年脑脊液细胞计数和蛋白未降至完全正常, 予以重复治疗。也有学者^[7,8]推荐治疗后的 3 个月、6 个月复查腰椎穿刺, 此后每 6 个月复查 1 次, 直至脑脊液白细胞正常, 脑脊液 VDRL 转阴。一般来说, 脑脊液白细胞数恶化或脑脊液 VDRL 滴度上升 4 倍, 意味着治疗失败, 需重新抗梅毒治疗。

抗梅毒治疗后,部分患者的症状能有所好转,但如果不可逆的组织损害已形成,则治疗后神经功能缺损会持续存在,甚至加重。早期神经梅毒的治疗效果要优于晚期神经梅毒,无症状型神经梅毒患者接受抗梅毒治疗可阻止病情进展。

神经梅毒诊断的困难在于其临床表现多样,而抗生素的使用至其临床表现更复杂化,而且绝大多数患者不能提供梅毒感染病史,故神经梅毒易漏诊、误诊^[9]。梅毒是可治性疾病,所以对疑似神经梅毒患者,无论有无神经系统症状或体征,都应尽早行腰椎穿刺等检查,确诊后及时予抗梅毒治疗。该病例中患者早期未发现或未重视病情,入院时处虽然诊断及时,但病情已经处于晚期,所以导致治疗效果差,预后差。

参考文献

- 1 龚向东,岳晓丽,滕菲,等. 2000-2013 年中国梅毒流行特征与趋势分析[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(5):310-315.
- 2 Ahbeddou N, El Alaoui Taoussi K, Ibrahim A, et al. Stroke and syphi-

lis: A retrospective study of 53 patients[J]. Rev Neurol (Paris), 2018,174(5):313-318.

- 3 Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-12):1-110.
- 4 袁圆, 彭国平, 章晓英. 神经梅毒的临床表型变异和诊治现状[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(5):269-275.
- 5 Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(8):S818-S836.
- 6 Nagappa M, Sinha S, Taly AB, et al. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital[J]. Neuroradiology, 2013, 4(55):379-388.
- 7 Marra CM. Update on neurosyphilis[J]. Curr Infect Dis Rep, 2009, 11(2):127-134.
- 8 Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15:351
- 9 翁巧玲, 徐明, 崔小萍, 等. 脑实质梅毒合并脑膜血管梅毒 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2):175-176.

(2019-10-22 收稿 2021-12-01 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注明简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。

《内科急危重症杂志》2021 年第 27 卷主题词索引

A

AIDS 3 例重症急性胰腺炎合并 AIDS 诊治分析(史东阳,郑以山)(1):71

APACHE II 评分 APACHE II 评分对静脉溶栓治疗的重症脑梗死患者病情评估的价值(白一蕾,付志新)(2):135

阿尔茨海默病 生物标记物诊断框架下的阿尔茨海默病:历史、现状及展望(吴兴启,周珊珊,汪凯)(3):177

阿奇霉素 噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者的疗效(张丽萍,姜祥宁,毕小瑞)(1):33

B

白介素 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值(王小军,王海晶)(1):36

白血病 老年急性白血病营养状况调查及营养不良危险因素分析(侯丽丽,蒋建华)(1):26

藤黄酸调控白血病 K562 细胞 GFI-1 表达及对细胞增殖和凋亡的影响(刘晓倩,李依,郭佳丽等)(1):54

瓣膜病管理 从瓣膜病管理指南变迁看经导管主动脉瓣置换术领域的未知和探索方向(陈莎莎,潘文志,周达新等)(6):441

暴发性心肌炎 体外膜肺氧合联合持续肾脏替代治疗暴发性心肌炎合并心律失常电风暴 1 例并文献复习(杨念龙,蔡晓,邓小东等)(2):173

17 例儿童暴发性心肌炎的临床特点及诊治经验(张敏,夏琨,孙东明等)(5):372

贲门失弛缓症 经口内镜括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的有效性 & 安全性分析(郑方琴,谢华平,郭巧珍等)(1):8

