新加坡学术出版社

www.acad-pub.com

21 SERANGOON NORTH AVENUE 5#03-03

BAN TECK HAN BUILDINGSINGAPORE(554864)

国际临床医学

新加坡学术出版社

中文期刊

国际临床医学

INTERNATIONAL CLINICAL MEDICINE

2024年06月

第6卷第6期

ISSN:2705-1013

EISSN:2661-4839

ISSN 2705-1013

06

9 772705 101061

新加坡学术出版社

编委会

Editorial Board

编辑委员会

主编

◆张聪华

成都医学院第一附属医院

中国

编辑委员会成员

◆孙妍

内蒙古包钢医院

中国

◆李增辉

首都医科大学大兴医院

中国

◆杜敏珍

内蒙古医学院第三附属医院

中国

◆黄超

海阳市中医医院

中国

◆钱红标

沧县医院

中国

◆雷娟娟

陕西省交通医院

中国

◆赵巧宁

潼关县中医医院

中国

◆龚梁

慈溪市人民医院

中国

◆张锦花

南京市栖霞区医院

中国

◆宗吉民

沙河市人民医院皮肤烧伤科

中国

◆特邀编委：张　鹏

http://cn.acad-pub.com/index.php/ICM

Address:21 SERANGOON NORTH AVENUE 5#03-03 BAN TECK HAN BUILDINGSINGAPORE (554864)

目 录 CONTENTS

翻转课堂结合线上案例教学在手术室无菌技术系列操作课程的应用研究

施莉莉　李琼　农秀丽　黄秋云 / 1

风险管控模式在脑血管急危重症患者急诊护理中的应用效果

焦利军 / 4

呼吸康复中岩盐气溶胶疗法应用的研究进展

谷　静 / 7

烧伤整形科实习教学中”TBL+ 雨课堂”
与传统教学法的效果对比

刘婧妮 / 10

一例 PICC 原发性异位合并继发性异位机械通气患者的护理体会

高益行 / 13

中医药科普新征程中的现状与思考

李金星　赵汉青　张国伟　张百霞　葛少钦 / 16

中药炮制辅料蜂蜜研究进展

孙萱翡　赵金凯 / 20

人源间充质干细胞模型评价双酚 A 及其替代物的细胞毒性研究

史蓓蓓　何岳岫 / 25

结核性胸膜炎的诊断进展

仲晓晓　魏晓娴　龚燕茂　赵丽娟　丁爱莲 / 29

先天性齿突小骨合并寰枢椎脱位患儿 1 例及文献回顾

柳翔云　郑修军　李田米　寇建强 / 34

医疗保障政策对自然分娩率、分娩镇痛率及住院费用的影响

阳永宪　权芳　田伟　向英　史文艳　李晓辉 / 39

医院医疗废物信息化建设实践与体会

李 莹　吴 胤　李丹丹 / 43

去泛素化酶家族在头颈部肿瘤中的研究进展

周昱汝　王世博　刘雨璇　齐广莹 / 48

一例暴发性心肌炎患者的跨专业团队合作救治与护理

张赛鸿　王越　李东倩　赵宏慧　何彦龙 / 52

手指点穴联合摩腹对剖宫产术后排气效果的临床观察

张雨璇　杨阳　郭倩　田丹丹 / 56

氧化锆种植体表面处理方法及生物活性相关研究进展

徐炜华 / 60

提升基层医疗服务能力

——“融合”模式的研究和探索：以精神卫生专科联盟模式为例

文璐　张友斌　张杰　李茜　任俊祥　衡亮 / 64

良性对称性脂肪瘤病的病因及其治疗研究

文丹　江丹帝　吴 莉　陈丽娟　孙歆汝　吕桂芬 / 68

回应性养育照护干预对小儿早期发展的影响相关研究进展

杨荣涛　张娴　李艳红 / 72

更年期高血压患者的发病机制及其治疗方法研究进展

杨雪　白亚娟　范学锋　朱莹 / 75

深圳市宝安区某学校 1 起群体性癔症事件的调查及分析

钟爱华　任柳盈盈　汪雪　周如意　王熙 / 79

清热利湿活血特色诊疗护理对急性下肢丹毒的干预研究

丁四萍　戴玮　吴薇　史俪婧　张玉玲 / 84

温筋壮骨汤治疗膝骨性关节炎（风寒湿痹证）的临床观察及对关节液炎症因子表达影响

黄少春　蒋伟　李帮国　程青松　丁子阳　李威 / 89

温肾方治疗自身免疫性甲状腺炎的临床研究

潘友欣　马东芹　李春娥　石礼静 / 93

社区老年眩晕发病及相关风险分析

王芳　方华媛 / 96

干细胞在心血管疾病的研究现状

王丹　杨萌甜　何端　王星玉　潘军强 / 101

社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率及相关因素

谭大勇　李质彬 / 108

龙血竭外敷治疗皮下注射低分子肝素致皮下硬结的效果观察

章慧敏　舒丽云　涂悦 / 112

线粒体相关的程序性细胞死亡基因在慢阻肺中的鉴定

靖志涛　周 广　谢文丽　邱诗林 / 116

重复经颅磁刺激治疗偏头痛疗效观察

张明之　陈 莉　邢晓娜 / 124

磁引导纳米颗粒在结直肠癌中增强积累的研究

卢国芝　刘坤　曹俪馨　常宗钰 / 127

早期清除血性脑脊液在重型脑外伤治疗中的应用效果

李建飞 / 130

利奈唑胺非敏感肠球菌的临床特征及耐药机制分析

杨燕文　吴梦莹 / 133

翻转课堂结合线上案例教学在手术室无菌技术系列操作课程的应用研究

施莉莉　李琼　农秀丽　黄秋云
广西医科大学第二附属医院　广西南宁　530007

摘　要：目的：分析翻转课堂结合线上案例教学在手术室无菌技术系列操作课程的应用研究。方法：选择 2022 年 1 月 −2023 年 12 月期间在我院进行手术室无菌技术系列操作课程学习的 100 例实习生为研究对象，将其按随机分组方法分为对照组（50 例，采取常规手术室教学方法）和观察组（50 例，采取翻转课堂结合线上案例教学方法），对两组的教学效果，如实习生出科理论成绩和操作考核成绩、实习生对教学的满意度、实习生自主学习能力及实习生创造性思维评分进行分析和评估。结果：两组在教学后均取得一定效果，观察组的出科理论成绩和操作考核成绩高于对照组（P ＜ 0.05）。观察组的实习生对教学满意度高于对照组（P ＜ 0.05）。观察组实习生的自主学习能力评分高于对照组（P ＜ 0.05）。观察组实习生的创造性思维评分高于对照组（P ＜ 0.05）。差异均有统计学意义。结论：在实习生的手术室无菌技术系列操作课程教学中实施翻转课堂结合线上案例教学取得明显的效果，可显著提高实习生对教学的满意度和考核成绩，有效激发实习生的学习积极性和自主性，提高实习生创造性思维能力。在实际应用中有较高价值。

关键字：翻转课堂；线上案例教学；手术室；无菌技术系列操作

无菌技术是手术室护理中不可或缺的一部分，直接关系到患者的生命安全和手术质量。传统的教学模式往往以教师线下现场教学加实习生练习为主，但这种方式存在实习生被动接受知识、学习效率不高等问题。翻转课堂作为一种新型的教学模式，通过颠倒传统的教学方式，让实习生在课前自主学习，课堂上进行知识的消化和探究，从而提高学习效果。本研究将翻转课堂与线上案例教学相结合，探讨其在手术室无菌技术系列操作课程中的应用效果。具体报道如下：

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2022 年 1 月 –2023 年 12 月期间在我院进行手术室无菌技术系列操作课程学习的 100 例实习生为研究对象。将其按随机分组，分为对照组（50 例，男 4 例，女 46 例，平均年龄 20.85 ± 1.45 岁）和观察组（50 例，男 5 例，女 45 例，平均年龄 20.98 ± 1.36 岁）。对两组实习生一般资料分析后显示，其差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。所有参与本研究的实习生均明确知情分组情况。

1.2 方法

实习生在进行手术室无菌技术系列操作课程学习期间，对照组采取常规手术室教学方法，包括教师线下现场教学、实习生练习等 [1]。观察组采取翻转课堂结合线上案例教学方法，具体方法如下：

1.2.1 翻转课堂结合线上案例教学方法

1.2.1.1. 课前准备

（1）制作教学视频：教师根据教学目标和教学内容，制作涵盖基础知识和核心概念的教学视频。视频内容应简洁明了，便于学生自主学习。例如，可以设计 10–15 分钟的短视频，针对手术室无菌技术的每个关键步骤进行详细讲解和演示 [2]。

（2）发布学习材料：将教学视频、PPT、电子教材等学习材料上传至在线学习平台（如学校自建平台、慕课平台等），供学生课前下载或在线观看。

（3）设置学习任务：明确学生课前需要完成的学习任务和思考问题，引导学生主动学习和思考。

1.2.1.2. 自主学习

（1）观看教学视频：学生在课前通过观看教学视频，自主学习基础知识和核心概念。他们可以根据自己的学习进度和理解能力，自由控制观看节奏，反复观看难点部分。

（2）完成学习任务：学生根据教师设置的学习任务，自主完成相关习题或案例分析，加深对知识的理解和应用。

1.2.1.3. 线上案例教学模式

（1）案例准备：教师根据教学内容和教学目标，选择具有代表性的手术室无菌技术案例。案例应包含实际操作场景、问题挑战和解决方案等元素。

（2）案例呈现：通过视频、图片、文字等多种形式呈现案例内容，使学生能够全面了解案例背景和问题 [3]。

1.2.1.4. 案例分析

（1）分组讨论：将学生分为若干小组，每组分配一个或多个案例进行分析。小组成员之间分工合作，共同探讨案例中的问题和解决方案。

（2）教师引导：教师在学生讨论过程中进行适时引导，鼓励学生提出不同的观点和解决方案，培养他们的批判性思维和创新能力 [4]。

1.2.1.5. 成果展示与反馈

（1）成果展示：各小组将案例分析成果进行展示，可以通过 PPT、视频、报告等形式进行。展示内容应包括案例背景、问题分析、解决方案和反思总结等部分。

（2）教师点评：教师对各小组的展示成果进行点评，肯定优点并指出不足之处。同时，鼓励其他同学进行互评和提问，促进班级内的学术交流 [5]。

1.3 观察指标

本研究对两组实习生出科理论成绩和操作考核成绩、实习生对教学的满意度、实习生自主学习能力及实习生创造性思维评分进行分析和评估。其中理论成绩和操作考核成绩的分值范围均为 0–100 分，及格分分别为 80 分和 90 分；采用自主学习能力评估量表对实习生自主学习能力进行评估，分值范围为 35–150 分，得分越高代表实习生自主学习能力越强；采用创新思维倾向测试问卷对实习生创造性思维进行评估，分值范围为 50–150 分，得分越高代表创新思维倾向越显著。

1.4 统计学分析

此次研究中的所有数据全部采用 SPSS20.0 统计学软件进行处理。连续性计量资料，须先做正态性检验，若符合正态分布，用均数 ± 标准差表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料用例数和百分数表示，组间比较采用两独立样本的 x2 检验，$P < 0.05$ 表示数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 教学满意度比对

观察组实习生对教学满意度评分结果为，满意 22 例（44%），基本满意 26 例（52%），不满意 2 例（4%），教学满意度是 96%; 对照组实习生对教学满意度评分结果为，满意 18 例（36%），基本满意 24 例（48%），不满意 8 例（16%），教学满意度是 84%；x2 =4.000，P=0.046，两组评分比对有明显差异（$P < 0.05$），有统计学意义。

2.2 自主学习能力评分比对

观察组实习生自主学习能力评分为（141.56 ± 6.33）分；对照组实习生自主学习能力评分为（124.98 ± 7.34）分；t=12.096，P=0.001。观察组实习生的自主学习能力评分显著高于对照组，两组评分比对有明显差异（$P < 0.05$），有统计学意义。

2.3 出科理论成绩及操作考核成绩比对

观察组实习生的理论成绩为（87.84 ± 4.12）分，操作成绩为（93.79 ± 2.13）分；对照组实习生的理论成绩为（84.68 ± 4.25）分，操作成绩为（90.26 ± 2.27）分 t=3.775，P=0.001，t=8.019，P=0.001。观察组实习生的出科理论成绩及操作考核成绩均高于对照组，两组评分比对有明显差异（$P < 0.05$），有统计学意义。

2.4 创造性思维评分比对

观察组实习生的创造性思维评分为（105.40 ± 10.15）分；对照组实习生的创造性思维评分为（98.91 ± 6.98）分；t=3.725，P=0.001。观察组实习生在创造性思维上的得分显著高于对照组。两组评分比对有明显差异（$P < 0.05$），有统计学意义。

3 讨论

无菌操作技术被视为手术室护理人员必备且至关重要的基础技能 [6]，同时也是护理专业实习生在手术室实践阶段必须掌握的核心知识。然而，据相关研究显示，手术室实习生对无菌知识的整体掌握程度仅达到 87.6%，反映出培训成效有待进一步提升。

目前在手术室无菌技术系列操作课程教学中，通常采

用的是常规手术室教学方法，该方往往以教师线下现场教学加实习生练习为主。常规教学模式往往侧重于实习生对知识的机械记忆和重复，缺乏对知识深入理解和应用的培养。这种教学方式容易导致实习生“死记硬背”，难以将所学知识灵活应用于实际情境中。其次，常规教学模式通常采用统一的教学内容和教学方式，忽视了实习生的个体差异和学习需求 [7]。不同实习生的学习能力、兴趣爱好和学习风格各不相同，但传统教学模式往往无法兼顾这些差异。常规教学模式主要依赖于教科书、黑板等传统教学资源，对现代信息技术的应用较少。这限制了教学资源的多样性和丰富性，难以满足实习生多样化的学习需求。此外，常规教学模式中，理论与实践之间往往存在一定的脱节。实习生虽然在课堂上学习了理论知识，但在实际操作中可能难以灵活运用。因此，采取常规手术室教学方法难以取得很好的效果 [8]。

对这一特点而言，翻转课堂结合线上案例教学得到大量关注。首先，翻转课堂结合线上案例教学能够根据学生的不同学习能力和学习风格进行个性化的教学安排，使每个学生都能够在自己的节奏和方式下学习知识。其次，通过预习和课堂讨论相结合的方式，翻转课堂教学可以更好地利用课堂时间，让学生在课堂上进行互动和实践，提高学习效果。此外，翻转课堂教学模式通过视频、游戏等形式的预习，可以激发学生的学习兴趣，提高学习积极性。最后，翻转课堂教学模式要求学生在课前自主学习知识，培养了他们的自主学习能力和自我管理能力，有利于长期发展 [9]。本研究结果表明，观察组的出科理论成绩和操作考核成绩高于对照组（$P < 0.05$）。观察组的实习生对教学满意度高于对照组（$P < 0.05$）。观察组实习生的自主学习能力评分高于对照组（$P < 0.05$）。观察组实习生的创造性思维评分高于对照组（$P < 0.05$）。在李悦 , 刘怡琳 , 杨小蕾 , 等研究中，观察组实习生对教学的满意度高于对照组，实习生的理论成绩及操作成绩均高于对照组，其结果和本研究结论类似。

综上所述，翻转课堂结合线上案例教学在手术室无菌技术系列操作课程中的应用效果显著。该教学模式能够激发实习生的创造性思维，提高实习生的自主学习能力、护理技能操作和理论成绩，并增强实习生对教学方法的满意度。因此，建议在手术室教学中推广翻转课堂结合线上案例教学的模式，以提高教学质量和效果。

参考文献：

[1] 郑娟 , 陈秋旸 . 多模式教学在手术室实习生无菌操作带教中的应用效果 [J]. 福建医药杂志 ,2019,41(05):151-153.

[2] 张丽 , 薛桃 , 李韶玲 , 等 . 基于柯氏模型的实习护生无菌操作技术培训方案的应用效果 [J]. 临床医药文献电子杂志 ,2020,7(38):182-183.

[3] 张晓梅 . 情景模拟教学法在手术室教学中应用及其效果研究 [J]. 临床护理杂志 ,2021,20(05):53-55.

[4] 施莉莉 , 郑丽萍 , 韦秋英 , 等 . 基于微课的翻转课堂教学模式在无菌技术操作课程的应用 [J]. 实用临床护理学电子杂志 ,2019,4(44):185+187.

[5] 秦利平 .BOPPPS 教学模型在低年资护士手术室无菌技术培训中的应用 [J]. 山西卫生健康职业学院学报 ,2024,34(03):178-180.

[6] 辛欣 , 于文君 , 万美萍 , 等 . 虚拟现实技术在高校实习护生手术室教学中的应用效果评价 [J]. 护士进修杂志 ,2022,37(23):2133-2137.

[7] 安晓燕 , 李雪云 , 吕晓凡 , 等 . 反例视频结合情境模拟在手术室无菌操作临床教学中的应用 [J]. 中华护理教育 ,2023,20(10):1163-1168.

[8] 秦德华 , 马淑雅 , 李晓 , 等 . 创客教育在本科护生手术室无菌技术教学中的应用 [J]. 护理学杂志 ,2023,38(12):80-82.

[9] 李悦 , 刘怡琳 , 杨小蕾 , 等 . 漫画视频教学在手术室护理实习生无菌技术培训中的应用 [J]. 解放军护理杂志 ,2022,39(03):85-88.