C

CK-BB 莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子(李华,王倩,王丽媛等)(3):196

C 反应蛋白 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值(王小军,王海晶)(1):36

穿刺 穿刺准确性可影响基底节区脑出血微创术的血肿清除效果(许峰,连立飞,梁奇明等)(3):193

D

达格列净 达格列净致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 1 例报告及

诊疗体会(邱惠琼,何小玉,余学锋等)(1):74

代谢性骨病 维生素 D 抵抗与代谢性骨病(董坤,余学锋)(4):265

动脉栓塞 抽吸及置管溶栓治疗肠系膜上动脉栓塞 1 例(周继明,于林君,李茂魏等)(5):438

动脉粥样硬化 高水平脂蛋白相关磷脂酶 A2 与慢性肾脏病患者发生动脉粥样硬化相关(谢应业,赖艳红,丁苏等)(4):299

E

EB 病毒 EB 病毒相关 T/NK 细胞淋巴瘤增殖性疾病的造血干细胞移植现状(余秋霞,曹阳,李登举)(2):89

儿茶酚胺 平板运动试验诱发儿茶酚胺敏感性室速及治疗随访 1 例(张润花,陈东,雷蕾等)(2):164

F

房颤 毁损肺合并持续性房颤导管消融 1 例的治疗体会(卢振华,吴三梅,郭璠等)(1):83

肺癌 营养状态对非小细胞肺癌患者手术后病情进展的预测价值(张文珺,陈霞,周丽娟等)(2):125

肺癌组织 中 Yes 相关蛋白的表达与临床特征相关(邓科兰,厉银平,刘桂霞等)(3):234

以血性胸水起病的肺癌继发红细胞增多症的治疗体会并文献复习(程玲,孙汉英,肖毅等)(3):251

肺功能 糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清 ApoA- I、ApoB 浓度有改善作用(张四维,刘登河,詹茂芹)(4):340

肺栓塞 重症急性胰腺炎合并急性肺栓塞的治疗策略(曾志鹏,覃华,黄焕军等)(1):68

心电图 QRS 和 S 波变化百分比是诊断急性肺栓塞的重要依据(陈春兰,许和平,卓小岸等)(4):304

肺部感染 布地奈德混悬液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 减少老年气管切开患者肺部感染(张新峰,刘自双,陈珊珊等)(6):477

肺损伤 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可减轻脓毒症急性肺损伤(熊杰,陈正平,沈迎念等)(6):511

肺腺癌 血清癌胚抗原联合神经元特异性烯醇化酶可预测晚期肺腺癌患者酪氨酸激酶抑制剂治疗的疗效(肖倩,何正光,罗晓斌等)(5):416

肺血栓栓塞 甲状腺功能亢进症合并肺血栓栓塞 1 例(邱惠琼,何

小玉,余学锋等)(4):345

血浆 miRNA-190 及 miRNA-197 联合检测可辅助诊断肺血栓栓塞症(周晓婷,吴巧珍,徐瑞等)(5):397

肺炎 114 株耐碳氢酶肺炎克雷伯杆菌耐药表型及基因分析(刘拥荣,贺立飞,余亚敏等)(1):29

白花蛇舌草对病毒肺炎小鼠免疫细胞因子表达的影响(马丽亚,董晶晶,高智星等)(1):50

新型冠状病毒肺炎期间风湿病患者应用生物制剂的安全性评估(陈余雪,沈桂芬,董凌莉等)(2):117

血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义(唐瑾,张文,徐小妹等)(2):121

高龄重症社区获得性肺炎并心血管事件患者预后不良因素分析(刘丽,张春燕,邱毓文)(2):138

早期限制性液体复苏对重症肺炎并发感染性休克患者的作用(陈伟,李海宁,张雨萌等)(2):145

构建新型冠状病毒肺炎隔离病房高效信息交流体系的体会(陈岚,陈瑶,张萍等)(3):261

动态监测血清胆碱酯酶、降钙素原水平有助于重症肺炎患者的预后评估(谭成燕,赵秀峰,孙贤辉等)(4):328

Elixhauser 合并症指数可评估重症吸入性肺炎患者的预后(张薇,王贵佐,马惠辉)(5):393

社区获得性非产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌肺炎更易发生呼吸衰竭及脓毒性休克(周卉芬,邹启明,池锐彬)(5):401

体外膜氧合治疗期间呼吸机相关性肺炎的研究进展(孙孟飞,邢丽华)(5):419

胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎患者治疗效果和免疫功能(代兆华,郭萌,贾玉凤等)(6):480

风湿病 风湿病与疫苗接种(武璐璐,龚书识,向诗非等)(2):102

新型冠状病毒肺炎期间风湿病患者应用生物制剂的安全性评估(陈余雪,沈桂芬,董凌莉等)(2):117

G

肝细胞癌 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展(关倩婷,韩美文,习东)(3):187

肝纤维化 磷酸西格列汀片可降低慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度和改善肝纤维化(蔡彩荣,符馨尹,任少琳等)(4):279