课题号：广西医科大学教师教学能力发展项目：翻转课堂结合线上案例教学在手术室无菌技术系列操作课程的应用 2020JFA15

作者：施莉莉 李琼 农秀丽 黄秋云

风险管控模式在脑血管急危重症患者急诊护理中的应用效果

焦利军

曹县县立医院　山东菏泽　274400

摘　要：目的：分析讨论风险管控模式在脑血管急危重症患者急诊护理中的应用效果。方法：选择我院 2022.01-2023.12 所接收的 56 例脑血管急危重症患者为研究对象，平均分为观察组（风险管控模式）与对照组（常规急诊护理），比较两组的护理质量以及干预前后的神经功能与生活质量。结果：观察组护理质量 [穿刺成功（7.34±1.03）分，穿刺效率（8.31±1.21）分，输液舒适度（8.79±1.07）分，护理态度（7.76±1.04）分] 高于对照组（P<0.05）；干预前：均无差异（p>0.05）；干预后：观察组 NIHSS 评分（19.59±2.14、13.16±1.73、8.38±1.05、3.28±0.76）低于对照组（P<0.05）；观察组生活质量 [躯体功能（78.32±7.23）分，角色功能（76.31±8.15）分，情绪功能（79.85±6.43）分，认知功能（82.82±9.58）分，社会功能（81.56±8.37）分] 高于对照组，（P<0.05）。结论：风险管控模式在脑血管急危重症患者急诊护理中效果明显，值得广泛推广与应用。

关键词：风险管控；脑血管；急危重症；急诊护理；应用效果

脑血管急危重症是大脑血管破裂造成血液流出的疾病，体重增加，酗酒，吸烟和服用可卡因等都是该病生活危险因素，脑血管急危重症常常突然发病，症状在数分钟或数小时内迅速进展 [1]。不同急危重症的症状取决于所涉及的血管，累及的血管不同，所表现出来的症状也不尽相同。快速识别和治疗症状可以在短期内降低脑出血残疾和死亡率。当患者的脑组织受损时，可能会导致呼吸窘迫，伴有吞咽障碍，导致呕吐和相关的呼吸道分泌物，很容易导致严重的呼吸窘迫和肺部通气显著减少 [2]。脑血管急危重症部分患者可能出现血管畸形或颅内动脉瘤，包括引发烟雾病，这种类型的脑血管急危重症非常严重，因为是大脑内部实质出血，通常会导致神经系统紊乱或后果，以及大规模的脑出血时更会导致脑损伤并威胁患者的生命。优化脑血管急危重症患者的急救方案对于提高他们的生活水平和减少疾病问题的影响很重要，也对患者的生命安全和健康十分关键。本文即为了分析讨论风险管控模式在脑血管急危重症患者急诊护理中的应用效果，具体报告如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

研究以医院 2022.01-2023.12 所接收的 56 例脑血管急危重症患者为研究对象，平均分为观察组（男 16 例，女 12 例，年龄 45~75 岁，平均（63.20±4.31）岁）与对照组（男 18 例，女 10 例，年龄 45~75 岁，平均（58.00±5.34）岁），一般资料无统计学意义（p>0.05）。

1.2 方法

对照组实施常规急诊护理，观察组实施风险管控模式。

1.2.1 对照组

对照组为常规急诊护理：在接到患者的急诊后，护理人员立即采取一定的急救措施稳定患者的生命体征，并将患者送至急诊室，之后按照医生的意见准备急救所需的器械和药物，配合医生完成抢救，在抢救完成后记录好患者的详细数据。

1.2.2 观察组

观察组为风险管控模式：①成立应急小组，明确护理流程和护理工作，建立全程绿色通道护理体系。在整个过程中创建一个专门的绿色线路，护理团队中每个人都进行责任部分分配，以确定人员责任。②制定急救路径图，当接到紧急电话时，护士根据指示制定急救路径图，包括患者的症状情况、转运、分诊以及后续系列急救过程。安排救护车将患者第一时间送往医院，在达到现场期间与家人保持电话联系，根据沟通描述评估患者的情况，并带领家人进行简单的护理。在转运到去医院的途中，有必要进行连续的病情监测和输液治疗，以确保患者的控制和呼吸道平稳。③急救物品准备，根据需要配备相关的仪器设备、药品等，如呼吸机、氧气袋或氧气瓶、气管插管用物、心电监护仪、便携式吸痰机、抢救药品，保证一路以上的静脉通路畅通。④开通绿色应急

通道，提供各项检查优先服务，并在检查过程中做到边检边诊方法，为患者入院登记等程序提供简化便利。根据患者病情可能产生的最大风险进行预测，观察患者运输过程中的主要临床问题，准备适当的使用设备，并开展有效的应对措施。对患者的病情、生命体征、意识状态等进行全面评估。⑤动态评估，危重患者病情变化迅速，具有一定的不确定性和意外性。动态管理通过整个流程进行，而流程管理正在形成从“面向结果”到“面向过程”的转变。由于转运途中资源的短缺和环境的突然变化，危重病背景下的紧急情况在运输过程中往往面临意想不到的病情变化和高运输风险。因此，医院运输中的转运人必须对多方面进行动态评估，以尽可能降低运输风险。例如，在运输前评估患者的状况，特别是在配置运输设备后；确保在运输过程中持续监测患者体征，转运完成后再次回顾转运效果。⑥充分准备，包括转运参与人员、转运设备、患者和院内接收科室的多面准备。转运参与人员需要根据人员配置标准选择合适的医务人员对运输进行分类，做好派岗工作，说明责任，并根据紧急情况的特点，由转运组护士领导，负责协调和控制转运过程。转运装置的准备中，根据标准设备要求，对配备设备、器材和药品的设备进行分类和携带，还要对转运设备进行运行，避免途中机器罢工。对患者的生命体征、意识、呼吸循环等全面检查。⑦导管护理， 在转运之前 10 分钟告知科室所需的特殊准备，如呼吸机、监护器、吸痰器等，确保提前准备充分。检查导管是否通顺紧密，做好保护措施，防止管道变形和渗透，清洁尿袋，检查运输过程中使用的各种设备的电池，以确保有足够的电量储存。⑧急救后护理，在急诊科为入院患者提供急救服务且多次测试表明患者的病情稳定后，可以将患者转移到适合住院监测和护理的病房内，在医务人员的职责范围内，向值班医务人员提供有关急救和疾病进展的详细措施。

1.3 观察指标

①护理质量：4 个条目，各 0–10 分，分数与治疗呈正比。②神经功能：神经功能缺损评分量表（NIHSS）评判，分数与状态呈反比。③生活质量：评分为 5 个条目，分值 0–100 分，分数与状态呈正比。

1.4 统计学方法

将数据纳入 SPSS20.0 软件中分析，计量资料比较采用 t 检验，并以（$\bar{x} \pm s$）表示，率计数资料采用 $\chi 2$ 检验，并以率（%）表示，（P<0.05）为差异显著，有统计学意义。

2. 结果

2.1 护理质量

观察组：穿刺成功评估分数（7.34 ± 1.03）分，穿刺效率评估分数（8.31 ± 1.21）分，输液舒适度评估分数（8.79 ± 1.07）分，护理态度评估分数（7.76 ± 1.04）分；对照组穿刺成功评估分数（5.12 ± 0.76）分，穿刺效率评估分数（5.12 ± 0.67）分，输液舒适度评估分数（6.03 ± 0.95）分，护理态度评估分数（5.37 ± 0.56）分，观察组护理质量高于对照组（P<0.05）。

2.2 神经功能

观察组：干预前评估分数（26.38 ± 2.75）分，干预后 7d 评估分数（19.59 ± 2.14）分，干预后 14d 评估分数（13.16 ± 1.73）分，干预后 21 评估分数（8.38 ± 1.05）分，干预后 28d 评估分数（3.28 ± 0.76）分；对照组：干预前评估分数（26.71 ± 2.46）分，干预后 7d 评估分数（21.51 ± 2.23）分，干预后 14d 评估分数（18.67 ± 1.28）分，干预后 21 评估分数（15.35 ± 1.13）分，干预后 28d 评估分数（7.52 ± 0.74）分。干预前均无差异（p>0.05），干预后观察组 NIHSS 评分低于对照组（P<0.05）。

2.3 生活质量

观察组：躯体功能（78.32 ± 7.23）分，角色功能（76.31 ± 8.15）分，情绪功能（79.85 ± 6.43）分，认知功能（82.82 ± 9.58）分，社会功能（81.56 ± 8.37）分；对照组：躯体功能（59.37 ± 8.67）分，角色功能（63.45 ± 7.19）分，情绪功能（59.31 ± 5.58）分，认知功能（31.53 ± 6.29）分，社会功能（68.31 ± 6.98）分，观察组生活质量高于对照组，（P<0.05）。

3. 讨论

脑血管急危重症主要发生在中老年组、肥胖和糖尿病群体中，患者通常没有前驱症状，少数患者可能出现头晕、头痛和四肢无力。疾病开始后，症状在几分钟内达到峰值，属于高风险人群 [3]。中国脑血管发病率逐年上升，从 1993 年的 0.40% 上升到 2013 年的 1.23%，平均年龄也开始下降 [4]。常规的急救模式通常根据流程进行急救工作，通常是由于急救时间不足，错过了最佳护理时间，导致患者病情更加严重，或者因为抢救不及时而死亡。

风险管控模式下，医务人员在运返途中通过电话与院内进行合作，报告患者的疾病基本信息，院内可提前准备所

需的药品和设备[5-6]。对于并发症、导管脱落分离、感染等方面作出反应，正确维护和控制导管安全，增加检查频率，可以减少事故发生的几率[7-8]。护理人员在置管过程中还需要严格了解适应证和禁忌症，严格规范无菌工作，正确有效地管理和护理，加强心理教育和护理责任心[9-10]。抵达医院后，根据所有优先原则使用绿色通道，以缩短等待时间，有效提高救援效率。根据研究结果可见，观察组护理质量高于对照组（P<0.05）；干预前：均无差异（p>0.05）；干预后：观察组 NIHSS 评分低于对照组（P<0.05）；观察组生活质量高于对照组，（P<0.05）。说明风险管控模式实施效果明显，具有重要的临床应用价值。

综上所述，风险管控模式的使用对脑血管急危重症有显著影响，可以有效改善护理质量等临床参考指标，有重要应用价值。

参考文献：

[1] 陈卫红 , 龙玉玲 , 戴莉 . 风险管理在脑血管危重急诊患者护理中的应用 [J]. 中国卫生产业 ,2020,17(12):102-103106.

[2] 董夕茹 . 无缝隙护理管理对急诊科急危重症病人转运满意度影响分析 [J]. 中国科技期刊数据库 医药 ,2021(12):337-338.

[3] 梁耿纯 . 院前急救急诊护理风险因素及防范研究进展 [J]. 中国科技期刊数据库 医药 ,2023(5):76-79.

[4] 黄春梅 . 急诊危重患者转运中护理风险管理应用效果和意外事件发生率分析 [J]. 中文科技期刊数据库（文摘版）医药卫生 ,2021(6):158-158163.

[5] 彭玉霞 , 方慧冰 , 赵健敏 . 风险管控策略在急性胸痛患者院前急救护理应用效果 [J]. 湖北科技学院学报（医学版）,2020,34(6):516-519.

[6] 苏爱芬 , 乔艳丽 . 风险管理联合急诊护理在心脏骤停患者中的应用效果及对生活质量的影响 [J]. 临床研究 ,2024,32(01):176-179.

[7] 敖凤林 , 陈顺琼 . 风险管理标准在急诊护理管理中的应用效果观察 [J]. 智慧健康 ,2023,9(04):277-280.

[8] 朱博 . 急诊护理风险管理在急性胸痛患者抢救中的应用效果 [J]. 医学信息 ,2022,35(18):180-182.

[9] 赵晶晶 . 血糖风险预警分级管理对老年高血压患者血液流变学指标及不良心脑血管事件的影响研究 [J]. 数理医药学杂志 ,2021,34(12):1864-1866.

[10] 田玉霞 . 全面护理风险管理在心血管内科护理管理中的应用效果 [J]. 中国卫生产业 ,2020,17(18):101-103.

呼吸康复中岩盐气溶胶疗法应用的研究进展

谷　静

湖南省人民医院　湖南长沙　410000

摘　要：气道分泌物清除是呼吸康复中的关键环节，如何高效地清除气道深层分泌物，最大限度地减轻病人不适是目前气道清理中最常见方法，主要有雾化吸痰、体位引流、振动式排痰器和经气道抽吸等，但这些方法对深层细支气管内的分泌物作用不大，且给病人造成极大痛苦。岩盐气溶胶治疗是利用研磨原理生成岩盐气溶胶，吸入之后能有效地帮助深层痰液排出，没有任何不适的感觉，是一种安全、简便、易于操作、易于推广的方法。

关键词：呼吸康复；岩盐气溶胶疗法；应用管理

1.　岩盐气溶胶疗法的作用机制

盐气溶胶疗法又称为“盐疗”，盐气溶胶疗法源自于古老的洞穴居留疗法，该疗法起初在被遗弃的盐矿中实践。其核心理念在于，通过人工手段模拟并创造出与天然地下盐矿洞穴内极为相似的微环境参数，进而实现治疗目的。使用岩盐气溶胶治疗仪研磨生成粒径在 1–5 微米的岩盐气溶胶微粒，可以很容易进入最小细支气管及肺泡，通过研磨使岩盐气溶胶表面产生了高能量的负电荷；而支气管粘膜表面的上皮纤毛则是带正电荷，两者相互作用，可以促进上皮纤毛的摆动。溶解于粘液中的岩盐气溶胶微粒可以提高粘液的渗透压，使更多的水分能够透过粘液屏障，将分泌物稀释，并能随咳嗽从气道深部排出，还能缓解由于炎症引起的气道粘膜充血水肿。同时，高渗透性岩盐气溶胶所营造的高渗透压环境，可破坏细菌细胞壁，导致病原菌体蛋白大量失水、凋亡，既能杀死病原菌，又能抑制细菌生长，使残留的病原菌在高渗条件下丧失致病性，并可通过调节体内炎性相关因子如组胺、白介素、肿瘤坏死因素等，发挥抗炎、调节体内稳态的作用。此外，在大气中挥发的气溶胶还能将灰尘、细菌和其他有害物质吸附并聚集并沉降，同时其高渗透效应也会导致细菌脱水而死，从而创建低菌、低变应原环境。

2.　岩盐气溶胶疗法法的临床意义

肺康复目前在慢性呼吸系统疾病的非药物治疗疗效目前都已基本明确，其关注度也越来越高。肺康复最早应用于慢阻肺患者，随着其应用范围及疾病谱的变化，国内也进行了重新定义，国内一概称呼为“呼吸康复”。虽呼吸康复的疗效意义 已经明确，但其实施率并不高，就算是针对符合康复要求的慢阻肺患者，其也只有不到 5% 的患者接受了呼吸康复治疗 [1][2]。患者因各种各样的原因导致其积极性、参与性较低，退出率较高增加呼吸康复治疗的可用性是目前一个关键的优先事项。

目前也诞生出了一些新兴肺康复的发展，比如穿戴式设备，远程监测设备等 [3]。也有一些新的治疗技术的应用，比如经皮穴位电刺激等不需要患者太多配合和费力的比较容易坚持的治疗方法 [4]。岩盐气溶胶疗法（Rock salt aerosol therapy），最早起源于欧洲，是在一个相对密闭的治疗室内，通过岩盐气溶胶治疗仪生成岩盐气溶胶弥散在空气中，用于呼吸疾病的治疗，但是由于场地限制，始终无法在国内得到大规模开展。在 2020 年，国内春帆生物自主研发上市了首个便携式岩盐气溶胶治疗仪，其操作简单，且设备小巧，方便携带和移动，并且现已有研究证实其对呼吸道系统疾病可产生一些积极作用，比如减轻咳嗽、咳痰症状或气道炎症反应，提高呼吸道清洁能力及改善免疫功能等，从而改善其相关症状，提高其生活质量。是值得推广的一种较为安全且简单易行的非药物治疗手段 [5]。

3. 岩盐气溶胶疗法法在呼吸康复中的应用

3.1 慢性阻塞性肺疾病（COPD）

COPD 的核心特征在于其持续性的气流阻塞状况，并伴有由此引发的多种呼吸系统临床表现，这些表现共同构成了该疾病的独特病理生理特征。COPD 是全球最常见的慢性病，临床实践中，发现呼吸康复计划（如：耐力训练，力量训练，呼吸肌肉训练）对 COPD 的疗效已有较多研究，但仍存在诸多不足，导致其疗效与预期不符。另外，COPD 病人在气道

分泌物清除时，会对气道粘膜产生损害，目前尚无较好的实验依据，尤其是采用特定的咳嗽手法和体位引流方式，并不能有效地去除气道内的分泌物。

岩盐气溶胶治疗在这一领域具有明显的优越性，其作用机制与前面已有讨论。2016 年，有 73 名 45–64 岁慢性阻塞性肺病（COPD）轻、中、重度 COPD 病人，被随机分为对照组，在对照组基础上加入盐气溶胶治疗，经临床症状及呼吸功能检测结果，观察组轻、中度 COPD 总有效率分别为 95%、80%，对于对照组的总有效率 40%、30% 有明显提升。另外，它还有助于病人心理康复。2020 年一项 RCT 临床研究显示，岩盐气溶胶治疗联合乙酰半胱氨酸加上粘液溶解剂氨溴索可有效清除呼吸道分泌物，观察组 1s 用力呼气流量提高 8.3%，并减轻了反应性焦虑及植物神经损害，但与单纯应用基础疗法相比，有统计学意义 [6]。一项 2021 年的前瞻性队列研究表明，慢性阻塞性肺疾病稳定期病人出现焦虑和抑郁症状的可能性更大。结论：岩盐气溶胶治疗的效果，除明显改善病人的症状外，还与岩盐气溶胶治疗自身有关。与现有多种运动训练方法相比，岩盐气溶胶疗法具有操作简单、依从性高等优点，能够减轻病人对康复锻炼自身的抗拒与畏惧，减轻其自身焦虑 [7]。

3.2 尘肺病

尘肺病是煤炭、有色金属，机械等职业活动中生成的致病性粉尘被长期吸入肺内潴留，是一种以肺组织弥漫性纤维化为特征的一种职业性肺部疾病，是由灰尘进入肺引起的，是一种无法治愈的、不可逆的疾病，严重影响了患者的生活质量。

国内等人采用纯随机对照研究，发现岩盐气溶胶疗法与传统疗法相结合，而对照组只进行常规治疗，观察组的总有效率为 96%，比对照组的 71% 要高，而且各个期尘肺的效果都好于对照组，其中 I 期尘肺的有效率 98.1% 高于对照组 73.5%，Ⅱ期和Ⅲ期尘肺观察组有效率 100% 高于对照组 58.3%，且在治疗过程中未见长期不良反应，咽干、眼睛干痒等短期不良反应经对症治疗后消除 [8]。课题组于 2020 年开展了一项多中心 RCT 临床研究，以河南、湖南 6 个职业医院 452 名尘肺病人为研究对象，将其随机分为两组，分别用药前及治疗后 2、4 周，观察两组在治疗前后的临床症状、肺功能、生存质量以及毒副作用，两组治疗效果、每秒用力呼气量、用力肺活量、峰值呼气流量等肺功能方面的改善，生存质量也较对照组好，有统计学意义。以上研究表明，岩盐气溶胶疗法尘肺是一种有效的辅助治疗方法，而且是一种安全、有效的治疗方法，具有一定的临床价值 [9]。

3.3 支气管哮喘

支气管哮喘作为一种慢性的气道炎症性疾病，其核心特征在于气道内持续的慢性炎性反应。该疾病在临床上的表现以喘息、气急、胸闷乃至咳嗽等症状的反复发作为主，且这些症状尤为倾向于在夜间至清晨时段发作或呈现加剧趋势。与 COPD 相比，支气管哮喘患者具有较早的发病年龄，无长期暴露于有害颗粒物或气体的历史，其发病机制与 I 型过敏反应、气道慢性炎症密切相关。国外学者等人对呼吸康复和气道阻塞性呼吸系统疾病开展了系统性回顾，结果显示，相对于 COPD，以运动训练为主导的康复计划，其疗效尚不清楚；运动耐力、生活质量等方面也无明确的高质量证据；而在运动后，通气功能指标如用力呼气量、用力肺活量、呼气气血流量峰值等无显著变化。

2017 年，国外学者开展了一项无抗生素治疗的轻型哮喘患儿的临床研究，结果显示：治疗组患者 IgM 含量升高，IgE 水平下降，相关炎性因子素组胺、白介素等也下降，肺通气功能指标得到了明显改善，具有较好的临床应用价值 [10]。结合国内外相关研究成果，认为岩盐气溶胶治疗支气管哮喘通过优化支气管内物质的流动性特征，可以增强粘液纤毛系统的清除效能，进而减轻气道内部的炎症反应，具有良好的临床疗效。

3.4 过敏性鼻炎和血管舒缩性鼻炎

过敏性鼻炎亦称变应性鼻炎，是一种慢性鼻黏膜炎症，其特点在于易感人群在接触过敏原后，经由免疫球蛋白 E 的介导作用，引发免疫活性细胞及细胞因子的广泛参与，导致以阵发性喷嚏、流涕及鼻塞为主要临床表现的病理过程。而血管舒缩性鼻炎亦称血管运动性鼻炎，则是一种由非特异性刺激触发的鼻黏膜神经源性炎症，其主导机制侧重于神经递质的介导。普遍认为血管舒缩性鼻炎的根源在于自主神经系统功能的失调，特别是副交感神经系统反应性的异常增强。体育锻炼是一种常用的呼吸康复方法，已用于各种呼吸道疾病的治疗，对改善呼吸功能具有重要意义。本项目拟采用随机对照研究方法，以 18–55 岁的变应性鼻炎病人为研究对象，通过 4 次 3–5 小时的步行行程，在 411 米的海拔 11 公里，在 3 个不同的区域进行全天 42 公里的全天滑雪。