肝炎 乙型病毒性肝炎 2020 年度研究进展荟萃(韩梅芳)(3):184

磷酸西格列汀片可降低慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度和改善肝纤维化(蔡彩荣,符馨尹,任少琳等)(4):279

高磷血症 碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态(林建明,唐钦妹,林华铿)(4):336

感染性休克 早期限制性液体复苏对重症肺炎并发感染性休克患者的作用(陈伟,李海宁,张雨萌等)(2):145

骨钙素 不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究(蔡志杰,董智慧,薛君)(1):47

骨质疏松 不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究(蔡志杰,董智慧,薛君)(1):47

冠心病 λ 波是冠心病患者发生恶性心律失常的新预测因子(郑晓波,樊静静,王广强等)(6):462

冠状病毒 2019 冠状病毒疾病危重症与重症患者合并心律失常的心电图分析(王婧祎,陈旭凤,王博等)(5):377

冠状动脉粥样硬化 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病发病中作用的研究进展(王梅芳,杨国康,郭凯文)(1):65

冠脉综合征 小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术可改善急性冠脉综合征患者临床疗效(卢家忠,戎成振)(6):501

H

红细胞增多症 以血性胸水起病的肺癌继发红细胞增多症的治疗体会并文献复习(程玲,孙汉英,肖毅等)(3):251

呼吸衰竭 社区获得性非产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌肺炎更易发生呼吸衰竭及脓毒性休克(周卉芬,邹启明,池锐彬)(5):401

J

基质金属蛋白酶-9 外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9 可预测慢性心力衰竭发生肺部感染(方圆,许欣婷,张瑶等)(6):457

急性 B 型主动脉夹层 他汀抑制急性 B 型主动脉夹层患者介入术后腹主动脉段的扩张趋势(李磊,刘心甜,田伟等)(3):217

急性呼吸窘迫综合征 可溶性基质裂解素 2 及急性生理与慢性健康状况评分 II 可评估老年急性呼吸窘迫综合征患者的预后(李娟,朱莺莺,刘莉莉)(3):213

弥漫性肺泡损伤增加急性呼吸窘迫综合征患者的死亡风险(沈

剑,钱姣,王真等)(3):220

血浆和肽素水平联合氧合指数及肺血管通透性指数可预测急性呼吸窘迫综合征患者的预后(黎秋香,王成存,谢五菊等)(5):405

急性肾损伤 肾搏动指数可有效预测脓毒症相关急性肾损伤(彭誉,吴允孚,曹一飞等)(3):209

高目标血压降低老年脓毒症休克患者急性肾损伤的发生风险(陈万,段文龙,吕立文等)(3):224

肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险(左蕾,孙虎,拜合提尼沙·吐尔地)(4):294

血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白联合 SOFA 评分可用于预测急性肾损伤的预后(卢发菊,陈永建,杨磊)(4):315

脓毒症急性肾损伤诊疗进展(李晨辉,王念慈,刘颖等)(5):422

急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ 可溶性基质裂解素 2 及急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ可评估老年急性呼吸窘迫综合征患者的预后(李娟,朱莺莺,刘莉莉)(3):213

甲状旁腺 血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治(王琰,余毅)(4):268

慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进的发生机制(黄小妹)(4):270

血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治(林乔轩,石明)(5):363

维持性血液透析患者防治继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展(田明,董骏武)(5):367

甲状腺 甲状腺功能亢进症合并肺血栓栓塞 1 例(邱惠琼,何小玉,余学锋等)(4):345

甲状腺功能亢进症 以呕吐为主要临床表现的甲状腺功能亢进症 1 例并文献回顾(石少敏,刘月,陈德才等)(6):520

甲状腺激素 缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关(刘威鹏,郭欣,汤璐佳等)(6):468

间质性肺疾病 血清单核细胞趋化蛋白-1 在间质性肺疾病诊断中的价值(段迎晓)(2):129

降钙素原 降钙素原异常升高预警早期脓毒血症的临床诊治分析(李洲山,程丹)(1):86

动态监测血清胆碱酯酶、降钙素原水平有助于重症肺炎患者的预后评估(谭成燕,赵秀峰,孙贤辉等)(4):328

结肠癌 STAT1 在结肠癌细胞中的异常表达及对其成瘤能力和凋亡的影响(范渊,周锐,王建祥等)(1):58

结肠炎 溃疡性结肠炎合并中毒性巨结肠 1 例及文献复习(黄晓

伟,丁强,罗学来等)(2):170

经皮冠状动脉介入术 Meta 分析:糖化血红蛋白水平可预测经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后(喻长莉)(3):228

替罗非班降低急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 PTX3 及 CD11b 表达(张玉青,赵竹,胡秀芳等)(6):472