而对照组不作任何干预。在 75 名患者中，因中途受伤而退出，最后的实验组有 18 名，对照组有 22 名，我们的研究表明，10 天的冬季锻炼对变应性鼻炎患者的呼吸康复具有明显的促进作用，实验组患者的呼气一氧化氮明显降低，而辅助指标如鼻腔灌洗液的嗜酸性细胞计数、肺活量测定、液纤毛清除时间、健康状况、过敏症状的逆向仿真评分等都得到了一定的改善[11]。然而，由于该研究采用的训练强度较低，无法实施；同时，实验中训练项目所需的环境条件很难满足，实验中出现了多人中途退出的现象。对于过敏性鼻炎所引起的过敏症状，岩盐气溶胶疗法也具有显著的效果。同时，它也是一种非药物疗法，它可以减轻病人的精神压力，降低病人的副作用。与剧烈的锻炼相比，岩盐气溶胶疗法是一种更易于持久治疗方法，可以更好地实现变应性鼻炎病人的呼吸康复[12]。

与变应性鼻炎相比，血管舒缩性鼻炎的诊断难度更大，主要是由于植物神经功能障碍所致。外科手术是其主要的治疗手段，但术后易复发。我们前期研究发现，岩盐气溶胶疗法对血管舒缩性鼻炎术后呼吸康复具有重要作用。研究发现，岩盐气溶胶吸入鼻道，清除呼吸道分泌物，并有抗炎作用，促进鼻道开放，降低下鼻甲肿胀，恢复纤毛转运，降低药物依赖引起的复发，促进鼻粘膜功能的早期恢复。岩盐气溶胶疗法在治疗变应性鼻炎和血管舒张性鼻炎术后康复中具有重要的临床意义。

4. 结束语

岩盐气溶胶疗法是一种新治疗方法，对改善慢性呼吸道疾病病人的生活质量具有重要意义，传统的岩盐气溶胶治疗仪，体积大，需要建立一个专门的岩盐气溶胶治疗室，但是国内春帆生物自主研发的便携式岩盐气溶胶治疗仪，因其小巧便捷，极大的推动了岩盐气溶胶治疗法的普及。目前国内外尚缺乏针对岩盐气溶胶疗法与呼吸康复方面的原创性研究，因此，尚不能以循证为基础来指导临床。鉴于岩盐气溶胶疗法具有免疫调控功能，能否将其用于治疗因机体免疫紊乱引起的疾病尚有待进一步研究。在此基础上，进一步深入系统地开展相关研究，以期为我国居民在日常生活中的健康与亚健康人群提供科学依据。

参考文献：

[1] 谢欲晓 , 卢茜 , 段亚景等 . 肺康复的发展现状与展望 [J]. 华西医学 ,2019,34(05):498–502.

[2] 余露 , 臧巧英 , 梁蕊 , 罗健达 . 慢性阻塞性肺部疾病康复治疗进展 [J]. 中国康复医学杂志 ,2022,37(03):427–431.

[3] 中国医师协会呼吸医师分会 , 中华医学会呼吸病学分会 , 中国康复医学会呼吸康复专业委员会 ,《中华健康管理学杂志》编辑委员会 . 中国慢性呼吸道疾病呼吸康复管理指南 (2021 年)[J]. 中华健康管理学杂志 ,2021,15(06):521–538.

[4] 谷静 , 朱黎明 , 彭艳萍 , 等 . 经皮穴位电刺激联合下肢运动训练在 COPD 患者肺康复中的应用 [J]. 热带医学杂志 ,2023,23(09):1198–1202+1211.

[5] 鄂文娟 , 侯婷婷 , 阿明古丽 . 岩盐气溶胶治疗呼吸道疾病研究进展 [J]. 新疆医学 ,2019,49(07):729–731.

[6] 盛彩玲 , 王苏 . 盐气溶胶疗法在慢性支气管炎呼吸康复中的应用价值研究 [J]. 华夏医学 ,2023,36(06):60–65.

[7] 王洋 , 刘锡诚 , 李京淑等 . 岩盐气溶胶疗法在尘肺病合并慢性阻塞性肺疾病康复治疗中的应用评价 [C]// 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会 . 第十三次全国劳动卫生与职业病学术会议论文汇编 . 黑龙江省第二医院 ;,2014:1.

[8] 张晓梅 , 陈美玲 . 岩盐气溶胶治疗老年尘肺患者疗效分析 [J]. 中华老年病研究电子杂志 ,2021,8(02):26–29.

[9] 刘红梅 , 袁扬 , 段建勇等 . 岩盐气溶胶治疗煤工尘肺病患者血清中 IL–8 及 IFN–γ 变化的探讨 [J]. 工业卫生与职业病 ,2020,46(01):65–66+69.

[10] 孙志谦 , 袁扬 , 段建勇等 . 岩盐气溶胶疗法对尘肺病患者肺功能的影响 [J]. 职业与健康 ,2018,34(23):3190–3194+3202.

[11] 勾晶 , 王一川 , 卢君 . 岩盐气溶胶疗法治疗小儿变应性鼻炎的临床疗效及机制探讨 [J]. 中国现代医生 ,2022,60(10):69–72.

[12] 赵丹 , 侯旭东 , 王琳 . 岩盐气溶胶疗法对儿童轻度间歇性变应性鼻炎鼻部症状及血清指标的作用 [J]. 中国医学创新 ,2021,18(36):149–152.

烧伤整形科实习教学中”TBL+ 雨课堂”与传统教学法的效果对比

刘婧妮
南京医科大学附属淮安第一医院　江苏淮安　223300

摘　要：目的：对比分析“TBL+ 雨课堂”混合式教学法与传统教学方法在烧伤科临床实习教学应用效果。方法：选取我院烧伤科实习的 14 名实习见习医生为参考样本，按照随机方式将其平均分为两组，对照组（7 例，传统教学），观察组（7 例，传统教学联合“TBL+ 雨课堂”混合式教学），对比两组教学效果。结果：教学实施后，与传统教学方式相比，“TBL+ 雨课堂”混合式教学中学习成绩明显更优，实习生对该课堂整体比较满意，但在课堂内容、课堂形式等方面满意度不佳。结论：在烧伤整形科实习教学中应用“TBL+ 雨课堂”混合式教学能够明显提升实习生学习效率，提升成绩，能够充分锻炼学生理论与实际相结合的能力，应用效果较好。

关键词：TBL+ 雨课堂；混合式教学法；烧伤科；临床实习；学习效率

以往，医院实习生教学模式，大多是依据学生学习要求，由带教老师将科室内相关临床治疗流程等进行讲解，属于一种传统的带教模式 [1]。该种教学模式具有一定的局限性，不能够积极带动学生自主学习能力，上课内容不够新颖、生动，导致学生在课堂内不够活跃，甚至不积极参与谈论，导致其出科成绩较低，对教学模式不满意 [2]。当前，随着教学模式的不断创新与互联网的发展，雨课堂也逐渐被越来越多的师生认可。“TBL+ 雨课堂”教学法是将团队教学法与在线教育平台相融合的一种新型教学模式 [3~4]。该教学模式以团队小组形式，以信息基础，为学生提供能够自主学习，提升团队合作意识，提高其自主表达与锻炼思维等能力的课堂。但由于关于烧伤整形科实习教学种关于应用“TBL+ 雨课堂”教学模式的研究不多，所以本文通过对 “TBL+ 雨课堂”混合式教学法与传统教学法教学效果进行进一步探讨，希望能够为烧伤整形科实习教学中提供有价值的数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 8 月 ~2022 年 10 月我院烧伤科 14 名实习见习医生，两组的一般资料差异不明显（P ＞ 0.05）。见表 1。

表 1 一般资料

组别	例数	男性	女性	年龄范围（岁）	平均年龄（岁）
对照组	7	3	4	21~24	23.37 ± 0.04
观察组	7	4	3	22~25	23.43 ± 0.12

1.2 方法

对照组：传统教学方法。实习见习医生每天由带教老师带领查房、写病例、换药、开医嘱原则以及相关方案、注意事项等。

观察组：对照组基础上应用“TBL+ 雨课堂”混合教学方法。如下：

1）课前准备：建立教学小组，成员由科室主任、护士长及带教老师组成。然后结合教学内容进行备课、录制教学视频、制定雨课堂课件，病结合教学内容制定课堂教学案例及考试题目。

2）教课落实。首先，将实习见习医生分成几人学习小组，并选出 1 名实习见习医生做为组长。入科室当日，带教授课教师将准备好预习课件通过互联网发送至雨课堂微信端。其内容有基础知识、教学重点、内容讲解及操作视频等，可提前让实习见习医生进行预习。如遇问题也可通过雨课堂对带教老师进行提问。其次，课程教学结束，带教老师将随堂测试推送至雨课堂 APP 内，通过该测试结果，对实习见习医生学习情况进行简单了解。其次，依据推送烧伤科较常见的

案例，制定一些知识点与问题，组织实习生进行小组讨论，然后将其整理、总结并及时汇报给带教老师；入科室学习五天后，带领实习见习医生进入示教室学习，并由教学小组给予上课。课内，选取临床实际案例，与学习小组进行探讨、学习，最后将临床案例总结进行讲解，带教老师科通过随机问题的方式，提升其知识掌握度，积极鼓励每位实习见习医生积极发言与参与讨论；还可结合临床实际，选取病情较重患者为课题，要求实习见习医生依据所掌握知识为患者制定治疗方案，如手术方式、用药、日常护理及相关注意事项等；带教老师经课后将测试题发送至雨课堂 APP 中；带教老师再下一堂课前将实习见习医生汇报内容进行查阅，并对出现的问题及时与实习生进行讨论、分析，对治疗方案中的不足给予完善、补充。

1.3 观察指标

（1）考试成绩：统一进行科目考试并对两组成绩进行对比。

（2）对课堂满意度：应用自制满意调查问卷。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 处理数据。计量资料以 (ˉx ± s) 表示，采用 t 检验；计数资料以 (%) 表示，采用 X2 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实习见习医生出科考试成绩

两组对比（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 比较两组实习见习医生出科考试成绩 [(ˉx ± s)，分]

组别	例数	考试成绩
观察组	7	82.42 ± 8.57
对照组	7	65.31 ± 11.74
t		4.281
P		< 0.05

2.2 观察观察组实习生“TBL+ 雨课堂”混合式教学满意情况

观察组中有 5 名实习见习医生对该课堂不了解。大部分实习生对课堂氛围满意，且均能够认真听讲，有一部分实习见习医生对课堂时间安排、课堂内容满意一般，后续会结合实习生实际情况进行适当调整，见表 3。

表 3 观察观察组实习见习医生对混合式教学满意程度

条目	完全同意	基本统一	基本不同意	完全不同意
之前了解雨课堂	1	1	0	5
对课堂形式满意	3	2	1	1
课堂内容设计合理	3	2	1	1
满意课堂氛围	4	3	0	0
时间安排设计合理	3	2	2	1
上课听讲认真	4	3	0	0
学习兴趣得到提升	3	2	2	0
学习效率得到提高	4	3	0	0

3 讨论

雨课堂属于一种在线教育平台，是能够将师生充分连接的智能终端 [5]。带教老师科通过微信将课程内容、教学视频、课堂测试等教学资源以 PPT 形式发送至学生，不仅能够促进学生提升自主学习能力，还可在线对学生进行指导，充分了解学生学习情况，促使学生能够积极主动参与课堂讨论，科有效提升学生学习效率与教学质量 [6~7]。TBL 教学，是指将教学与团队相结合的一种教学模式 [8]。以学生为主体，培养其团队意识，通过将带教老师推送的学习资料进行小组学习，完成课堂测试后，还可通过小组对出现问题进行讨论，最后由带教老师与学生共同解决问题。“TBL+ 雨课堂”相结合，带教老师可通过雨课堂随着掌握学生学习情况，培养其独立思考与学习能力同时，还可培养其团队协作精神，在课堂中能够互相学习、互相督促，积极鼓励其在课堂内发言，以锻炼其语言表能力，进而提高其学习兴趣，有助于出科成绩的提升。此外，还教学模式还可对学生推送多样化课堂测试，结合线上、线下，能够使带教老师充分掌握教学效果与学生知识掌握情况，使带教老师整整懂得教学，学生提高学习情趣，提升学习效率 [9]。通过对本研究数据回避分析发现，应用“TBL+ 雨课堂”教学的观察组其出科成绩明显高于传统教学的对照组，同时大多数实习见习医生觉得“TBL+ 雨课堂”教学氛围较好，能够明显提升学生的学习兴趣与效率。但今后教学中仍需在应用 TBL+ 雨课堂”教学中发现不足，并逐渐进行改进、完善，对提升实习见习医生对教学满意及提升教学质量具有重要作用。

综上所述，“TBL+ 雨课堂”混合式教学法应用于烧伤整形科实习教学中，对提升学生学习效率具有促进作用，同时教学效果较好，可普及。

参考文献：

[1] 詹桂兰 , 吴涛 , 叶斌 , 梁杰增 , 钟国剑 . 烧伤整形科实习教学中“TBL+ 雨课堂”与传统教学法的效果对比 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报 ,2021,20(3):104-105110

[2] 程雨虹 , 孟美芬 , 刘文军 , 陈宗华 , 段建兴 , 李武全 . “TBL+ 雨课堂”混合式教学法在烧伤科临床实习教学中的应用研究 [J]. 卫生职业教育 ,2020,38(3):102-103

[3] 沙艳东 , 安群 , 张伯涛 , 于连霞 . “TBL+ 雨课堂”混合式教学法在烧伤科临床实习教学中的应用研究 [J]. 中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生 ,2021(2):0169-0169171

[4] 史斌 , 吴凤东 , 刘渠 , 游波 , 金海龙 . 基于雨课堂的 PBL 教学法在肝脏外科临床教学中的应用 [J]. 教育教学论坛 ,2022(32):141-144

[5] 魏国华 , 王娟 , 沈健 . 传统教学法与 TBL 教学法在麻醉科临床实习带教中的效果比较 [J]. 中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生 ,2023(10):0006-0009

[6] 姚银乐 . 基于雨课堂的 TBL 教学法应用于生理学教学中的效果 [J]. 中国继续医学教育 ,2023,15(4):74-77

[7] 白雪利 , 张曙萱 . 雨课堂平台联合基于问题的教学法在产科临床实习教学中的应用 [J]. 中国当代医药 ,2023,30(30):164-167

[8] 苏国友 . 传统教学法与 TBL 教学法在麻醉科临床实习带教中的效果比较 [J]. 卫生职业教育 ,2017,35(1):93-94

[9] 刘盎 , 罗云 , 张欣 , 田庆秀 , 李云峰 , 曹文祯 . 基于雨课堂的 TBL 教学法在护理本科生急诊临床教学中的应用 [J]. 解放军护理杂志 ,2021,38(1):87-90

一例 PICC 原发性异位合并继发性异位机械通气患者的护理体会

高益行

华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部 湖北 武汉 430000

摘　要：经外周静脉置入中心静脉导管（peripherally inserted central catheter, PICC）是一种通过外周静脉（如贵要静脉、肘正中静脉、头静脉、肱静脉等）置管，使导管尖端位于上腔静脉或下腔静脉的导管。它为长期需要静脉治疗的患者提供了一种安全简便的输液通路，在临床上得到广泛应用，并逐渐成为肿瘤化疗甚至危重病人抢救进行输液治疗的首选途径[1]。上腔静脉的下 1/3 处，靠近上腔静脉与右心房的连接处是 PICC 导管的正确尖端位置。通过 X 线拍片可以确定导管尖端的位置，若不在此位置上，则视为导管异位。PICC 导管异位分为原发性（术中）导管异位和继发性（术后）导管异位两种类型[2]。其中，原发性导管异位发生率约为 12.5%~24.6% 的，置管过程中最常见的并发症之一，通常是由于 PICC 穿刺置管过程中出现导管位置异常，使得导管尖端未能到达最佳位置[3]。2011 与 2016 版美国输液护士协会（Infusion Nurses Society，INS）指南在输液治疗相关并发症中相继加入了导管继发性异位的内容并强调重要性。PICC 异位的导管会显著增加其他相关并发症的发生率，最终可能导致拔管，增加患者的经济负担，并影响患者的治疗效果。在 2016 版中更是明确强调，护士应具备早期识别与判断 PICC 导管异位的能力，并足够重视继发性导管异位情况，出现时做到谨慎细致化处理。[4]。现将我院一例 PICC 原发性异位合并继发性异位机械通气患者经处理后成功复位的案例报告如下。

关键词：PICC；原发性异位；继发性异位；机械通气

1 病例简介

患者，男性，81 岁，因车祸撞击致伤入院，在外院行相关治疗后于 2023 年 12 月 22 日以多发伤：胸部损伤合并肺部感染，脊柱骨折收入我院创伤外科监护病房。12 月 25 日，根据患者的情况，需要静脉治疗，遵医嘱为患者进行 PICC 置管术。由我院持有 PICC 置管证书的专科护士在超声引导下，按照 PICC 置管操作规程，选择右侧上肢贵要静脉进行穿刺置管。导管置入患者体内长度为 40cm，导管外露部分长度为 5cm，穿刺一次成功，当日进行导管尖端定位，行 X 线胸部正位拍片，胸片结果显示：导管尖端位于右侧颈内静脉，表明发生了 PICC 原发性导管异位。

我们立即申请院内 PICC 专科会诊，并于 12 月 26 日由 PICC 专科护士对导管进行调整。当日复查胸部正位片显示，导管尖端已调整至第 6 后肋，表明复位成功，正常维护使用。12 月 31 日患者复查胸部拍片，发现导管尖端再次移位至右侧颈内静脉，表明出现了继发性导管异位。经过与家属的沟通，取得家属的知情同意，由 PICC 专科护士对导管进行修剪，并再次复查拍片，导管尖端位于第 5 后肋，正常维护使用。

2 PICC 导管原发性异位的护理措施

2.1 预防

2.1.1 穿刺血管的选择

在选择穿刺血管时，应优先考虑肘部的贵要静脉，其次是肘正中静脉和头静脉。贵要静脉因其解剖位置和走行特点，被认为是置管的首选血管。

2.1.2 置管方法

建议在彩色多普勒血流显像技术的引导下进行 PICC 置管术。通过床边超声辅助检查，可以清晰地了解血管的走行、瓣膜情况以及周围的解剖结构，从而选择最合适的穿刺点[5]。在置管过程中，应密切监测颈内静脉是否有强光点出现，以便及时发现并调整导管位置，防止原发性导管异位的发生。

2.1.3 患者的体位

在置管过程中，患者应保持平卧位，穿刺侧上臂外展呈 90°。当导管置入锁骨下静脉中段（一般为 25cm ~ 30cm）时，应指导患者尽量将头颌贴近穿刺侧手臂，下颌尽量靠近肩部，在锁骨下静脉与颈内静脉之间形成夹角，保证导管能够顺利进入上腔静脉[6]。对于无法配合的患者，助手可站在穿刺者对侧近病人头部，沿穿刺侧锁骨上缘走向掌侧切压，以