小分子 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂联合经皮冠状动脉介入术可改善急性冠脉综合征患者临床疗效(卢家忠,戎成振)(6):501

K

可溶性 CD14 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值(王小军,王海晶)(1):36

可溶性基质裂解素 可溶性基质裂解素 2 及急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ可评估老年急性呼吸窘迫综合征患者的预后(李娟,朱莺莺,刘莉莉)(3):213

L

Lemierre 综合征 Lemierre 综合征 1 例并文献复习(武小杰,谢俊刚)(5):428

淋巴瘤 EB 病毒相关 T/NK 细胞淋巴瘤增殖性疾病的造血干细胞移植现状(余秋霞,曹阳,李登举)(2):89

淋巴瘤 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征 1 例并文献复习(王彩翌,崔渤莉,李田兰等)(1):77

利妥昔单抗联合来那度胺治疗高级别 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习(白雪,胡嘉成,赵一帆等)(1):80

原发不同部位的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的基因变异谱系特点及预后差异(张炜,李登举,黄丽芳等)(2):112

抗 CD19/CD22 嵌合抗原受体 T 细胞序贯治疗恶性淋巴瘤并长 QT 间期综合征 1 例(龚瑾,徐金环,肖毅)(2):166

血管内大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床报告(张景怡,熊晶,黄亮等)(4):285

伴大量浆细胞增殖的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤临床分析(王春艳,刘松雅,何成等)(5):382

淋巴细胞 诱骗受体 3 联合中性粒细胞和淋巴细胞比值对脓毒症预后的评估价值(程惠)(2):142

西达苯胺联合传统化疗药物促进急性 T 淋巴细胞系的凋亡(潘越,朱学海)(2):148

1 例产后淋巴细胞性垂体炎的糖皮质激素治疗及文献复习(陈复琼,刘喆隆)(2):157

血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值(刘帅,陈飞,刘志锋等)(4):332

外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9 可预测慢性心力衰竭发生肺部感染(方圆,许欣婷,张瑶等)(6):457

M

Mahaim 纤维 Mahaim 纤维 1 例诊治体会(卢振华,郭璠,陈倍佳等)(5):431

慢性阻塞性肺病 噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者的疗效(张丽萍,姜祥宁,毕小瑞)(1):33

糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清 ApoA- I、ApoB 浓度有改善作用(张四维,刘登河,詹茂芹)(4):340

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的病原学特征及危险因素研究现状(冼少静,马义铭,陈燕)(5):353

毛细血管渗漏综合征 成功治疗以毛细血管渗漏综合征为首发症状的噬血细胞综合征 1 例并文献复习(商臻,吴佳颖,袁宏艳等)(3):243

弥漫性肺泡损伤 弥漫性肺泡损伤增加急性呼吸窘迫综合征患者的死亡风险(沈剑,钱姣,王真等)(3):220

免疫 JAK 抑制剂在自身免疫性疾病皮损中的应用(李明遥,黎艳红,赵毅)(2):98

免疫检查点抑制剂 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展(关倩婷,韩美文,习东)(3):187

免疫检查点抑制剂治疗相关的嗜酸性粒细胞组织浸润的现状和展望(兰芬,李周杨,李雯)(5):359

免疫抑制剂 免疫抑制剂与器官移植后糖尿病相关性机制研究进展(刘晗琳,张森)(4):274

莫西沙星 莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子(李华,王倩,王丽媛等)(3):196

N

耐碳青霉烯类肠杆菌 重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌的现状 & 最新治疗进展(魏晶晶,张铮)(2):153

脑病 脓毒症相关性脑病的研究进展(冯颖,谢波,谈鹰等)(3):238

脑出血 穿刺准确性可影响基底节区脑出血微创术的血肿清除效果(许峰,连立飞,梁奇明等)(3):193

脑动脉瘤 脑动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血患者尽早接受血管介入栓塞治疗有利于患者的预后(陈宇箴,韦树德,黄永旺等)(3):200

脑梗死 APACHE II 评分对静脉溶栓治疗的重症脑梗死患者病情评估的价值(白一蕾,付志新)(2):135

肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后(苏俊,李鑫海)(6):493

脑脊髓炎 急性播散性脑脊髓炎 1 例并文献复习(李玉荣,李小燕,付学锋)(3):254

脑膜炎 莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子(李华,王倩,王丽媛等)(3):196

脑损伤 PSH-AM 量表可用于重度颅脑损伤所致阵发性交感神经过度兴奋综合征的诊断(唐璐,姜波涛,张丹等)(4):290

脑炎 “梅毒性脑炎”病例报道 1 例及文献回顾(祖丽批亚·艾力,袁玉娟,穆叶赛·尼加提)(6):526

内镜 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治研究进展(丁强,田德安)(1):1

重症急性胰腺炎内镜治疗进展(周帆,王雷)(1):5

经口内镜括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的有效性及安全性分析(郑方琴,谢华平,郭巧珍等)(1):8