压闭穿刺侧颈内、外静脉及颈部其他上行静脉[7]，进一步减少导管异位的发生。

2.1.4 操作者

进行 PICC 置管的操作者应经过专门的培训并通过考核，应具备相应的资质[8]。在操作过程中，操作者应充分评估患者的血管情况，做到一患一分析，准确测量置入体内的长度，并在穿刺的过程中根据患者的配合程度选择合适的方法协助患者正确摆放体位。此外，操作者还应在合适的时机下，向患者详细解释 PICC 置管的目的、意义以及在操作过程中体位与配合的重要性。在穿刺过程中，操作者要做到送管缓慢匀速，动作缓慢轻柔，低于患者的血流速度。置管操作结束后，操作者要使患者穿刺部位皮肤保持充分干燥，妥善固定导管，粘贴贴膜，做好后续工作。操作者应该通过不断加强相关知识学习，严格掌握 PICC 置管的适应证和禁忌证，提高理论及操作水平，才能在临床应用上更加熟练。

2.1.5 病人的配合

为患者提供一个温馨、舒适、安静的操作环境，严格执行无菌操作是避免患者因恐惧、焦虑引起血管痉挛增加原发性导管异位的风险的基础。其次，与患者保持良好沟通，并对患者进行详细的健康宣教，晓之以理充分取得患者的信任是获得病人配合的重要途径。对于极度烦躁不配合的患者，可在与医生沟通后，根据患者实际病情，遵医嘱使用镇静药物，以保证患者置管操作的安全。

2.2 护理措施

2.2.1 及时发现导管异位

在 PICC 置管完成后，需要确认导管尖端的位置，进行 X 线拍片检查，确保导管尖端在正确位置上，若拍片结果显示导管位置异常，即应诊断为导管异位，应立即采取相应措施。

2.2.2 及时处理导管异位

一旦确认导管异位，应根据患者的具体情况和导管异位的类型，及时制定处理方案。在进行任何调整或复位操作之前，务必应与患者及家属进行充分的沟通，解释操作的必要性和可能的风险，并在征得他们知情同意后，由经过专门培训的专业人员进行调整操作。

2.2.3 加强患者沟通与宣教

在整个穿刺置管过程中，与患者及其家属的沟通至关重要。应向他们详细解释 PICC 置管的目的、过程、可能的风险及应对措施，以减轻他们的焦虑和恐惧。同时，通过有效的宣教，提高患者对导管护理的认识，使他们能够更好地配合治疗，从而确保导管的安全和有效使用。通过上述护理措施的有效实施，我们不仅可以及时发现并处理 PICC 导管的原发性和继发性异位，还能在提高患者满意度的同时，降低并发症的发生率，保障患者的安全和治疗效果。

3 PICC 导管继发性异位的护理措施

3.1 提高护士识别导管继发性异位的能力

通过加强培训和学习，提高护士对导管继发性异位的识别能力。护士应熟悉导管异位的常见临床表现，以便及时发现并处理。

3.2 及时发现继发性导管异位

怀疑发生继发性导管异位时，应及时进行 X 线拍片检查，以确认导管异位的位置以及导管是否存在断裂或者打折扭曲。同时，进行血管 B 超检查以排除导管周边血栓的形成。辅助检查有助于准确评估导管的状态，为后续处理措施提供依据。

3.3 针对性处理

一旦明确发生了继发性导管异位，应根据具体情况进行导管复位。在进行导管位置调整和复位前，务必与患者及家属充分沟通，解释操作的必要性和可能的风险，并在征得他们同意后，由经过培训的专业人员进行操作。

3.4 加强患者沟通和宣教

对患者及家属进行宣教，让他们了解导管继发性异位的风险和预防措施。宣教内容包括合理饮食调整，保持胃肠道通畅，预防便秘，避免腹内压力过大；指导患者置管侧肢体进行适当活动，宣教并指导进行拳泵运动，置管测侧肢体禁止测量血压、提重物及做向上托举重物等活动，以减少导管异位的风险。同时，强调以人为中心的导管护理理念，不仅仅关注导管本身的护理，更注重患者的整体感受和需求。

通过上述预防和护理措施的有效实施，可以降低 PICC 导管继发性异位的发生率，提高患者满意度，保障患者的安全和治疗效果。同时，加强护士对导管异位的认识和处理能力，也是提高护理质量的关键。

4 个案分析及体会

4.1 导管异位的原因分析

4.1.1 病人因素

年龄：年龄≥ 60 岁的患者是导管异位的高危人群。这主要是因为随着年龄的增长，身体机能逐渐退化，血管可能出现干瘪、塌陷和硬化等情况，导致血管管腔的狭窄，增加

了穿刺的难度。

心理因素：恐惧和焦虑心理的心理状态可能会引起交感神经兴奋、肾上腺素增加、血管紧张素分泌增加等生理变化，从而可能导致全身血管痉挛，管腔收缩，空间缩小，与血管壁的摩擦力增大，置管阻力增大，从而导致导管尖端无法顺利到达上腔静脉而发生导管异位。

体位因素：患者的体位也是影响导管异位的重要因素。例如，在置管过程中，如果患者不能很好的配合，仰卧位时上肢与躯干的形成的夹角摆放不正确，或者头颌没有充分靠向肩部，颈静脉与锁骨下静脉的夹角变小等因素，都可能是导致导管尖端发生异位的原因。

4.1.2 机械通气

机械通气是 PICC 置管患者发生导管异位的高危因素之一 [9]。主要是因为机械通气、气管切开患者的位置一般均位于甲状软骨下缘至胸骨上窝处，存在受到压肩、转头等动作的影响，且导管位置和颈内静脉下段呈纺锤形膨大，管腔常处于开放状态的特殊性，容易发生导管异位。通过对这一例 PICC 原发性异位合并继发性异位机械通气患者的深入分析，我们认识到导管异位的发生与多种因素有关，包括患者的年龄、心理状态、体位以及机械通通气等因素。因此，在 PICC 置管过程中，我们需要充分考虑这些因素，并采取相应的预防和处理措施，以减少导管异位的发生，确保患者的安全和治疗效果。

5 小结

PICC 导管异位是一个不可忽视的并发症，其可发生于留置导管期间的任何时间。在我院，我们已经形成了规范的 PICC 置管流程，能够及时发现并处理原发性导管异位，通过申请院内专科会诊来确保及时有效的处理。然而，对于继发性导管异位的识别和处理，我们还需要进一步完善和规范相关流程。因此，护理人员应给予足够的重视，并持续提高识别继发性导管异位的能力。

本文通过对一例机械通气患者留置 PICC 导管期间发生的原发性异位合并继发性异位并成功复位的案例进行深入分析，强调了预防和及早发现处理的重要性。为了实现这一目标，我们需要加强多学科间的沟通合作，以便及时识别和处理各种潜在的并发症。

总之，PICC 导管异位的处理应做到一患一分析，坚持以患者为中心。在临床应用中，应针对每位患者的疾病需要实施静脉治疗时，制定相应的导管护理计划。通过这种一患一分析，一患一计划的方式，可以有效减少留置导管期间其他并发症的发生，减轻患者的负担，并提升患者的就医体验。未来，我们将继续完善和优化我们的护理流程，以确保为患者提供更安全、高效的护理服务。

参考文献：

[1] 姚辉 , 宋敏 , 刘玉莹 . 成人 PICC 导管尖端异位的研究进展 [J]. 护理研究 ,2012,26(7):582-584. DOI:10.3969/j.issn.1009-6493.2012.07.003.

[2] 张平 , 何卫娥 . 经外周静脉置入中心静脉导管原发性异位的研究进展 [J]. 中华护理杂志 ,2015,50(12):1498-1501. DOI:10376/j.issn.0254-1796.2015.12.017.

[3] 马丽华 , 张新萍 , 孙敏珠 . PICC 原发性导管异位相关因素及处理的研究进展 [J]. 上海护理 ,2017,17(6):57-59. DOI:10.3969/j.issn.1009-8399.2017.06.017.

[4] 李春燕 . 美国 INS2016 版《输液治疗实践标准》要点解读 [J]. 中国护理管理 ,2017,17(2):150-153. DOI:10.3969/j.issn.1672-1756.2017.02.002.

[5] 马强 , 单诗山 , 申晓红 , 等 . 床旁彩色多普勒超声引导 PICC 置管的应用价值 [J]. 临床超声医学杂志 ,2014,16(1):66-67.

[6] 郭梅 , 汪丹 , 穆婷婷 , 等 . 不同体位 PICC 置管术导管异位情况的观察分析 [J]. 中国实用护理杂志 ,2012,28(23):46-47. DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2012.23.069.

[7] 周维华 , 黄红娣 , 沈世银 , 等 . 改良 PICC 置管术的临床应用 [J]. 现代中西医结合杂志 ,2009,18(32):4031-4032. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2009.32.088.

[8] 赵林芳 , 叶志弘 , 陈春华 . 专科护士执行 PICC 导管尖端位置评估的可行性探讨 [J]. 中国护理管理 ,2012,12(6):73-75. DOI:10.3969/j.issn.1672-1756.2012.06.022.

[9] 江婷 , 罗帷 , 万承贤 . 神经外科行 PICC 置管患者发生导管异位的影响因素分析 [J]. 护理实践与研究 ,2023,20(1):18-21. DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2023.01.004.

作者简介：

高益行 (1988—), 女 , 本科 职称: 主管护师 工作单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科。

中医药科普新征程中的现状与思考

李金星　赵汉青　张国伟　张百霞　葛少钦 *
石家庄理工职业学院 河北大学中医学院；河北大学燕赵文化高等研究院　河北 保定 071000

摘　要：中医药文化是中华民族特有的宝贵财富，在历史变迁中始终不渝的守护着人民健康。中医药事业发展离不开中医药科普，随着经济发展与社会进步，健康需求日益增加的今天，其内涵与价值更值得我们去深入挖掘。做好中医药科普，对于提升中医药认可度，推动健康中国战略实施至关重要。本文从中医药科普的现状与不足出发，提出中医药科普的思考，为发展中医药科普事业提供参考。

关键词：中医药；中医药文化；中医药科普

中医药文化是中华优秀传统文化的重要组成部分，其蕴含的哲学思想与健康理念是宝贵财富。随着经济发展和生活水平提高，生命安全和健康质量越来越被重视，大众的健康需求不断增长，有效应对多种健康挑战，满足人民群众多样化的健康需求，迫切需要加快中医药事业发展，发挥其在建设健康中国中的独特优势[1]。发展中医药，科普要当先。中医药科普对于大众了解中医、选择中医、认可中医至关重要，中医药科普在许多方面取得一定进展，但其中存在的问题不容忽视。我们要结合中医药科普的现状，总结经验，反思不足，为中医药科普工作出谋划策。

1 中医药文化科普的现状

1.1 基本情况

1978 年十一届三中全会提出要推进中医事业的发展，随着中华全国中医学会（中华中医药学会的前身）的成立，中医药科普工作便拉开了序幕，至十四五规划提出，中医药科普取得了较大进步。科普事业逐步发展，宣传规模不断增大，内容也逐渐丰富，形式更加全面，不仅推出科学读物，更有健康养生栏目、影视剧的播出[2]。

根据 2021 年发布的《中国中医药科普报告（2020）》[3] 得知，2020 年国家卫健委建立了由 1069 名专家组建的国家健康科普专家库，2020 年中华中医药学会成立了 31 支传播专家团队，其中中医药科普专家 505 人，科普团队志愿者 1426 人。科普团队深入“三区三州”贫困地区，建立标准化中医馆，为人民提供中医药特色服务。在疫情防控期间，全体中医人积极宣传中医药防控科学知识，发布多版中医诊疗方案保护人民健康。

报告指出，2020 年共开展线上线下科普宣传活动 2500 次，总受众人数达 5.66 亿人次。在传统媒体传播方面，央视及各省卫视的健康栏目达 15 个，中医药科普节目 850 余期。其中北京卫视《养生堂》进行中医药科普 110 余次，《中国中医药报》养生保健版 179 期，科普中医版 16 期。建成新媒体宣传活跃平台 25 个，发布作品近 2.76 万部，各平台粉丝总量 7500 万。中医在微博中成为较为热门话题，浏览量达 3 亿 9000 万。科普读物以养生，饮食，中药等为主要内容。

除了传统的中医药博物馆，中医药主题公园、中医药文化广场和中医药会展中心等科普基地，也相继出现在公众的视野，受到公众的喜爱[4]。科普形式出专家讲座、义诊等方式外，借助“中医药文化进校园”、“登山采药”等活动，逐渐进入校园，融入人民生活，保证中医药文化科普的实用性。

1.2 存在的问题

1.2.1 传统文化教育缺失

在陈亚运[5] 对江苏泰州五所高校大学生的调研中发现，学生学校接受的中医药课程匮乏，63.0% 的大学生表示学校从未授予中医药相关课程，学习过 3 门及以上课程的大学生均来自中医药类院校。可见，非医药类专业大学生几乎没有接受过中医药相关课程的学习，且在西医类专业的学习中，中医知识的讲解也是十分有限。在接受中医教育熏陶的同学中，一半以上仍以西医思维来解释中医问题，不难看出，中医药教育仍然停留在中医类专业，且中医思维建立仍需努力，大学生整体中医素养较低。

1.2.2 中医药文化科普深度不足

通常大家所认识的科普就是以通俗易懂的方式向公众

普及科学技术。这种认知是狭隘的，科普最本质的是进入生活，将科普以各种形式融入民生服务，使得科学文化与认知成为生活中的自觉[6]。当前的文化科普大多通过分发宣传手册、举办公益讲座等来进行文化熏陶，固定性较差，无法带来稳定长期的知识摄入，加之社会节奏变快，大众对于慢方式的文化摄取有限，难以达到最初的宣传目的。中医药精神文明建设不足，没能形成良好的社会氛围，民众中医药文化素养较低。科普内容大多为养生保健，误导大众认为中医仅是中药的慢慢调理，缺失对中医疗效、中医治疗、针灸、推拿等内容的介绍，内容单一，不能全面展现中医药魅力。

1.2.3 科普媒介局限

中医药文化科普仍以纸质读物为主，且内容的专业性较强，如阴阳、五行、藏象、经络、精气血津液等概念，难以用形象的文字描述出来，阅读起来需要一定的中医基础。传统科普形式存在经济性、地域性差异，辐射范围有限，传播力度不及新媒体。随着互联网视图时代的到来，中医药科普与互联网的融合较少，深度不够，其他领域基于“互联网+”开展系列短视频、动画等形式的文化宣传，在多社交平台齐头并进，提示中医药科普传播媒介仍存在较大的发展空间。

1.2.4 科普团队结构不完整

当前中医药科普人员多由中医药类高校教师和大学生志愿者组成，科普活动也大多利用假期进行，时间上相对不足，科普对象多面向青少年，近年来有向社区、基层发展的趋势。总体来说科普人员构成较为单一，科普对象较为局限，科普工作的时间、空间利用率较低。组织结构不完整，往往组织者又是宣讲者，缺乏完整的团队结构。中医药科普应与文化创作相结合，团队建设以中医药类专业人才为主，鼓励各地区医药管理局、医务工作者、医学类高校等共同参与，吸纳文艺工作者、媒体创作者，数据整理者等，组建多支专业、全能的宣讲团。

1.2.5 信息良莠不齐

在信息化时代的今天，“互联网+”已然成为知识文化传播的新媒介。在带来机遇的同时，也引发潜在问题。部分媒体为了博眼球、赚取流量，发布不实内容，误导大众对中医药认知，甚至部分机构和个人利用大众看病心切的思想，打着中医药治百病的幌子牟取暴利，让民众逐渐对中医失去信任，导致大众形成刻板印象，丧失群众基础，阻碍中医药文化的传播。

2 中医药科普的思考

2.1 加快落实中医药发展政策 提升中医药国际影响力

近年来在我国政策扶持下出台了多项推动中医药传播与发展的规划方案和相应配套文件，为中医药文化的传播与发展提供了强有力的支持。国家中医药管理局、推进“一带一路”建设工作领导小组办公室联合印发《推进中医药高质量融入共建“一带一路”发展规划 (2021–2025 年)》旨在全面提升中医药参与共建“一带一路”质量与水平[7]。各项政策措施均明确提出了把握当下机遇，扩大中医药文化对外发展和传播力度，推动中医药走向世界。中医药参与全球疫情防控，致力于构建人类命运共同体，组织中医药国际抗疫专家团队，完善中医药国际疫情防控线上指导平台，分享中医药抗议经验，为构建人类命运共同体提供中国智慧、中国力量。

2.2 加强传统文化教育 增强民族文化认同感

教育关乎民族大计，更贯穿每个家庭。2016 年，国务院印发的《中医药发展战略规划纲要 (2016—2030 年)》中明确指出“将中医药基础知识纳入青少年教育系统”[8]。学生们在接受学历教育的同时，丢失了对传统文化的学习，中医药文化根植于传统文化之中，也丰富了传统文化，两者具有高度共通性。加强传统文化、中医药文化教育，有利于建牢中医药文化传承根基，增强文化自信与文化自觉[9]。学生群体是社会群体的重要部分，是社会主义事业的重要建设者和接班人，以学生反馈家庭和社会，可以带动更多人认识和了解中医。同时深化中医药文化内涵，深入挖掘中医药精华，坚持创造性转化、创新型发展，促进中医药特色发展。

2.3 科普形式多维度融合 多渠道推广

建立高品质中医药文化教育基地、博物馆、标本馆，深入挖掘中医药精髓，阐述中医药发展史，展示中医药历史魅力[10]。定期举办中草药标本展览，免费为公众讲解中医药知识，设立中医药文化体验馆，提升中医药文化认知度与认可度。针对不同学历、年龄受众者编写不同的中医药文化读物，成立具有实践性的青年宣讲团，定期开展“中医药进课堂”、“医疗服务进社区”“送药下乡”等志愿活动。

加强中医药文化供给，发展中医药文化产业，创立高质量中医药文化产品。推进中医药与互联网深度融合，支持创造中医药文学影视作品，促进中医药与旅游、餐饮、康养等融合发展。2020 年中国公民科学素质调查显示，互联网

已成为公民获取科技信息的首选渠道[11]。积极建成中医药数字博物馆，中医药数据库，实现中医药文化资源的传承与创新。借助微信公众号、微博等社交平台，促进中医药知识传播，通过云计算、大数据分析，精准把握大众需求与喜爱，实现线上线下正向反馈，共同推动中医药全方位、多层次进入大众视线，深入人民生活。

2.4 优化科普团队结构

中医药科普需要完善更具特色的、高水平、多学科的人才构成模式。鼓励中医药高校、中医院、中医机构和企业主动承担中医药科普任务，定期进社区、下基层。鼓励青年志愿者投身中医药文化宣传行列，通过加强团队性、专业性、实践性，保证科普活动的延续性。文化科普应由多学科人员共同成立，除中医药专业人才外，增加专业宣讲人员、中医药读物创作者、视频工作者等，多角度、多领域保证科普作品质量，促进文化传播。

2.5 提高科普内容专业性、全面性、趣味性

科学文化传播要遵循严谨性、专业性原则，邀请业内专家进行内容审核，减少中医谣言的发生，树立中医药良好形象，建立民众基础。扩大科普内容量，中药、针刺、艾灸、推拿等都是中医药的组成部分，让大众逐步了解中医药的丰富内涵。增加对中医药政策的讲解，使民众了解中医药在国家发展中的重要位置，结合日常就医政策的解读，引导民众客观、理性认识中医药领域相关政策。在后疫情时代，民众对自身身体健康格外重视，讲解家庭日常保健、太极拳、八段锦、简单的推拿手法、中医代茶饮、中药煎煮等内容，将文化知识运用于日常家庭生活，确保其实用性。增加中医药文化趣味性，借助“端午节”插艾、“夏季养生凉茶”等传统节日、习俗融入民众日常生活。

2.6 推动中医药法制建设 完善科普规章制度

随着中医药事业发展，应当尽快出台相关法律法规、部门规章和行业规章等[12]。深入推进中医药法贯彻实施，加强中医药法制建设，给予中医药以法律支持。建立分级科普组织机构，合理配置人员力量。强化投入和激励机制，对中医药科普工作给予应有的重视和投入，并形成鼓励各界人士参与中医药科普工作。强化中医药监督和惩罚机制，文化宣传在抓住机遇的同时，更应正本清源，成立可靠、权威的中医药宣主体，建立良好的民众根基，自觉接受社会监督，举报行业乱象，严惩违法行为，消除危险因素。

3 结语

综上，中医药科普应克服自身局限，顺应时代发展趋势，充分发挥政府的引领作用，建立中医药科普的完整体系；依托中医药大学、中医院等科普基地，组立专业团队，对接社区、基层进行宣教；充分发挥新媒体的时代作用，拓宽传播途径，严格质量把关，提升内容的专业性、趣味性。围绕中医药科普做全方位提升，展现中医药发展全新面貌。

《“健康中国 2030”规划纲要》中强调：把健康融入国家政策，全方位、全周期维护和保障人民健康[13]。随着社会对中医药认可度提高，随着健康中国战略的深入推进，中医药文化科普将会是全面发展中医药事业的重要一环。提高科普实践与社会环境的适配度，促进中医药科普深入社会、深入生活，在实践中不断丰富内涵，借助中医药科普推动中医药事业发展，更好为人民健康保驾护航。

参考文献：

[1] 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知 [J]. 中华人民共和国国务院公报 ,2022(11):8–21.