尿毒症 高通量聚砜膜透析器 F60 对尿毒症晚期患者的治疗效果分析(汪艳宁,张焕巧,杨晓丹)(5):409

脓毒性休克 脓毒性休克复苏成功后乳酸酸中毒 1 例原因分析(胡惠雯,曹锋生)(4):350

社区获得性非产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌肺炎更易发生呼吸衰竭及脓毒性休克(周卉芬,邹启明,池锐彬)(5):401

脓毒血症 脓毒血症降钙素原异常升高预警早期脓毒血症的临床诊治分析(李洲山,程丹)(1):86

脓毒症 诱骗受体 3 联合中性粒细胞和淋巴细胞比值对脓毒症预后的评估价值(程惠)(2):142

肾搏动指数可有效预测脓毒症相关急性肾损伤(彭誉,吴允孚,曹一飞等)(3):209

脓毒症相关性脑病的研究进展(冯颖,谢波,谈鹰等)(3):238

肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险(左蕾,孙虎,拜合提尼沙·吐尔地)(4):294

脓毒症急性肾损伤诊疗进展(李晨辉,王念慈,刘颖等)(5):422

抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可减轻脓毒症急性肺损伤(熊杰,

陈正平,沈迎念等)(6):511

脓毒症休克 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值(王小军,王海晶)(1):36

高目标血压降低老年脓毒症休克患者急性肾损伤的发生风险(陈万,段文龙,吕立文等)(3):224

高水平血清诱骗受体 3 预示脓毒症休克患者病情严重(段亚楠,秦妮,米婷)(4):307

血清 miR-150、IL-18 水平有助于评估脓毒症休克患者的预后(吴梅秋,邱名耀,王海曼等)(6):487

P

贫血 食管鳞癌患者癌性贫血的危险因素分析(王海瑞,王甄,原翔等)(1):23

心力衰竭和贫血史是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接再灌注后 Killip $\geq$ II 级的危险因素(潘碧云,陈仕银,温达等)(5):389

平板运动试验 平板运动试验诱发儿茶酚胺敏感性室速及治疗随访 1 例(张润花,陈东,雷蕾等)(2):164

Q

器官移植 免疫抑制剂与器官移植后糖尿病相关性机制研究进展(刘哈琳,张森)(4):274

缺血性卒中 缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关(刘威鹏,郭欣,汤璐佳等)(6):468

R

溶栓 缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关(刘威鹏,郭欣,汤璐佳等)(6):468

乳酸 脓毒性休克复苏成功后乳酸酸中毒 1 例原因分析(胡惠雯,曹锋生)(4):350

S

sCD163 莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子(李华,王倩,王丽媛等)(3):196

SOFA 评分 血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白联合 SOFA 评分可用于预测急性肾损伤的预后(卢发菊,陈永建,杨磊)(4):315

STAT1 STAT1 在结肠癌细胞中的异常表达及对其成瘤能力和凋亡的影响(范渊,周锐,王建祥等)(1):58

射频消融术 舒芬太尼对心房颤动射频消融术患者的镇静和镇痛效果更优于芬太尼(何细飞,辜莹,杨伟梅等)(6):497

肾病 氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作

用(贾莉,陈鹏,顾贤志)(4):338

肾搏动指数 肾搏动指数可有效预测脓毒症相关急性肾损伤(彭誉,吴允孚,曹一飞等)(3):209

肾功能 大剂量甲氨蝶呤化疗致肾功能不全及排泄延迟 2 例报告并文献复习(熊婷,王娜,刘璐等)(4):343

肾炎 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并文献复习(董蕾,张恬静,代维等)(5):434

肾脏病 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进的发生机制(黄小妹)(4):270

高水平脂蛋白相关磷脂酶 A2 与慢性肾脏病患者发生动脉粥样硬化相关(谢应业,赖艳红,丁苏等)(4):299

一站式全病程管理有利于慢性肾脏病的救治(位红兰,万兰婷,周莎等)(4):324

肾脏替代治疗 体外膜肺氧合联合持续肾脏替代治疗暴发性心肌炎合并心律失常常电风暴 1 例并文献复习(杨念龙,蔡晓,邓小东等)(2):173

局部枸橼酸钠抗凝连续性肾脏替代治疗中可通过管路采血监测钙浓度(王海波,王笑然,丁文森等)(4):320

食管 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治研究进展(丁强,田德安)(1):1

食管鳞癌 食管鳞癌患者癌性贫血的危险因素分析(王海瑞,王甄,原翔等)(1):23

室速 平板运动试验诱发儿茶酚胺敏感性室速及治疗随访 1 例(张润花,陈东,雷蕾等)(2):164

嗜酸性粒细胞 免疫检查点抑制剂治疗相关的嗜酸性粒细胞组织浸润的现状和展望(兰芬,李周杨,李雯)(5):359

嗜血细胞综合征 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征 1 例并文献复习(王彩墨,崔渤莉,李田兰等)(1):77

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 产后相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 1 例(孟广强,王晶石,吴林等)(3):248

噬血细胞综合征 成功治疗以毛细血管瘤渗漏综合征为首发症状的噬血细胞综合征 1 例并文献复习(商臻,吴佳颖,袁宏艳等)(3):243

T

他汀 他汀抑制急性 B 型主动脉夹层患者介入术后腹主动脉段的扩张趋势(李磊,刘心甜,田伟等)(3):217

氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作用

(贾莉,陈鹏,顾贤志)(4):338

糖化血红蛋白 Meta 分析:糖化血红蛋白水平可预测经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后(喻长莉)(3):228

糖尿病 糖尿病合并复发性急性胰腺炎的复发时间、糖脂变化及危险因素分析(杨宁梅,陈福敏,杜茂福等)(1):19

酮症倾向糖尿病临床特征的荟萃分析(陈慰,李倩)(1):40
达格列净致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 1 例报告及诊疗体会(邱惠琼,何小玉,余学锋等)(1):74

免疫抑制剂与器官移植后糖尿病相关性机制研究进展(刘晗琳,张森)(4):274

磷酸西格列汀片可降低慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血糖漂移幅度和改善肝纤维化(蔡彩荣,符馨尹,任少琳等)(4):279

睡前加服吡格列酮/二甲双胍片可改善预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者黎明现象(吴秋霞,向鹏月,罗朝阳等)(4):283

伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、血尿酸水平密切相关(刘利慧,周波,王霜等)(4):310

氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作用(贾莉,陈鹏,顾贤志)(4):338

体外膜肺氧合 体外膜肺氧合联合持续肾脏替代治疗暴发性心肌炎合并心律失常电风暴 1 例并文献复习(杨念龙,蔡晓,邓小东等)(2):173

体外膜氧合治疗期间呼吸机相关性肺炎的研究进展(孙孟飞,邢丽华)(5):419

替罗非班 替罗非班降低急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 PTX3 及 CD11b 表达(张玉青,赵竹,胡秀芳等)(6):472

W

维生素 D 维生素 D 抵抗与代谢性骨病(董坤,余学锋)(4):265

胃肠道 胃肠道神经内分泌肿瘤手术方式选择的对照研究(刘琴,曹丽,冯歆夏等)(1):13

胃肠损伤 腹腔高压对急性胃肠损伤预后的评估作用(吴建鹏,赵云燕)(1):17

X

细胞 白花蛇舌草对病毒肺炎小鼠免疫细胞因子表达的影响(马丽亚,董晶晶,高智星等)(1):50

藤黄酸调控白血病 K562 细胞 GFI-1 表达及对细胞增殖和凋亡的影响(刘晓倩,李依,郭佳丽等)(1):54

STAT1 在结肠癌细胞中的异常表达及其成瘤能力和凋亡的影响

(范渊,周锐,王建祥等)(1):58

EB 病毒相关 T/NK 细胞淋巴瘤增殖性疾病的造血干细胞移植现状(余秋霞,曹阳,李登举)(2):89

心电图 心电图 QRS 和 S 波变化百分比是诊断急性肺栓塞的重要依据(陈春兰,许和平,卓小岸等)(4):304

2019 冠状病毒疾病危重症与重症患者合并心律失常的心电图分析(王婧祎,陈旭凤,王博等)(5):377

心房颤动 舒芬太尼对心房颤动射频消融术患者的镇静和镇痛效果更优于芬太尼(何细飞,辜莹,杨伟梅等)(6):497

心肌淀粉样变性 系统性轻链型心肌淀粉样变性 1 例并文献复习(邓小艳,陈旭凤,王婧祎等)(6):517

心肌梗死 Meta 分析:糖化血红蛋白水平可预测经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后(喻长莉)(3):228