[2] 张燕英 , 孙志刚 , 张剑勇 . 善作善成 做好中医科普工作 [J]. 中国中医药现代远程教育 ,2016,14(06):45–47.

[3] 中华中医药学会 ,《中国中医药科普报告 (2020 年)》[R]. 2021.

[4] 艾青青 , 兰志琼 , 李倩 , 等 . 我国中医药科普的发展现状研究 [J]. 亚太传统医药 ,2017,13(23):3–7.

[5] 陈亚运 , 周琳 , 李晓檬 , 等 . 大学生中医药文化传承的现状及对策——基于江苏泰州五所高校大学生调研分析 [J]. 西部素质教育 ,2022,8(12):10–12.

[6] 朱洪启 . 当前科普工作的文化转型 [J]. 人民论坛 ,2022(Z1):60–63.

[7]《推进中医药高质量融入共建“一带一路”发展规划 (2021–2025 年)》印发推动中医药国际合作 [J]. 中医杂志 ,2022,63(04):369.

[8] 赵璐 , 朱姝 , 刘红燕 , 等 . 青少年中医药文化科普状况评述 [J]. 中国社会医学杂志 ,2020,37(06):570–573.

[9] 张宗明 . 论中医药文化自信 [J]. 南京中医药大学学报 (社会科学版),2018,19(01):1–5.

[10] 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [N]. 人民日报 ,2019–10–27(001)

[11] 何薇 , 张超 , 任磊 , 等 . 中国公民的科学素质及对科

学技术的态度——2020 年中国公民科学素质抽样调查报告 [J]. 科普研究 ,2021,16(02):5-17+107.

[12] 孙东升 . 传承创新发展背景下中医药立法面临的挑战和机遇 [J]. 西部学刊 ,2021,(04):90-92.

[13] 中共中央国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》[J]. 中华人民共和国国务院公报 ,2016,(32):5-20.

作者简介：

李金星 , 女 , 研究生 , 主要研究方向为中医药信息学 ;

通讯作者 : 葛少钦 (1967—), 男 , 教授 , 博士 , 研究生导师 , 主要研究方向为燕赵中医药文化挖掘。肥胖 / 生殖医学研究。

基金项目：河北省创新能力提升计划项目“河北大学中医药文化科普基地建设”（项目编号：22557762K）；河北大学燕赵文化高等研究院研究项目“燕赵中医药文化的系统挖掘与传承传播研究”（2020Z04）；河北省社会科学发展研究课题“中医药科普新征程中的现状和思考”（课题编号：20210601005）。

中药炮制辅料蜂蜜研究进展

孙萱翡　赵金凯 *
诸暨市人民医院　浙江诸暨　311800

摘　要：本文通过查阅近些年来的文献，从蜂蜜的真伪鉴别、成分药效、炮制工艺、炼制研究四个方面对中药辅料蜂蜜现代研究进行归纳总结，通过梳理中药炮制辅料蜂蜜的研究进展，为深入研究中药炮制辅料蜂蜜的质量及工艺奠定了一定的基础。

关键词：蜂蜜；真伪鉴别；成分药效；炮制工艺；炼制研究

根据相关文献资料的记载内容可知，中药辅料蜂蜜具有减轻药物所带毒性、调和药物药效、强化治疗效果、掩盖或减轻某些中药的不良气味和味道、帮助抗菌防腐以提升药物净度等作用，可保障药物在使用过程中的质量[1]。近年来，中药辅料蜂蜜现代化研究如火如荼。但目前缺乏对中药辅料蜂蜜研究的系统总结，本文从真伪鉴别、成分药效、炮制工艺、炼制研究四个方面对蜂蜜现代研究进行总结归纳，以期全面对蜂蜜深入研究奠定基础。

1 真伪鉴别

蜂蜜极容易掺假且掺假手段不一。蜂蜜的掺假包括直接掺假和间接掺假，直接掺假包括直接向蜂蜜中添加一定比例的糖浆或向单花蜜中掺入低价单花蜜或杂花蜜；间接掺假包括给蜜蜂喂养白糖或糖浆[2]。目前，对于蜂蜜的真伪鉴别研究也非常多，随着科学技术的发展，检测手段在实际应用中会更加快速准确。袁玉伟等[3]归纳了检测手段，如用稳定性碳同位素检测技术来对是否添加 C4 植物糖（如玉米糖浆和甘蔗糖浆）的蜂蜜进行检测；根据纯蜂蜜具有一定的光谱性和旋光性用近红外光谱仪测定法和旋光法来检测蜂蜜是否掺假；用差示扫描量热法测定法 (DSC) 来检测掺假蜂蜜中的热量特征变化；用显微镜检法检测蜂蜜中是否掺入蔗糖以及用淀粉酶活性测定法来检测是否添加了诺维信耐温淀粉酶。万伟杰等[4]提到用酶值法对蜂蜜进行检测，以淀粉酶值作为蜂蜜质量的一个标准；运用色谱法（包括离子色谱法和高效液相色谱法等）对蜂蜜中的寡糖多糖进行定性检测以及蛋白质和氨基酸含量检测来对蜂蜜进行鉴别。邓勇[5]等提出运用薄层色谱法和高效液相色谱联用电喷雾检测器法对其葡萄糖、果糖、麦芽糖和蔗糖进行快速鉴别和定量分析来判断是否有外源性糖类掺入。屠振华[6]等提出运用近红外光谱结合模式识别法来对蜂蜜中掺入果葡糖酱和果葡糖水进行检测，结果显示均具有很高的准确率。吴燕涛[7]等总结了蜂蜜的检测方法，包括质谱分析技术、色谱分析技术、光谱分析技术、DSC、同工酶分析技术、显微镜技术等，其中显微镜技术检测的 3 个方面：一是特定的花粉；二是淀粉颗粒；三是蔗糖碎片。除此之外，其他的检测技术还包括酶活性检测法、电子舌技术、茚三酮法检测氨基酸、液相色谱 – 同位素比值质谱法与元素分析 – 同位素比值质谱法共用等[8-10]。

2 成分药效

2.1 化学成分

蜂蜜所含化学成分：水分、酶类、糖类物质、多酚类化合物、矿物质、羧甲基糠醛等[11]。其主要成分为糖类物质，果糖、葡萄糖在其中的占比超过 65%[12]；除去这些单糖，还包括寡糖——麦芽三糖、麦芽糖、蔗糖、松三糖等[13]。

2.2 评价蜂蜜质量的成分

蜂蜜中的糖分、水分、酶、多酚类化合物、5– 羟甲基糠醛（5–HMF）等成分含量能够初步评价蜂蜜的质量。糖分的含量是评价蜂蜜质量一个重要的指标[14]。水分含量作为蜂蜜成熟度高低的一个评价指标，水分含量高会导致蜂蜜容易发酵变质，含量低说明蜂蜜的成熟度高[15]。其中的酶产生于蜜蜂咽下腺所分泌的物质，主要成分：淀粉酶、蔗糖酶、过氧化氢酶、葡萄糖氧化酶、少量类蛋白酶、还原酶、脂酶等[16]，发挥着保障并加速蜂蜜逐渐成熟的作用。多酚类化合物作为蜂蜜具有广泛生物学活性的关键基础，其主要涵盖了酚酸类化合物、黄酮类化合物两类，共同与蜂蜜其他

成分发挥作用，实现调血糖、抗氧化、抑菌等特点和效用[17–18]。5– 羟甲基糠醛（5–HMF）属于有毒物质，色黑，气味难闻[19–20]，产生于蜂蜜热加工、保存期间酸性条件下氨基酸与葡萄糖或果糖发生的美拉德反应[21]，是蜂蜜内源性污染物种类之一，也是评估蜂蜜新鲜与否、有否完成高温处理的关键基准之一[22]。

2.3 药理药效作用

蜂蜜性质温和、味道甘甜，根据中医理论，它主要归属于肺经、脾经、大肠经，保健与治疗功效广泛而显著：补中益气，滋养干燥，帮助改善因气虚或阴虚所致的干燥症状；有止痛之效，缓解因各种原因引起的疼痛症状；还具备解毒的能力，能够辅助身体排除毒素，促进健康。

蜂蜜的药理作用是对人体组织的再生发挥促进作用，对创面进行有效干预与治疗，同时滋养肺部、缓解或消除咳嗽症状、抗氧化、抑菌解毒、助消化、润肠通便，还能在一定程度上保护心血管，帮助肿瘤患者抗肿瘤；进而强化人体免疫力，有效调节糖代谢。由有关研究成果可知，蜂蜜可有效抑制特定的菌种如化脓性金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、绿脓杆菌、部分大肠杆菌等[24–26]。曹炜等[27]经过具体研究分析，验证了蜂蜜的抗氧化活性来源于其中的总酚酸含量，即含有最高水平总酚酸的蜂蜜，也就具有最佳的抗氧化功效。潘虹等[28]发现蜂蜜对秘模型小鼠的小肠具有推进作用，能够加快小鼠的排便。韩在刚等[29]发现蜂蜜和小剂量通便灵在治疗老年便秘患者具有很好的疗效。Subrahmanyam[30]发现蜂蜜能治疗烧伤病人，并且效果显著，说明蜂蜜具有抗菌消毒，促进组织的再生长的作用。詹行楷[31]等研究发现消毒蜂蜜能够促进角膜上皮的愈合。潘文东[32]等临床观察蜂蜜能够促进创面愈合，认为其可能通过促进肉芽组织和上皮细胞生长、控制创面感染、清除坏死组织等途径实现的。曹炜[34]发现将猪油核蜂蜜一起熬制成的蜂蜜猪油膏对儿童咳嗽具有很好的缓解作用。Shadkam 等[33]研究发现蜂蜜能够显著缓解咳嗽症状，改善儿童的睡眠质量。Paul 等[34]发现荞麦蜜和右美沙芬在治疗上呼吸道感染的儿童的治疗效果没有显著性差异，说明荞麦蜜和右美沙芬一样具有镇咳的作用，并且荞麦蜜的毒副作用远远低于右美沙芬。

3 炮制工艺

通过查阅古籍和现行全国各省炮制规范，整理出中药辅料炼蜜的炮制工艺。见表 1。

表 1 辅料蜂蜜的炮制工艺

来源	炼蜜工艺	引用
古籍文献	蜜，皆先火上煎，掠去其沫，令色微黄，则丸经久不坏。	梁代《本草经集注》[35]
	蜜四两铜器中文武火煎之稍如饴状，搅之勿令焦。	宋代《普济本事方》[36]
现行全国各省炮制规范	炮制用蜂蜜常为炼蜜，即将生蜜加适量水煮沸，滤过，去沫及杂质，稍浓缩而成。	福建省中药饮片炮制规范 2012 版[37]
	取原药材，放置于温火上不停搅拌至蜂蜜融化为止，用纱布滤过。继续沸煮，蒸发去水分，至蜜液透明，即得。	青海省藏药炮制规范 2010 版[38]
	取蜂蜜置锅内，加适量清水，加热至沸，捞去泡沫，滤去死蜂及杂质，再倾入锅内炼至起细泡时（习称鱼眼泡）取出。	甘肃省中药炮制规范 2009 版[39]
	取生蜂蜜，加入适量沸水，煮沸，除去泡沫，滤除杂质，继续炼制金黄色。	贵州省中药饮片炮制规范 2005 版[40]
	取净蜂蜜置锅内，用文火熬炼，滤去沫，炼至“搭丝”，取出，放凉	河南省中药饮片炮制规范 2005[41]
	取净蜂蜜，加热至初沸（105℃ –115℃），除去浮沫，炼至淡黄色，起泡并逸出水汽时，称为“嫩蜜”。继续炼至黄棕色（116℃ –118℃），起荸荠样大泡时，称“中蜜”；再继续炼至深棕色（119℃ –122℃），黏性减弱时，称为“老蜜”。按具体要求，适时取出，放凉。	浙江省中药饮片炮制规范 2015 版[42]

4 炼制研究

4.1 炼制前后蜂蜜理化性状的变化

蜂蜜的理化性状包括水分、色泽、粘度、酸度、密度、波美度等。蜂蜜通过炼制后，其理化性状均发生改变。李先端等[43]聚焦蜂蜜本身及其特性，探讨了它的含水量、密度、酸度三方面与炼制时间、炼制温度之间的关联，总结蜂蜜的水分会随炼制时间拉长、温度上升而逐渐减少，但酸度与密度会随之增强。刘晓秋等[44]具体研究并分别探讨了蜂蜜在不同温度炼制条件下的特征（含水量、吸光度值、酸度）变化，温度由低至高分别为 80℃、90℃、100℃、110℃、120℃，总结蜂蜜的含水量会随温度上升而减少，酸度会随温度上升而增强，色泽也会随之变得越来越深。吴国瑞等[45]发现经过具体的研究对比分析，验证了蜂蜜在炼制过程中，水分逐渐减少，其相对密度会呈现线性增加的变化情况，黏度则会呈现数性的增多，且水分、密度、黏度三者之间相关性处于较为良好的状态，可直接以蜂蜜的含水量表示其炼制期间的物理性状。杨前浩等[46]发现洋槐蜂蜜、荆条蜂蜜、油菜蜂蜜在 5℃ ~ 25℃范围内，蜂蜜的黏度随温度升高而降低，随含水量升高而降低。

4.2 炼制前后蜂蜜化学成分的变化

蜂蜜的化学成分包括糖分、5–HMF、酶等物质。蜂蜜

通过炼制后，其葡萄糖与果糖含量升高，5–HMF 含量增大，酶活性降低。余林生等 [47] 以蜂蜜作为研究对象，聚焦其中所含淀粉酶、5–HMF 受炼制温度条件的影响，并通过研究分析，总结淀粉酶的活性会随着加热时间的持续、炼制温度的上升而逐渐减弱，5–HMF 含量则会随之增多，且增加的速度与温度成正比。曾哲灵 [48] 在有关蜂蜜炼制的研究中总结了其中所含成分热敏感性的对比情况与特征，即蔗糖转化酶的热敏感性明显比消化淀粉酶的热敏感性高得多；热处理温度＜ 40℃、热处理温度＜ 30℃的条件下，淀粉酶、蔗糖转化酶的活性均基本不受影响，不会出现热失活现象；热处理温度＞ 30℃或＞ 40℃时，淀粉酶、蔗糖转化酶的活性将随时间的持续而逐渐处于热失活状态。鲜洁晨等 [49] 聚焦蜂蜜炼制及相关的温度条件、持续时间，探讨蜂蜜所含果糖、葡萄糖、5–HMF 的含量受到的影响情况。经观察对比与分析，总结蜂蜜果糖、葡萄糖的含量会随温度上升、时间拉长而逐渐减少，5–HMF 则与之相反，会明显增多。李静媛等 [50] 在具体研究中，未曾经过加工的天然蜂蜜、经过热加工的蜂蜜（二者共计 9 种）所含淀粉酶、蔗糖转化酶、葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶具体含量进行了测定，基于对比结果与分析结果，总结结论：来自不同种类植物的天然蜂蜜会呈现不同含量的上述 4 种酶类，无论是天然蜂蜜还是热加工蜂蜜，其酶类含量都会随着温度升高、时间持续而逐渐减少。曾哲灵等 [51] 在研究中国聚焦蜂蜜淀粉酶含量的影响因素，总结主要的影响因素为温度条件、次要的影响因素为加热的时间；且发现来源于 4 种不同植物——洋槐、紫云英、枣花、椴树的蜂蜜淀粉酶含量会在加热温度＜ 40℃时，波动幅度随持续时间的增加而逐渐趋于平稳，即活性基本处于稳定的状态；由该研究可知，蜂蜜可在温度＜ 40℃的条件下实现持久储存。

4.3 炼制前后蜂蜜其他成分的变化

蜂蜜所含多酚类化合物、氨基酸、挥发性物质等其他营养成分的含量会受到热加工处理环节的影响。刘海丰等 [52] 以蜂蜜所含酚类化合物作为研究重点，经对比与分析，发现其含量会在热加工条件下快速减少，包括 80℃条件下维持 15min 的灭菌、55℃条件下持续 45min 的浓缩、45℃温度条件下进行 1h 时长的解晶等。赵浩安等 [53] 则通过研究对比，总结蜂蜜的总氨基酸含量会受到热处理的影响而明显改变：减少程度与加热温度、加热时间成正比。对于蜂蜜所含微生物受热加工的影响方面，BUCEKOVA 等 [54] 发现经探讨实践，总结蜂蜜中的微生物会因微波加热而被杀灭、消除，但其中所含有关抑菌活性的酶类物质会被影响而致损坏，抑菌活性由此被削弱。

5 总结

通过对中药炮制辅料蜂蜜的真伪鉴别、成分药效、炮制工艺、炼制研究四个方面进行归纳总结，发现蜂蜜的真伪鉴别在现有基础上还需要做大量的研究和实践，充分利用现代化技术和仪器来提高真伪鉴别的准确率；其次蜂蜜具有很好的药理活性、抗氧化能力，能提高中药炮制饮片的疗效，缓和药性；蜂蜜通过炼制后，其理化性状及化学成分会发生很大的变化。但由于炼制工艺的不统一，传统的炼蜜工艺主要依赖于经验，不可控性大，且温度受热不均一等方面的原因，需要对蜂蜜的炮制工艺需要进一步研究。综上所述，本文通过梳理了中药炮制辅料蜂蜜的研究进展，为深入研究中药炮制辅料蜂蜜的质量及工艺奠定了一定的基础。

参考文献：

[1] 黄斌 . 蜂蜜在中药炮制蜜炙法中的应用 [J]. 蜜蜂杂志 ,2018,38(01):12–14

[2] 郑优 , 王欣 , 毛锐 . 蜂蜜常见的掺假类型及真伪鉴别方法的研究进展 [J]. 食品与发酵科技 ,2018,54(06):75–82+104.