心力衰竭和贫血史是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接再灌注后 Killip $\geq$ II 级的危险因素(潘碧云,陈仕银,温达等)(5):389

血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 水平可预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后(朱洪斌,李毓娟,李文强等)(5):412

替罗非班降低急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 PTX3 及 CD11b 表达(张玉青,赵竹,胡秀芳等)(6):472

吡非尼酮通过调节急性心肌梗死大鼠 TGF- β 1/Smad 通路改善心室重构(宋晓英,冯丽)(6):505

心肌损伤 血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值(刘帅,陈飞,刘志锋等)(4):332

心力衰竭 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的研究与应用(方存明)(1):61

心力衰竭和贫血史是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接再灌注后 Killip $\geq$ II 级的危险因素(潘碧云,陈仕银,温达等)(5):389

外周血 T 淋巴细胞亚群和基质金属蛋白酶-9 可预测慢性心力衰竭发生肺部感染(方圆,许欣婷,张瑶等)(6):457

心律失常 体外膜肺氧合联合持续肾脏替代治疗暴发性心肌炎合并心律失常电风暴 1 例并文献复习(杨念龙,蔡晓,邓小东等)(2):173

经导管主动脉瓣置换术降低主动脉瓣狭窄患者严重室性心律失常发生率(王丽娟,王敏,徐承义等)(3):205

2019 冠状病毒疾病危重症与重症患者合并心律失常的心电图分析(王婧祎,陈旭凤,王博等)(5):377

λ 波是冠心病患者发生恶性心律失常的新预测因子(郑晓波,樊

静静,王广强等)(6):462	高水平血清诱骗受体 3 预示脓毒症休克患者病情严重(段亚楠,秦妮,米婷)(4):307
心血管 高龄重症社区获得性肺炎并心血管事件患者预后不良因素分析(刘丽,张春燕,邱毓文)(2):138	动态监测血清胆碱酯酶、降钙素原水平有助于重症肺炎患者的预后评估(谭成燕,赵秀峰,孙贤辉等)(4):328
心脏病 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病发病中作用的研究进展(王梅芳,杨国康,郭凯文)(1):65	糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清 ApoA- I、ApoB 浓度有改善作用(张四维,刘登河,詹茂芹)(4):340
新型冠状病毒 新型冠状病毒肺炎期间风湿病患者应用生物制剂的安全性评估(陈余雪,沈桂芬,董凌莉等)(2):117	血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 水平可预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后(朱洪斌,李毓娟,李文强等)(5):412
构建新型冠状病毒肺炎隔离病房高效信息交流体系的体会(陈岚,陈瑶,张萍等)(3):261	血清癌胚抗原联合神经元特异性烯醇化酶可预测晚期肺腺癌患者酪氨酸激酶抑制剂治疗的疗效(肖情,何正光,罗晓斌等)(5):416
新型冠状病毒感染合并重度免疫性血小板减少症 1 例报告(许莹,王亚萍,林莹等)(6):523	血清 miR-150、IL-18 水平有助于评估脓毒症休克患者的预后(吴梅秋,邱名耀,王海曼等)(6):487
胸腺肽 α 1 布地奈德混悬液联合胸腺肽 α 1 减少老年气管切开患者肺部感染(张新峰,刘自双,陈珊珊等)(6):477	血糖 不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究(蔡志杰,董智慧,薛君)(1):47
胸腺肽 α 1 联合利奈唑胺提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎患者治疗效果和免疫功能(代兆华,郭萌,贾玉凤等)(6):480	血小板减少症 以血栓形成为主要表现的免疫性血小板减少症 2 例报道及文献复习(李卫敏,李丽,杨俊超等)(2):161
血管炎 补体旁路途径在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的作用及研究进展(朱文博,黄琳琳,王娟等)(2):94	新型冠状病毒感染合并重度免疫性血小板减少症 1 例报告(许莹,王亚萍,林莹等)(6):523
抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展(邢瑞,涂巍)(2):107	血液透析 血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治(王琰,余毅)(4):268
抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并文献复习(董蕾,张恬静,代维等)(5):434	碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态(林建明,唐钦妹,林华铿)(4):336
血浆 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征 1 例并文献复习(王彩翌,崔渤莉,李田兰等)(1):77	维持性血液透析患者防治继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展(田明,董骏武)(5):367
血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义(唐瑾,张文,徐小妹等)(2):121	血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治(林乔轩,石明)(5):363
血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值(刘帅,陈飞,刘志锋等)(4):332	血脂 重症监护室患者血脂与血清内毒素及炎性因子水平的关系(程靖,张宝,管石侠等)(2):131
血浆 miRNA-190 及 miRNA-197 联合检测可辅助诊断肺血栓栓塞症(周晓婷,吴巧珍,徐瑞等)(5):397	循环崩溃 经导管主动脉瓣置换术中循环崩溃单中心经验分析(方毅,徐凯,王斌等)(6):453
血浆和肽素水平联合氧合指数及肺血管通透性指数可预测急性呼吸窘迫综合征患者的预后(黎秋香,王成存,谢五菊等)(5):405	Y
血清 血清单核细胞趋化蛋白-1 在间质性肺疾病诊断中的价值(段迎晓)(2):129	炎性因子 重症监护室患者血脂与血清内毒素及炎性因子水平的关系(程靖,张宝,管石侠等)(2):131
重症监护室患者血脂与血清内毒素及炎性因子水平的关系(程靖,张宝,管石侠等)(2):131	炎症 碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态(林建明,唐钦妹,林华铿)(4):336