[3] 袁玉伟 , 张志恒 , 叶雪珠 , 杨桂玲 , 孙彩霞 , 于国光 . 蜂蜜掺假鉴别技术的研究进展与对策建议 [J]. 食品科学 ,2010,31(09):318–322

[4] 万伟杰 , 李瑞丽 , 昌晓宇 , 刘清兰 , 赖艳 , 温显利 . 蜂蜜的掺假识别研究进展 [J]. 食品安全导刊 ,2017(36):135–137.

[5] 邓勇 , 张杰良 , 宗凯 , 赵静 , 李绍平 . 基于 TLC 和 HPLC–CAD 法比较分析天然和市售蜂蜜糖类成分 [J]. 药物分析杂志 ,2018,38(01):22–28.

[6] 屠振华 , 朱大洲 , 籍保平 , 陈红茜 , 庆兆珅 . 基于近红外光谱技术的蜂蜜掺假识别 [J]. 农业工程学报 ,2011,27(11):382–387.

[7] 吴燕涛 , 穆同娜 , 王绍清 , 于晓瑾 , 许玮 . 现代分析技术在蜂蜜掺假鉴别中应用研究进展 [J]. 食品研究与开发 ,2015,36(05):137–142.

[8] 杨远帆 , 倪辉 , 吴黎明 . 茚三酮法测定蜂蜜及果葡糖浆中的氨基酸含量 [J]. 中国食品学报 ,2013,13(02):171–176.

[9] 王丹丹 , 任虹 , 李婷 , 万慧洁 . 蜂蜜掺假鉴别检测技

术研究进展 [J]. 食品工业科技 ,2016,37(16):362–367.

[10] 费晓庆 , 吴斌 , 沈崇钰 , 丁涛 , 李丽花 , 路颖 . 液相色谱 / 元素分析 – 同位素比值质谱联用法鉴定蜂蜜掺假 [J]. 色谱 ,2011,29(01):15–19.

[11] 于泽浩 . 蜂蜜成熟过程中成分变化的研究 [D]. 福建农林大学 ,2017.

[12] 邓勇 , 张杰良 , 宗凯 , 赵静 , 李绍平 . 基于 TLC 和 HPLC–CAD 法比较分析天然和市售蜂蜜糖类成分 [J]. 药物分析杂志 ,2018,38(01):22–28.

[13] 张婷婷 , 常萍 , 侯远鑫 , 周楚锐 . 蜂蜜的历史沿革与现代应用 [J]. 中国中医药现代远程教育 ,2010,8(11):264–265.

[14] 顾雪竹 , 李先端 , 钟银燕 , 毛淑杰 . 蜂蜜的现代研究及应用 [J]. 中国实验方剂学杂志 ,2007(06):70–73.

[15] 曹炜，陈卫军 . 蜂产品深加工技术 [M]. 中国轻工业出版社，2011.

[16]MEINLSCHMIDTP,SCHWEIGGERTWEISZU,BRODEV,etal.Enzymeassisteddegradationofpotentialsoyproteinallergenswithspecialemphasisonthetechnofunctionalityandtheavoidanceofabittertasteformation[J].LWT–FoodScienceandTechnology,2016,68:707–716.

[17] 穆雪峰，徐响，孙丽萍，等 . 蜂蜜中酚类物质及其抗氧化活性研究进展 [J]. 食品科学，2011，32（21）：278–282.

[18]GULFRAZM,IFTIKHARF,RAJAS,etal.QualityassessmentandantimicrobialactivityofvarioushoneytypesofPakistan[J].AfricanJournalofBiotechnology,2010,9(41):6902–6906.

[19]KATRINABRUDZYNSKI,DANIELLEMIOTTO.Therelationshipbetweenthecontentof Maillardreaction–likeproductsandbioactivityofCanadianhoneys[J].FoodChemistry, 2010, 124(3): 869–874.

[20]FALLICOB,M.ZAPPALÀ,ARENAE,etal.EffectsofconditioningonHMFcontentinunifloralhoneys[J].FoodChemistry,2004,85(2):305–313.

[21]KOWALSKIS,LUKASIEWICZM,DUDA–CHODAKA,etal.5–Hydroxymethyl–2–Furfural(HMF)–heat–inducedformation,occurrenceinfoodandbiotransformation–areview[J].PolishJournalofFoodandNutritionSciences,2013,63(4):207–225.

[22] Association of official analytical chemists(AOAC).

[23] 吴国泰 , 武玉鹏 , 牛亭惠 , 何小飞 , 王小飞 , 任远 . 蜂蜜的化学、药理及应用研究概况 [J]. 蜜蜂杂志 ,2017,37(01):3–6.

[24] 朱威，胡福良，许英华，詹耀锋 . 蜂蜜的抗菌机理及其抗菌效果的影响因素 [J]. 天然产物研究与开发，2004，16(4)：372–375.

[25] 谢红霞 . 蜂蜜的抗菌特性及其在医疗上的应用 [J]. 海峡药学，2004，16(4)：145–147.

[26] 郭芳彬 . 蜂蜜的抗菌药理研究 [J]. 养蜂科技，2002(6)：22–25.

[27] 曹炜，卢珂，陈卫军，索志荣，郑建斌，尉亚辉 . 不同种类蜂蜜抗氧化活性的研究 [J]. 食品科学，2005(8)：21–23.

[28] 潘虹，刘红霞，郭莉 . 蜂蜜对小鼠润肠通便作用的研究 [J]. 滨州医学院学报，2010，33（4）：277–278

[29] 韩在刚 , 王超豪 . 小剂量通便灵与蜂蜜治疗老年便秘 46 例 [J]. 中国民康医学 ,2009,21(24):3128.

[30]SubrahmanyamM.Topicalapplicationofhoneyintreatmentofburns.BritishJournalofSurgery,1991(78):497–498

[31] 詹行楷 , 赵建浩 , 辜春绒 , 等 . 消毒蜂蜜治疗碱性角膜烧伤的动物实验研究 [J]. 中国热带医学，2006,6(2):319–320

[32] 潘文东 , 文大江 , 吴婷 , 陈永新 , 黄芳 , 庄颖 , 王霞 . 生蜂蜜治疗难愈创面的临床研究 [J]. 西南军医 ,2010,12(02):193–194

[33]ShadkamNM,Mozaffari–KhosraviH,MozayanRM.Acomparisonofthehoney,dextromethorphan,anddiphenhydramineonnightcoughandsleepqualityinchildrenandtheirparents.Thejournalalternativeandcomplementary,2010,16(7):787–793

[34]PaulIM,BeilerJ,McmonagleAetal.Effectofhoney,dextromethorphan,andnotrimentonnocturnalcoughandsleepqualityforcoughingchildrenandtheirparents.ArchPediatrAdolescMed,2007,161:1140–1146

[35] 梁・陶弘景《本草经集注》.[M].

[36] 宋・许叔微《普济本事方》.[M]. 中国中医药出版社，2018

[37] 福建省中药饮片炮制规范 2012 版 .[M].

[38] 青海省藏药炮制规范 2010 版 .[M].

[39] 甘肃省中药炮制规范 2009 版 .[M].

[40] 贵州省中药饮片炮制规范 2005 版 .[M].

[41] 河南省中药饮片炮制规范 2005.[M].

[42] 浙江省中药饮片炮制规范 2015 版 .[M].

[43] 李先端，钟银燕，毛淑杰，等 . 中药炮制辅料炼蜜中成分测定及鉴别 [J]. 时珍国医国药，2011，22(9):2255-2258.

[44] 刘晓秋，崔春花，白志宏 . 蜂蜜在炼制过程中成分变化的初步研究 [J]. 黑龙江中医药，2000，13(2):78-79.

[45] 吴国瑞 , 鲜洁晨 , 林晓 , 冯怡 , 洪燕龙 . 中药辅料炼蜜物理性状参数表征及参数间相关关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志 ,2014,20(06):1-5.

[46] 杨前浩 , 袁媛 , 李红艳 , 章晋武 , 李广炎 , 邓泽元 .Arrhenius 模型模拟蜂蜜黏度 – 温度 – 含水量变化规律 [J]. 南昌大学学报 (理科版),2018,42(04):364-368.

[47] 余林生，贺锋，葛倩，等 . 温度对蜂蜜淀粉酶值和 HMF 相关指标的影响 [J]. 中国蜂业，2009，60(9):41-43.

[48] 曾哲灵 . 蜂蜜的热稳定性及流变和真空脱水特性研究 [D]. 南昌 : 南昌大学，2007.

[49] 鲜洁晨，张宁，冯怡，等 . 中药蜜丸炼蜜过程中果糖、葡萄糖、5-HMF 的热稳定性研究 [J]. 中药材，2011，34(9):1434-1437.

[50] 李静媛，张莹，姜楠楠，等 . 加热处理对蜂蜜中 4 种酶活性的影响 [J]. 安徽农学通报，2017（7）：26-28.

[51] 曾哲灵，万冬满，叶贞雄，等 . 热加工（贮存）过程对蜂蜜中淀粉酶值的影响 [J]. 南昌大学学报（理科版），2003，27（1）：53-57.

[52] 刘海丰 . 洋槐蜜的色谱指纹图谱构建与加工贮藏对其酚类化合物含量的影响 [D]. 西安 : 西北大学 , 2012: 33-39.

[53]ZHAOH,CHENGN,ZHANGY,etal.Theeffectsofdifferentthermaltreatmentsonaminoacidcontentsandchemometric-basedidentificationofoverheatedhoney[J]LWT-FoodScienceandTechnology,2018,96:133-139.

[54]BUCEKOVAM,JURICOVAV,MONTONE,etal.Microwaveprocessingofhoneynegativelyaffectshoneyantibacterialactivitybyinactivationofbee-derivedglucoseoxidaseanddefensin-1[J].FoodChemistry,2018,240(1):1131-1136.

作者简介：

孙萱翡（1990—），女，浙江诸暨人，本科学士，毕业于温州医科大学药学专业，职称为主管药师，目前在诸暨市人民医院药事部（药库）工作。

通讯作者：赵金凯，男，浙江诸暨人，硕士研究生，初级中药师。研究方向：中药药理及新产品开发研究。

基金项目：浙江省药学会（2020ZYY41）。

人源间充质干细胞模型评价双酚 A 及其替代物的细胞毒性研究

史蓓蓓　何岳岫
山西工商学院护理学院　山西太原　030000

摘　要：本文旨在探讨利用人源间充质干细胞（hMSCs）作为体外模型，系统评价双酚 A（BPA）及其潜在替代物的细胞毒性效应。目前，BPA 被大量用于多种工业与消费品中，然而，其潜在的内分泌干扰效应引起了广泛关注，促使研究人员寻找更安全的替代物。尽管已有部分替代物问世，但其生物安全性仍需慎重评估。本文的研究重点在于，通过系统比较不同浓度下 BPA 及其替代物对 hMSCs 的多方面影响，为评估这些替代物的潜在安全性提供科学依据。研究首先采用 MTT 实验和实时细胞分析（RTCA）评估不同比浓度 BPA 及其替代物对 hMSCs 增殖能力的影响，探讨其细胞毒性及生长抑制作用。其次，利用油红 O 染色、茜素红染色及 ALP 活性测定等方法评估化合物处理对 hMSCs 成脂、成骨、成软骨分化潜能的影响，以确定其是否干扰干细胞多向分化能力。进一步，通过 RNA-Seq 技术深入分析化合物处理后细胞的基因表达谱变化，运用生物信息学手段识别和筛选关键调控基因及信号通路，从分子层面探讨其机制。最后，采用高效液相色谱 - 质谱联用技术（HPLC-MS/MS），系统研究化合物对 hMSCs 代谢活动的影响，特别是涉及细胞内源性代谢物的改变情况。通过上述多维度、多层次的综合评价，本文旨在为识别和筛选生物安全性更高的 BPA 替代物提供科学依据，为相关政策制定及风险评估提供理论支持和数据参考。这不仅有助于降低 BPA 对人类健康的潜在威胁，同时也为环境污染控制和公共健康保护做出贡献。

关键词：人源间充质干细胞；双酚 A 及其潜在替代物；细胞毒性效应

在现代科技的迅猛发展下，各类新型化合物如雨后春笋般涌现，这些化合物在给人类生活带来便利的同时，也带来了不容忽视的环境和健康风险。其中，双酚 A（Bisphenol A, BPA）作为一种广泛应用的工业原料，因其潜在的毒性问题引起了科学界的广泛关注。BPA 常用于制造聚碳酸酯塑料和环氧树脂，广泛存在于饮料瓶、食品罐头和其他消费品中。然而，研究表明，BPA 具有内分泌干扰作用，可能对人类尤其是胎儿和儿童的健康产生不良影响，包括内分泌紊乱、繁殖和发育异常、代谢紊乱以及癌症等健康问题。

为了应对 BPA 的潜在风险，科学家们开始研发和应用 BPA 的替代品，如双酚 F（Bisphenol F, BPF）和双酚 S（Bisphenol S, BPS）。然而，初步研究显示，这些替代品同样存在一定的毒性风险。因此，系统评估 BPA 及其替代物的安全性成为了当务之急。

本文旨在探讨利用人源间充质干细胞（Human Mesenchymal Stem Cells, hMSCs）模型，评价双酚 A 及其替代物的细胞毒性，以期为环境保护和公共健康提供科学依据。人源间充质干细胞因其多能性和分化潜力，广泛应用于毒性研究[1]。通过在 hMSCs 模型中评估化合物对细胞生长、分化和功能的影响，能够更全面地了解其潜在的毒性机制。

1 背景与目的

双酚 A（Bisphenol A, BPA）因其优良的物理化学性质和加工性能，在塑料制品、食品包装、医疗器械等多个领域被广泛应用。然而，近年来的研究表明，BPA 不仅具有内分泌干扰作用，还可能致癌、致畸，对人类健康构成潜在威胁。BPA 是一种环境激素，可以模拟体内的雌激素，从而干扰内分泌系统的正常功能，导致生殖、神经、免疫系统的损伤，增加某些癌症的风险。尤其在胎儿、婴幼儿等敏感人群中，BPA 的低剂量长期暴露可能产生严重的健康问题。

基于此背景，开发 BPA 的替代物并评估其安全性显得尤为重要。理想的替代物应当具备与 BPA 相似的优良物理化学性质和加工性能，同时在生物安全性上显著优于 BPA。为此，需要利用多种体外和体内模型对替代物进行全面的毒性评估。人源间充质干细胞（Human Mesenchymal Stem Cells, hMSCs）因其独特的自我更新和多向分化能力，已成为研究污染物毒性的理想模型。

借助 hMSCs 模型，可以模拟人体内的细胞反应，快速且准确地评价化合物的细胞毒性。hMSCs 的多向分化能力意味着它们可以分化成多种细胞类型，例如成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞，这使得在体外条件下研究特定化合物对不同细胞类型的影响成为可能。此外，hMSCs 还能够在一定条件下保持其干性和分化潜能，这使得它们成为长期毒性研究的理想工具。

应用 hMSCs 进行双酚 A 及其替代物的毒性评估可以通过多种实验手段进行，包括细胞存活率测定、活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS ）水平检测、细胞周期分析、基因表达谱分析以及细胞凋亡和自噬等指标 [2]。这些实验可以帮助我们了解化合物在细胞水平上的毒性机制，从而为 BPA 替代物的开发提供科学依据。

除体外实验外，动物模型和临床前研究也是全面评估替代物安全性的重要环节。这些研究可以提供关于化合物在复杂生理条件下的毒性作用的更全面的理解，从而为最终确定其生物安全性提供科学支撑。

总之，双酚 A 替代物的开发及其安全性评估是一个复杂而严肃的科学问题，需要多学科、多层次的研究方法。借助人源间充质干细胞等先进模型，将有助于我们在最短的时间内获得最可靠的毒性评价结果，为公众健康提供更强有力的保障。

2 材料与方法

2.1 实验材料

人源间充质干细胞（hMSCs）

双酚 A 及其几种替代物

细胞培养基及常用试剂

分子生物学检测试剂盒（如 qPCR、Western blot）

2.2 实验方法

（1）细胞培养 – 细胞选取与来源 : 选取健康供体提供的 hMSCs，经过正规伦理审查和同意。

培养条件 : hMSCs 置于含有 10% 胎牛血清（FBS）、1% 青霉素 – 链霉素的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基（DMEM）中。在 37° C、5% CO2 的培养箱中培养。

细胞传代和状态监测 : 使用 0.25% 胰蛋白酶 –EDTA 酶消化传代，确保细胞在对数生长期。通过相差显微镜和台盼蓝染色法检测细胞状态和活力。

（2）暴露处理 化合物准备 : 配制不同浓度的双酚 A (BPA)，以及其常见替代物（如 BPS、BPF）。

实验分组 : 将细胞分为对照组和不同浓度的处理组（如 0, 0.1, 1, 10, 100 μM），每组设置三重复。

处理时间 : 将各组细胞在含有不同浓度的化合物培养基中培养 24 小时、48 小时和 72 小时，分时段收集样本以评估时间依赖性效应。

（3）细胞毒性检测 – MTT 法 : 使用 MTT（3–(4,5– 二甲基噻唑 –2– 基)–2,5– 二苯基四唑溴盐 ）检测细胞的代谢活性。处理结束后，添加 MTT 溶液反应 4 小时，然后用 DMSO 溶解并测定吸光度（570nm）。

LDH 释放试验 : 收集培养上清，采用乳酸脱氢酶（LDH）试剂盒检测上清中 LDH 活性，以评估细胞膜完整性。

（4）分化能力评估 – 骨分化 : 采用成骨诱导培养基（含 BMP2、维生素 C 和 β – 甘油磷酸盐）诱导 14–21 天，行茜素红 S 染色和钙盐定量分析。

软骨分化 : 采用软骨诱导培养基（含 TGF– β 3）诱导 21 天，行阿尔辛蓝染色和糖胺聚糖定量分析。

脂肪分化 : 采用脂肪诱导培养基（含胰岛素、地塞米松和 IBM）诱导 14 天，行油红 O 染色和甘油三酯定量分析。

（5）分子生物学检测 –qPCR 检测 : 提取总 RNA，逆转录为 cDNA 后，采用 SYBR Green 检测体系，通过 qPCR 检测骨分化和软骨、脂肪分化相关基因（如 RUNX2、COL2A1、PPAR γ ）的表达水平。

3 实验结果

3.1 细胞毒性检测结果

在本研究中，我们系统地评估了双酚 A（BPA）及其替代物在不同浓度下对人间充质干细胞（hMSCs）增殖和细胞膜完整性的影响。我们的实验结果表明，在较高浓度（如 10 μM）下，BPA 显著抑制了 hMSCs 的增殖能力，24 小时后的增殖速率相比对照组减少了约 40%（P<0.05）。通过乳酸脱氢酶（LDH）释放实验进一步明确，BPA 处理组表现出明显的细胞膜损伤，LDH 释放量显著增加（P<0.01）。

相比之下，我们评估了几种常用的 BPA 替代物，包括双酚 S（BPS）、双酚 F（BPF）和双酚 AF（BPAF）[3]。结果显示，在相同浓度下（10 μM），这些替代物对 hMSCs 的毒性较小。其中，BPS 和 BPF 表现出更好的生物相容性，在最大暴露浓度下仅导致细胞增殖速率减少约 20%（P<0.05），而细胞膜完整性损伤不显著（P>0.05）。这些

结果表明，BPA 替代物可能具有更高的安全性。

3.2 分化能力评估

为了进一步探讨 BPA 及其替代物对 hMSCs 多向分化能力的影响，我们进行了定向诱导分化实验。实验表明，BPA 不仅显著抑制了 hMSCs 的增殖，还干扰了其向成骨细胞（osteoblasts）和软骨细胞（chondrocytes）的分化过程。在 BPA 处理后的 14 天中，成骨分化标志物 ALP 和矿化标记物钙沉积显著减少（P<0.01），软骨分化标志物如 II 型胶原（Collagen II）和蛋白多糖（Proteoglycan）合成也受到了显著抑制（P<0.01）。