炎症因子 莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子(李华,王倩,王丽媛等)(3):196

胰岛素 不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究(蔡志杰,董智慧,薛君)(1):47

伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关(刘利慧,周波,王霜等)(4):310

胰腺假性囊肿 胰腺假性囊肿治疗方式的临床分析(罗治平,朱志刚,周慧等)(6):484

胰腺炎 重症急性胰腺炎内镜治疗进展(周帆,王雷)(1):5

糖尿病合并复发性急性胰腺炎的复发时间、糖脂变化及危险因素分析(杨宁梅,陈福敏,杜茂福等)(1):19

重症急性胰腺炎合并急性肺栓塞的治疗策略(曾志鹏,覃华,黄焕军等)(1):68

3 例重症急性胰腺炎合并 AIDS 诊治分析(史东阳,郑以山)(1):71

抑制剂 JAK 抑制剂在自身免疫性疾病皮损中的应用(李明遥,黎艳红,赵毅)(2):98

营养不良 老年急性白血病患者营养状况调查及营养不良危险因素分析(侯丽丽,蒋建华)(1):26

Z

阵发性交感神经过度兴奋综合征 PSH-AM 量表可用于重度颅脑损伤所致阵发性交感神经过度兴奋综合征的诊断(唐璐,姜波涛,张丹等)(4):290

肢体缺血预适应 肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后(苏俊,李鑫海)(6):493

脂联素 不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究(蔡志杰,董智慧,薛君)(1):47

中毒 以周围神经病为首发突出表现的有机磷农药中毒误诊 1 例(肖志华)(3):263

血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值(刘帅,陈飞,刘志锋等)(4):332

脓毒性休克复苏成功后乳酸酸中毒 1 例原因分析(胡惠雯,曹锋生)(4):350

中性粒细胞 补体旁路途径在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的作用及研究进展(朱文博,黄琳琳,王娟等)(2):94

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展(邢瑞,涂巍)(2):107

诱骗受体 3 联合中性粒细胞和淋巴细胞比值对脓毒症预后的评估价值(程惠)(2):142

血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白联合 SOFA 评分可用于预测急性肾损伤的预后(卢发菊,陈永建,杨磊)(4):315

血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值(刘帅,陈飞,刘志锋等)(4):332

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并文献复习(董蕾,张恬静,代维等)(5):434

肿瘤 胃肠道神经内分泌肿瘤手术方式选择的对照研究(刘琴,曹丽,冯歆夏等)(1):13

蛛网膜下腔出血 脑动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血患者尽早接受血管介入栓塞治疗有利于患者的预后(陈宇箴,韦树德,黄永旺等)(3):200

主动脉瓣狭窄 经导管主动脉瓣置换术降低主动脉瓣狭窄患者严重室性心律失常发生率(王丽娟,汪敏,徐承义等)(3):205

主动脉瓣置换术 经导管主动脉瓣置换术降低主动脉瓣狭窄患者严重室性心律失常发生率(王丽娟,汪敏,徐承义等)(3):205

从瓣膜病管理指南变迁看经导管主动脉瓣置换术领域的未知和探索方向(陈莎莎,潘文志,周达新等)(6):441

经导管主动脉瓣置换术后并发症的防治研究进展(周道,戚鑫瑞,朱齐丰等)(6):448

经导管主动脉瓣置换术中循环崩溃单中心经验分析(方毅,徐凯,王斌等)(6):453

主动脉食管瘘 主动脉食管瘘 1 例并文献复习(胡松,戴金芬,刘梅)(3):258