相比之下，BPS 和 BPF 对不同分化路径的抑制作用较弱。BPS 处理组仅表现出轻微的 ALP 活性降低（P<0.05），钙沉积基本正常（P>0.05），而 BPF 处理组则未见显著差异（P>0.05）。这些结果表明，BPA 替代物可能在保持 hMSCs 多向分化能力方面具有优势，具有潜在的应用价值。

3.3 分子生物学检测结果

通过 RNA-Seq 和定量 PCR（qPCR）分析，我们进一步探讨了 BPA 及其替代物对 hMSCs 内多种基因和蛋白表达的影响。结果显示，BPA 暴露组中，与细胞增殖和分化相关的多个关键基因（如 c-Myc、Cyclin D1 和 Runx2）表达显著降低（P<0.01）。同时，信号通路分析表明，Wnt 和 BMP 等重要信号通路的活性明显受抑制（P<0.01），这可能是导致细胞毒性和分化障碍的关键机制。

相较之下，BPS 和 BPF 对这些基因和信号通路的影响较小。即使在高浓度暴露下，BPS 和 BPF 组的基因表达和信号通路活性变化不显著（P>0.05）。蛋白质水平的验证实验，包括 Western blot 和免疫荧光染色，同样支持这些结果。这些发现为我们揭示化合物的毒性作用机制提供了重要线索，并支持 BPA 替代物在实际应用中的潜力。

4 结论

本研究利用人源间充质干细胞（hMSCs）模型，系统地评价了双酚 A（BPA）及其几种替代物的细胞毒性。通过一系列实验手段，如细胞活力检测（MTT 或 CCK-8 试验）、细胞周期分析（流式细胞仪检测）、凋亡检测（Annexin V/PI 染色）、以及分化能力评估（成骨和成脂分化），我们全面评估了化合物的细胞毒性和潜在机制。

结果表明，双酚 A 在较高浓度下对 hMSCs 具有显著的毒性作用，主要包括显著的细胞周期停滞、细胞活性降低、凋亡率增加，并且在诱导的成骨和成脂分化过程中均表现出显著的抑制效应[4]。这些结果提示，双酚 A 的暴露不仅影响 hMSCs 的增殖能力，还可能干扰其向特定细胞类型分化的能力，从而抑制再生和修复功能。

相比之下，研究中的几种双酚 A 替代物（如双酚 S（BPS）、双酚 F（BPF）等）在相同浓度下表现出较低的细胞毒性。尽管在高浓度下这些替代物也会显著影响细胞的活力和分化能力，但其毒性作用的程度明显低于双酚 A。[5] 这些发现表明，某些替代物在减少细胞毒性方面具有一定的优势，具备未来应用的潜力。然而，不同替代物之间的效应存在显著差异，提示了在选择替代物时需要进行细致全面的评估。

通过本研究，我们不仅为双酚 A 及其替代物的毒性评估提供了科学依据，也为利用 hMSCs 模型研究化合物的细胞毒性累积了重要经验。特别地，我们通过分析不同细胞毒性指标之间的关联，揭示了不同化合物的作用机制，进一步丰富了干细胞在毒理学研究中的应用。

未来的研究方向将包括：

（1）深入的分子机制研究：通过高通量测序、蛋白质组学和代谢组学等现代技术手段，深入揭示双酚 A 及其替代物在细胞水平和分子水平上引发毒性效应的具体机制。

（2）长期暴露研究：通过长期、低剂量暴露实验，模拟环境中的真实暴露情况，评估双酚 A 及其替代物在慢性暴露下的潜在健康风险。

（3）新的替代物开发：在现有替代物的基础上，通过化学修饰等手段，开发毒性更低、功能更优的双酚替代物，为工业应用和公共健康提供更安全的选择。

未来，我们将继续深入探索化合物毒性作用的分子机制，尤其是针对环境中广泛存在的小分子化学物质对人类健康的潜在威胁。我们计划使用高通量测序技术、蛋白质组学和代谢组学等先进手段，全面解析这些化合物在细胞和分子水平上的作用方式。与此同时，我们还将积极探索与其他学科的跨领域合作，进一步优化和完善现有的毒理学评价体系。

我们的终极目标是通过多层次、多维度的系统研究，揭示潜在的毒性机制，为环境保护和公共卫生事业贡献更多力量。这些研究不仅有助于制定更为科学合理的公共健康政策，也为新型环保材料的开发提供了重要参考。

我们相信，通过不断地努力和创新，未来我们将能够

为应对环境污染和化学物质对人类健康的威胁提供更加有效的解决方案。

参考文献：

[1] 孙维兴 , 赵永超 , 赵然尊 . 间充质干细胞移植治疗心肌梗死 : 问题、症结及新突破 [J]. 中国组织工程研究 ,2021,25(19):3103-3109.

Sun W X,Zhao YC,Zhao R Z.Mesenchymal stem cell trans- plantation in the treatment of myocardial infarction: prob- lems ,crux and new breakthrough[J].Chin J Tissue Eng Res,2021,25(19):3103-3109.

[2]Yu H,Lu K,Zhu J,et al. Stem cell therapy for ischemic heart diseases[J].Br Med Bull,2017,121(1):135-154.

[3]Dabbah M, Attar-Schneider O,Zismanov V,et al. Multiple myeloma cells promote migration of bone marrow mesenchy- mal stem cells by altering their translation initiation[J].J Leukoc Biol,2016,100(4):761-770.

[4] 李朝富 , 王艳 , 赵然尊 , 等 . 骨髓间充质干细胞源外泌体调控心肌微血管内皮细胞增殖的机制研究 [J]. 第三军医大学学报，2019,41(23):2313-2321.

Li Z F,Wang Y,Zhao R Z,et al. Mechanism of exosomes re- leased from bone marrow stem cells regulating proliferation of cardiac microvascular endothelial cells[J].Journal of Third Military Medical University,2019,41(23):2313-2321.

[5] 蔡秋程 , 范洪凯 , 熊日晖 , 等 . 骨髓间充质干细胞对心脏死亡脂肪变供肝移植后肝功能的保护 [J]. 中国组织工程研究 ,2019，23(17):2625-2629.

作者简介：

史蓓蓓（1983—），女，汉，山西阳泉人，本科学历，单位山西工商学院，职称中级实验师，研究方向人体解剖学。

何岳岫（2004—），男，汉，山西灵石人，目前本科在读。

基金项目：

课题项目 ;" 四真三化“FT 工作坊教（导）学模式构建基础医学课程实施路径研究（课题编号：GH-230189）。

结核性胸膜炎的诊断进展

仲晓晓　魏晓娴　龚燕茂　赵丽娟　丁爱莲
德宏州人民医院　云南德宏傣族景颇族自治州　678400

摘　要：结核病是全球最大的公共卫生问题，每年有近 1000 万新发病例，仍是全世界最主要的致死传染病之一。全球结核病防控的挑战因耐多药结核病的出现而加剧，2021 年这一类疾病的新增病例达到了惊人的 45 万例 [1]。作为结核病在肺部以外的表现形式，胸膜炎扮演了关键角色 [1]。它源于结核杆菌直接侵袭以及机体对细菌成分的后期免疫反应引发的炎症，显著引发了胸腔积液的问题 [1]。在中国，胸膜炎患者占结核病总人数的比例在 6.5% 至 8.7% 之间，其病理过程可能导致胸膜纤维化、粘连甚至包裹，进而严重损害呼吸功能和肺功能 [1]。由于胸腔积液中结核杆菌的含菌量过低无法到达抗酸染色法检查下限（100 个细菌 /L）导致胸腔积液涂片查抗酸杆菌、培养等方式诊断结核性胸膜炎其敏感性较低 [1]。内科胸腔镜是诊断结核性胸膜炎的高效手段，据文献报道，可弯曲内科胸腔镜对不明原因胸腔积液的确诊率为 80%-90%，对恶性胸膜疾病的诊断率在 94% 以上，对结核的诊断率在 95%，并且在对结核性胸腔积液的治疗方面具有独特作用，在胸腔镜下，急性期的结核性胸膜炎通常展现为壁层胸膜的普遍性红肿和水肿，伴有类似米粒的微小变化或零星的小肿块 [1]。进入慢性阶段，会观察到灰白至淡黄、质地不一的纤维素沉着，以及由广泛粘连导致的包裹性积液 [1]。然而，胸腔镜检查技术性强，对操作者的技术水平有较高要求，许多基层医院尚不具备此类能力。此外，结核病往往在贫困、营养不良和卫生条件恶劣的地区高发。鉴于这些因素，在基层或偏远地区，依赖胸水检测来提供精确的诊断具有显著的重要性和实用性。结核性胸腔积液相关的生物标志物，如 ADA、IFN-γ 和白细胞介素 -27（IL-27）、分子生物学 GeneXpert 技术等有助于 TPE 的诊断。

关键词：结核性胸膜炎；生物学指标；结核病

引言

结核病仍然是全球最严重的传染病之一，尤其在发展中国家，其发病率和死亡率依然居高不下。结核性胸膜炎作为结核病的一种常见类型，因其特殊的病理机制和临床表现，引起了广泛的关注。近年来，随着医学技术的进步，结核性胸膜炎的诊断方法不断更新和改进。本文旨在综述结核性胸膜炎的最新诊断进展，探讨各种诊断技术的应用及其临床价值，以期为临床诊断和治疗提供参考。

1 结核性胸膜炎的病理与临床表现

1.1 病理机制

结核性胸膜炎是由结核杆菌侵入胸膜后引起的一系列复杂的免疫反应和炎症反应所导致的胸膜病变。结核杆菌的侵袭途径多种多样，可以通过血行播散、直接扩散或者通过淋巴系统扩散到达胸膜。在血行播散的情况下，结核杆菌通过血液传播到胸膜，引发局部感染。直接扩散则是指结核杆菌从邻近的受感染部位（如肺部）直接扩散到胸膜。而淋巴系统扩散则是通过淋巴液将结核杆菌带到胸膜区域。一旦结核杆菌到达胸膜，便会引发一系列的炎症反应。这些反应不仅是对结核杆菌本身的直接反应，还涉及到机体对细菌成分的免疫反应。这种复杂的免疫反应机制包括巨噬细胞的吞噬作用、T 细胞介导的免疫反应以及各种炎症介质的释放。这些炎症反应导致了胸膜的纤维化、粘连以及包裹现象，从而引起胸腔积液和呼吸功能的损害。

1.2 临床表现

结核性胸膜炎患者通常表现为急性或亚急性发病，常见症状包括胸痛、咳嗽、发热和呼吸困难。胸痛通常是由于胸膜炎症引起的胸膜摩擦所致，而咳嗽和呼吸困难则是由于胸腔积液的存在。体格检查可能发现胸膜摩擦音、呼吸音减弱以及叩诊浊音等体征。影像学检查（如胸部 X 线、CT）通常显示胸腔积液，且可能伴有肺部病灶。

2 诊断方法

2.1 腺苷脱氨酶

腺苷脱氨酶（ADA），一种普遍存在于细胞内的酶，尤其在活跃的 T 细胞内，对淋巴细胞发育至关重要，其在结

核病的诊断中具有广泛应用价值，特别是在胸膜炎的诊断中[2]。研究表明，通过 ADA 诊断结核性胸膜炎，其敏感性和特异性分别为 86% 和 88%，具体来说，一项针对西班牙 16 项研究的汇总分析，共涉及 4147 名患者，结果显示其敏感性和特异性分别高达 93% 和 92%[3]。ADA 又分为两个同工酶，即 ADA1 和 ADA2，其中 ADA1 在淋巴细胞和单核细胞中表现活跃，而 ADA2 主要在单核细胞和巨噬细胞中发挥作用[3]。一项深入研究指出，相比于总 ADA（参考值：52.4U/L），以 40.6U/L 为阈值的 ADA2 更具诊断优势，其敏感性和特异性分别为 97.2% 和 94.2%，并且其 AUC 达到了 0.968[4]。

然而，在实际临床应用中，需要注意的是，老年人和吸烟者患结核性胸膜炎时，ADA 水平可能偏低[5]。相反，ADA 在其他病症如肺炎旁积液、脓胸、间皮瘤、肺癌、淋巴瘤以及类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等结缔组织疾病的诊断中，可能会显示出升高[6]。在结核病高发区，如果患者有胸腔积液且以单核细胞为主，且 ADA 超过 40U/L，可能暗示结核性胸膜炎，此时可考虑诊断性抗结核治疗[6]。但在低结核病发病率地区，如果 ADA 检测结果低于 30U/L，这可能是排除结核性胸膜炎的一个重要依据[7]。尽管胸水中的 ADA 检测在结核性胸膜炎诊断中有较高的敏感性和特异性，但仍需警惕因肺炎或脓胸合并胸腔积液导致的 ADA 假阳性[8]。因此，临床实践中，对胸水 ADA 的判断应与其他实验室指标相辅相成，以确保准确诊断[8]。

2.2 γ－干扰素释放试验

γ－干扰素释放试验（IGRAs），是结核分枝杆菌特异性抗原刺激 T 淋巴细胞，通过检测分泌 γ 干扰素的量或分泌 γ－干扰素 T 细胞的数量来认定检测结果，被广泛应用于结核病患者的诊断中，有研究表现，γ－干扰素释放试验在结核病的诊断中敏感度为 91.26%、特异度 80.13%、准确度 89.37%，较结核菌素皮肤试验（TST）、结核分枝杆菌抗体（TBAb）或结核分枝杆菌免疫球蛋白（TB-Ig）更有价值[9]。而在 823 例结核病患者中的研究表明，IGRAs 诊断敏感度为 86.9%，特异度为 82.4%，阳性预测值为 69.5%，阴性预测值为 93.2%，根据分析，IGRAs 在临床上是否有较高的阴性预测意义[10]。临床工作中还应关注部分高危人群如 HIV 感染者、免疫抑制剂使用者等可能存在免疫抑制状态而导致 IGRAs 为假阴性，同时堪萨斯分枝杆菌、海洋分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌等几种 NTM 可导致 IGRAs 出现阳性。除了肺结核以外，IGRAs 在肺外结核的诊断中也具有价值，但敏感度及特异度欠佳，一项通过血液、胸水分别进行 IGRAs 的荟萃分析[11]，诊断结核病的敏感性分别为 77% 和 72%，特异性分别为 71% 和 78%；而另一项研究发现，胸水 γ－干扰素特异性效应 T 细胞检测对于结核性胸膜炎的诊断有着较高的敏感性和特异性，均达到 90% 以上，其 ROC 曲线下面积大于 90%[12]。所以，临床工作中对胸水查 IGRAs 的意义并未明确，需联合外周血同时进行 IGRAs 检查，而且无诊断结核性胸膜炎的临界值标准，胸水在进行 IGRAs 检查的临床意义还需要进一步的研究探讨。

2.3 白细胞介素 -27

IL-27 是新型异源二聚体细胞因子，是白介素 -12 家族成员，它来源于激活的抗原提呈细胞[13]。IL-27 可通过抑制 T 细胞的分化和 IFN-γ 的分泌，降低结核杆菌杀伤力，是结核分枝杆菌感染人体后免疫应答中的一种重要的细胞因子。2012 年，首次采用 ELISA 方法研究了 IL-27 在结核性胸腔积液与非结核性胸腔积液中的诊断价值[14]。随后，有多项研究均指出 IL-27 在结核性胸腔积液中的重要价值[15] [16] [17]。

一项国内研究显示，以 838ng/L 为最佳临界值，IL-27 诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 95.0%，特异度为 97.2%[18]。由此可见，IL-27 可能是临床诊断结核性胸腔积液的优势指标之一，也有研究表现，IL-27 联合其他实验室指标，如 Gene Xpert MTB/RI，诊断结核性胸膜炎的敏感度为 86.72%，特异性为 100%[19]。在与 ADA 的联合中，敏感度 92%，特异度 92%，均具有较高的临床应用价值[20]。

2.4 糖类抗原 125

糖类抗原 125（CA125）是一种大型跨膜糖蛋白，源于体腔、输卵管、子宫及宫颈内膜上皮细胞。通常，由于细胞间连接和基膜的屏障作用，CA125 不会进入血液[21]。然而，当组织发生恶性变化时，CA125 会聚集到细胞边缘，导致细胞膜电位改变，从而释放 CA125 抗原[21]。CA125 被广泛用作上皮性卵巢癌的生物标志物。然而，临床观察发现，结核性胸膜炎患者的胸腔积液中 CA125 和 ADA 水平高于非结核性胸膜炎患者[21]。同样，CA125 水平也可能在结核性胸膜炎患者体内上升，提示除肿瘤疾病外，非肿瘤性疾病也可能导致 CA125 增加。例如，肺结核、胸膜炎、慢性阻塞性肺病和肺炎等呼吸系统疾病都可能引起 CA125 水平上升。因

此，仅依赖 CA125 一项指标来判断临床疾病并不具备高度特异性 [22]。有研究指出，血清 CA125 结合 ADA 用于诊断结核性胸膜炎，其敏感性、特异性和精确度均超过 80%[22]，联合检测的 AUC 达到 0.926，具有显著统计学意义。这些发现对结核性胸膜炎的诊断具有重要参考价值，临床实践中应密切监测相关指标的变化 [22]。

2.5 分子诊断技术

近期，分子诊断技术实现了显著提升，其中 X-pert MTB/RIF 这一基于巢式实时荧光定量 PCR 的实验室诊断平台，具备同时鉴别结核分枝杆菌群和 rpoB 耐药性的能力 [23]。尽管在肺结核患者痰液样本中，其敏感性（79.5% 至 99.1%）和特异性（87.8% 至 99%）表现出色，被广泛应用作为快速诊断工具，但在肺外结核，特别是胸膜炎的诊断上，研究结果呈现出多样性 [23]。据文献所述，X-pert 在胸膜炎诊断中的敏感性较低，但特异性保持较高水平，如在一项包含 2486 名患者、24 项研究的综合分析中，其诊断胸腔积液结核的敏感性仅为 51.4%，特异性达 98.6%，这可能与积液内结核菌数量偏低有关 [23, 24]。在临床实践中，我们观察到将胸水送检 X-pert 呈阳性的比率相对较低，部分经活检证实为肉芽肿性病变的胸膜炎患者，X-pert 结果却呈现阴性 [25]。因此，单纯依赖 X-pert 进行诊断，可能导致部分胸膜炎病例的误诊或漏诊。

二代测序技术（NGS），是目前临床在感染性疾病方面运用较广泛的检查手段，能够快速检测目标样本中的核苷酸序列经过高通量测序和生物信息学处理，直接获得样本中所有微生物的核苷酸和表达水平信息，通过比较列出可能的病原体。在一项国内的前瞻性单机构研究中 [26]，我们纳入了 105 位疑似活跃结核病的参与者，通过 NGS、培养技术和 Xpert 方法分别检验痰液、胸腹水、脓液和脑脊液样本。以临床确诊结果为基准，NGS 在识别所有活跃结核病例中的表现，其敏感度达到了 44%，略高于 Xpert 的 42%，显著高于培养法的 29%[26]；在特定的 13 例肺结核案例中，NGS 与 Xpert 的敏感度持平，均优于传统的培养方法，表现为 62% 和 38%[26]；然而，在处理 16 例肺外结核样本，特别是涉及胸水的情况时，NGS 的表现并不如 Xpert 出色，其敏感度仅为 31%，这与传统培养法的水平相当，均为 31%[26]。另一项研究表明，胸腔积液 mNGS 检出结核杆菌阳性率为 35.3%[27]。可能与结核杆菌为胞内菌，释放到细胞外的核酸较少，且结核性胸膜炎胸水量较大，采用 NGS 难以检测到；也可能与结核性胸膜炎的发病机制如迟发性变态反应有关。一项在 80 例结核性胸膜炎患者中的研究发现 [28]，通过 mNGS 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 68.8%、特异度为 80.0%，阳性预测值 94.6%，阴性预测值为 60.7%，同时研究发现，在诊断结核分枝杆菌利福平耐药性方面，mNGS 诊断灵敏度较 Xpert 稍低，在临床工作中，可考虑联合其他技术共同发挥各自优势，快速、准确的诊断结核性胸膜炎同时提高耐药性的评估。

3 总结与展望

结核性胸膜炎是最常见的肺外结核之一，也是胸腔积液最常见的原因之一，临床工作中对胸腔积液的鉴别较为棘手，且抗结核治疗时间长，药物不良反应多，医疗环境透明化等导致诊断性抗结核治疗这样的方案在临床上少之又少。尽管结核性胸膜炎中结核分枝杆菌的存在往往浓度低且不易检测，现有的诊断手段，如培养、显微镜检查、细胞数量测定、ADA 水平检测、γ 干扰素释放试验等，在确定结核性胸膜炎时显示出一定的局限性 [29]。X-pert-MTB/RIF 检测在精确度上表现出色，但其敏感性并不理想。侵入性检查虽效果显著，但由于各种原因并未广泛实施。因此，临床实践中亟需寻找更优的生物标志物来提升结核性胸膜炎的诊断效能。通过学习发现，IL-27 是诊断结核胸膜炎一个较理想的指标，在以后的临床工作中应开展并进一步验证，包括 cut-off 值的确立；还有研究认为，在胸腔积液中检测结核分枝杆菌游离核酸（cf-TB）可以提高结核性胸膜炎的诊断性，有研究通过 ROC 曲线分析发现胸水 CF-TB 诊断结核性胸膜炎的最佳 Ct 值为 38.489，其灵敏度、特异度分别为 91.5% 和 97.1% [29]，与传统的结核性胸膜炎检测方法相比，其灵敏度更高，且特异度优于结核免疫学检查法，在今后的工作中需进一步通过验证，为进一步提高结核性胸膜炎患者的诊治水平。

参考文献：

[1]Gill MK,Kukreja S,Chhabra N.Evaluation of nested polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous pleurisy[J].J Clin Diagn Res,2013,7(11):2456-2458.

[2] 陈效友 . 结核性胸膜炎的诊断现状和展望 [J]. 中国防痨杂志 ,2017,39(11):1153-1156.

[3]Gui X,Xiao H.Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase(ADA):a systematic review and meta-analysis[J].Int J Clin Exp Med,2014,7(10):3126-3135.

[4]Palma R,Bielsa S,Esquerda A,et al.Diagnostic accuracy of pleural fluid adenosine deaminase for diagnosing tuberculosis. Meta-analysis of Spanish studies[J].Arch Bronconeumol 2019 Jan,55(1):23-30.

[5]Lee SJ,Kim HS,Lee SH,et a1.Factors influencing pleural adenosine deaminase 1evel in patients with tuberculous pleurisy[J].Am J Med Sci,2014,348(5):362-365.

[6]Mollo B,Jouveshomme S,Philippart F,et al.Biological markers in the diagnosis of tuberculous pleural effusion[J].Ann Biol Clin(paris),2017,75(1):19-27.

[7] 姜建平 , 顾宇彤 , 李菁等 . 腺苷脱氨酶在胸腔积液鉴别诊断中的作用 [J]. 临床肺科杂志 ,2006,11(1):14-15.

[8] 何彦侠 , 薛兵 . 误诊为结核性胸水的脓胸 1 例并文献回顾 [J]. 中国医药指南 ,2015,(8):221-222.

[9] 黄德东 , 刘庭贵 , 张云等 . γ- 干扰素释放试验在活动性肺结核诊断中的价值 [J]. 中华肺部疾病杂志 ,2020,13(3):329-333.

[10] 沈圆兵 , 王会芳 , 徐亮等 . 全血 γ- 干扰素释放试验对结核病的诊断价值 [J]. 国际呼吸杂志 ,2016,36(20):1535-1538.

[11]Aggarwal AN,Agarwal R,Gupta D,et al.Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Pleural Tuberculosis:a Systematic Review and Meta-Analysis[J].J Clin Microbiol 2015,52:2451-2459.

[12] 王俊 , 戴亚新 , 刘君等 . 胸水中干扰素特异性效应 T 细胞检测对结核性胸膜炎诊断的价值评估 [J].Chin J Lab Diagn,2018,22:0430.

[13]Pflanz S,Timans JC,Cheung J,et al.IL-27,a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein,induces proliferation of naive CD4+T cells[J].Intensive Care Med,2008,34:683-691.

[14]Weibing Yang,Qiuli Liang,et al.Cell origins and diagnostic accuracy of interleukin 27 in pleural effusiongs[J].PloS One,2012,7(7):e40450.

[15]Xia H,Ye ZJ,Zhou Q,et al.IL-27 and IL-27-producing CD4+T cells in human tuberculous pleural effusion[J].Tuberculosis(Edinb),2014,94(6):579-588.

[16]Skouras VS,Magkouta SF,Psallidas I,et al.Interleukin-27 improves the ability of adenosine deaminase to rule out tuberculous pleural effusion regardless of pleural tuberculosis Prevalence[J].Infect Dis(Lond),2015,47(7):477-483.

[17]Wang W,Zhou Q,Zhai K,et al.Diagnostic accuracy of interleukin 27 for tuberculous pleural effusion:Two prospective studies and one meta-analysis[J].Thorax,2018,73(3):240-247.

[18] 孙美玲 , 闫迪 , 姜淑卷 . 白细胞介素 -27 对结核性胸腔积液的诊断价值 [J].Natl Med J China,September 16,2014,Vol.94,No.34.

[19] 刘薇 , 鲍洁 , 张新等 . 胸腔积液中 IL-27 及 GeneXpertMTB/RIF 联合检测有助于结核性胸膜炎的快速诊断 [J]. 内科急危重症杂志 ,2022,28(5):387-389.

[20] 席素雅 , 乔庆哲 , 刘薇等 . 白介素 -27 联合腺苷脱氢酶在结核性胸膜炎中的诊断价值 [J]. 中国医刊 ,2022,57(4):382-385.

[21] 冯月娟 , 童岳阳 , 陈刚等 . 内科胸腔镜检查对不明原因胸腔积液的诊断价值 [J]. 浙江临床医学 ,2017,19(3):436-438.

[22] 包义波 , 赵兴婵 .CA125 和腺苷脱氨酶测定在结核性胸膜炎诊断中的应用价值 [J]. 中华医院感染学杂志 ,2020,30(15):2287-2291.

[23]Rufai SB,Singh A,Kumar P,et al.Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples[J].J Clin Microbiol,2015,53(11):3636-3638.

[24]Porcel JM,Palma R,Vald é s L,et al.Xpert®MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis[J].Int J Tuberc Lung Dis,2013,17(9):1217-1219.

[25]Sehgal IS,Dhooria S,Aggarwal AN,et al.Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion:Systematic Review and Meta-analysis.J Clin Microbiol 2016;54:1133-1136.

[26]Zhou X,Wu H,Ruan Q,et al.Clinical evaluation of diagnosis efficacy of active Mycobacterium tuberculosis complex infection via metagenomic next-generation sequencing of direct clinical samples[J].Front Cell Infect Microbiol,2019,9:351.

[27] 张梦月 , 杨炯等 . 宏基因组二代测序在结核性胸膜

炎中的诊断价值 [J]. 临床内科杂志 ,2023,40(4):275-276.

[28] 李倩 , 邓彬彬 , 高朋健等 .mNGS 在结核性胸膜炎诊断和耐药性评估中应用价值 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版),2021,18(5):87-92.

[29] 程亮 , 华少鹏 , 姜艳平等 . 游离 DNA 检测在结核性胸膜炎中的诊断价值 [J]. 中国热带医学 ,2024,24(2):162-165.

作者简介：

仲晓晓（1987—），女，傈僳族，云南人，硕士研究生，德宏州人民医院，副主任医师。研究方向为呼吸重症、间质性肺病、胸膜疾病。

先天性齿突小骨合并寰枢椎脱位患儿 1 例及文献回顾

柳翔云　郑修军　李田米　寇建强
青岛大学附属医院　山东青岛　266003

摘　要：齿突小骨是少见的颈椎畸形，1886 年由 Giacomini 最先报道 [1]。齿突小骨合并寰枢椎脱位病人较为少见。此类病人因齿突小骨的畸形导致寰枢关节不稳，易产生严重后果，我科于 2024 年成功治疗 1 例齿突小骨合并寰枢椎脱位的小儿患者，取得良好效果，现报道如下。

关键词：齿突小骨；寰枢椎脱位；椎弓根螺钉系统；寰枢椎融合；文献回顾

1 病史资料

患儿，男，12 岁，4 小时前在校和同学打闹致颈部外伤，感枕颈部疼痛、不敢活动伴双上肢麻木，行走不稳。无昏迷，无恶心、呕吐，无呼吸困难、胸闷憋气，无躯干部束带感。急到当地医院就诊，予以简单固定后于 2024 年 4 月 18 日来我院就诊。因病人颈部疼痛严重，不敢活动，X 片拍摄受限，急诊行颈椎三维 CT 及颈椎 MR 检查，结果考虑：寰枢椎脱位，先天性齿突小骨，颈部脊髓损伤。为进一步治疗，收入我科。病人自受伤以来，无大小便异常，颈托外固定保护。

既往史：病儿既往身体健康，无传染病、精神病史，无内科疾病病史，无外科手术病史，无药物过敏史。

个人史：无外地久居史，无疫区、疫情等接触史，无牧区、矿区、高氟区等居住史，无放射性物质、有毒物质接触史，无特殊药物服用史。

查体：神志清，枕颈部压痛，颈部伸屈、侧屈及旋转活动受限，四肢皮肤温痛觉无明显减退，双侧三角肌、肱二头肌、肱三头肌、屈腕肌、伸腕肌及双手握力正常，双侧髂腰肌、股四头肌、胭绳肌、胫前肌、小腿三头肌、踇背伸肌肌力正常。双侧肱二、三头肌腱反射正常，双侧桡骨膜反射正常，双侧膝反射、踝反射阴性，双侧霍夫曼征、巴氏征阴性。

影像学检查 颈椎三维 CT 结果考虑：1. 先天性齿突小骨 2. 寰齿间隙增宽，符合寰枢关节脱位表现 3. 寰枢椎水平椎管狭窄。颈椎 MR 结果考虑：1. 寰枢椎形态异常，寰枢关节脱位可能性大，伴同层面椎管狭窄 2. 颈髓内异常信号，脊髓损伤可能性大，请结合临床。（见图一 – 四）

初步诊断：1. 寰枢椎脱位 2. 颈部脊髓损伤 3. 先天性齿突小骨。

入院后完善各项辅助检查及术前准备，于 2024 年 4 月 26 日在全麻下行颈椎后路寰枢椎复位植骨融合内固定术。术中气管插管全麻成功后，病人俯卧位，头部置于头架上，颅骨牵引 3KG。透视下病人寰枢椎脱位基本复位。常规消毒、铺巾，取颈后正中切口，长约 7cm。依次切开皮肤、皮下及深筋膜，剥离椎旁肌，显露寰枢椎后弓及椎板，于环椎双侧侧块各置入 1 枚 ø3.5mm、长度 28mm 短尾万向椎弓根螺钉，枢椎双侧椎弓根各置入 1 枚 ø3.5mm、长度 26mm 短尾万向椎弓根螺钉，放置预弯的纵棒提拉复位并固定寰枢椎，磨钻打磨寰枢椎后弓及椎板皮质骨，形成粗糙面，同种异体骨植骨。再次透视见寰枢椎复位及 4 枚椎弓根螺钉位置满意，放置引流管 1 根，逐层缝合，无菌敷料包扎。术后麻醉恢复室苏醒后四肢活动良好，安返病房。术后预防性应用抗生素 48 小时，24 小时拔除引流管，佩戴颈托下地活动。病人术后四肢感觉、运动功能正常。行走不稳症状消失。术后第三天行颈椎正侧位片、颈椎 CT 三维重建及颈椎核磁共振检查显示：颈椎椎弓根螺钉位置满意，寰枢椎脱位已复位，复位情况良好，颈椎管局部狭窄已解除，脊髓已无受压情况（见图五 – 九）。术后第 5 天病人出院，嘱佩戴颈托 6 周并进行康复训练。定期门诊复查。

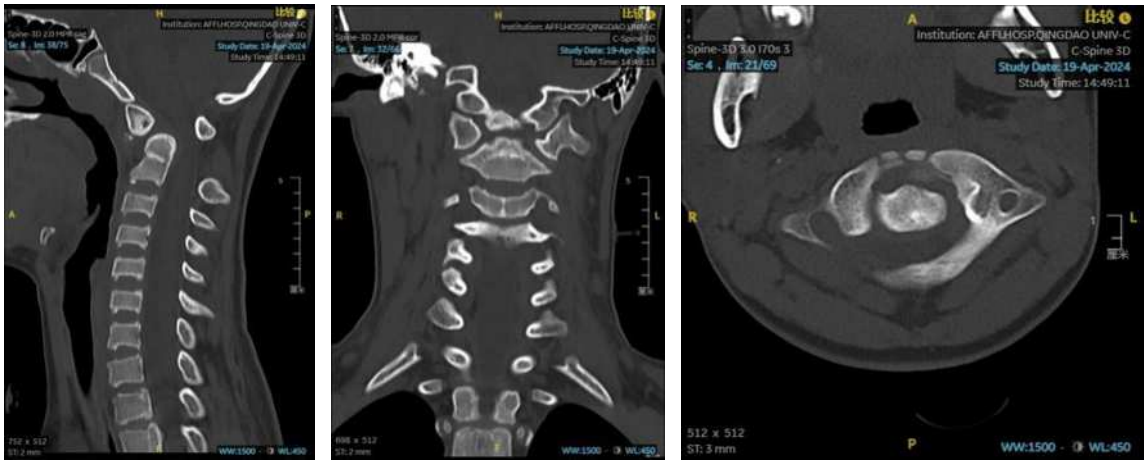


图 1、2、3 术前颈椎三维 CT 矢状位冠状位及水平位示：寰枢椎脱位、先天性齿突小骨，局部颈椎管变窄，颈部脊髓受压。

图 4 术前颈椎 MR 示：寰枢椎脱位、先天性齿突小骨，寰枢椎脱位并同层面椎管狭窄，颈髓内异常信号，脊髓损伤可能性大。

图 5、6 术后颈椎 X 线片显示寰枢椎复位良好，内固定位置满意。

图 7、8、9 颈椎三维 CT、MR 示：寰枢椎脱位复位满意，局部椎管狭窄及脊髓受压情况已解除，内固定位置满意。

2 讨论

齿突小骨是指由皮质光滑的小骨替代了正常的齿状突，小骨游离，与枢椎椎体无骨性连接 [2]。Greenberg 将齿突畸形分为五型。本例病人为Ⅰ型。齿突小骨导致寰枢椎关节位置变化及稳定性改变，引起寰枢椎脱位，其分型方法较多，目前常用的分型是 Yin 等提出的 3 型分法 [3]；即可复性、难复性及不可复性。以及 Tan 等提出的外科分型 [4]；即牵引复位型、手术复位型和不可复位型。本例病人为 3 型分法的可复性型、外科分型的牵引复位型。

齿突小骨的发病机制仍然存在争议。包括先天性因素学说和后天性因素学说。先天性因素学说认为是胚胎发育期齿突与枢椎体融合失败所致 [5]；该学说认为许多齿突小骨病人以往不存在颈部外伤病史，并且一般伴有其他的先天性畸形。包括、Klippel–Feil 综合征以及 Down 综合征等。有学者报道家族中姐妹及父女同时患有齿突小骨，也有报道称同卵双胞胎都患有齿突小骨，并且影像学上显示两者齿状小骨的形态基本相同，这些案例说明齿状突形成异常可能与家族性发育有着密切关联。赞同先天性假说的学者指出，单纯的外伤并不能促使齿突小骨的形成，但是，外伤情况的存在会导致局部软组织的损伤，进而造成稳定性的破坏，使原本存在的齿突小骨得以暴露。后天性因素学说认为是齿突基底部存在发育缺陷，受外伤等影响后易发生骨折，因局部血运差出现骨折不愈合，从而形成齿突小骨 [6, 7, 8]。 后天性因素学说认为外伤是导致齿突小骨形成的因素。有报道称一对同卵双胞胎病例，其中 1 人在颈部受到外伤后出现齿突小骨，而另外 1 人没有颈部外伤史情况及齿突小骨，认为齿突小骨的形成可能与外伤及局部血供不足相关。

齿突小骨与枢椎椎体局部的骨不连，破坏了寰枢关节的稳定性，在这种情况下，微小的外伤就可能导致寰枢关节发生脱位。齿突小骨的临床表现多样，从没有症状、轻度寰枢椎不稳到脊髓受压 [9]，情况严重者可出现瘫痪或死亡 [10]。有学者将临床表现分为 4 类：1. 无临床症状；2. 局部头颈痛、斜颈等症状；3. 颈部脊髓受压表现；4. 继发于椎 – 基底动脉血供不足的症状 [11]。

齿突小骨合并寰枢椎脱位的确诊需依赖病史、症状、体征及影像学检查。其中影像学检查尤为重要 [12]。齿突小骨与齿突骨折临床上易发生混淆 [13]。最常见的检查为 X 线片，包括颈椎正侧位片、张口位片及动力位片。颈椎张口位片对于考虑有寰枢关节异常的病人是一种最简单也最常规的检查方式。在 X 线片上表现为齿突与枢椎椎体不相连，呈游离状态，其大小形态不规则。通过张口位 X 线片可以观察齿突小骨形态特征，对齿突小骨进行分型。颈椎侧位片可以观察到寰椎前弓、齿突小骨及枢椎椎体矢状位的形态，由于齿突与枢椎体不连，其局部结构已发生改变，寰齿间隙的距离已经不能用来判断寰枢椎是否脱位。颈椎动力位片主要是观察颈椎在后伸的状态下寰枢关节的位置及前屈状态下寰枢关节的位置，再将两种状态下的寰枢关节位置进行对比，对寰枢关节是否脱位及分型的初步判断有重要意义。CT 对齿突小骨的诊断优于 X 线，三维 CT 重建可以显示颅颈交界区的畸形，对枕 – 寰枢椎后部骨性结构显示更清晰，可显示高跨椎动脉，对术中内固定应用有重要指导意义 [14]。MRI 检查主要观察脊髓情况。脊髓在明显受压变性后可出现信号改变，提示脊髓可能存在变性缺血或脱髓鞘改变。

Helenius 等 [15] 认为如果病人不存在寰枢关节脱位、不稳，

无脊髓压迫症状，病人可先行保守治疗，定期复查。但也有学者认为齿突的游离使寰枢关节一直处于不稳的状态，轻微外伤即可导致脊髓的严重损伤，即使病人无临床症状也建议行手术治疗[16]。当由于齿突小骨的原因出现寰枢关节不稳而产生各种临床症状，尤其是出现脊髓损伤情况的时候，保守治疗效果不满意，需要进行手术来稳定寰枢关节而达到治疗的目的。颈椎后入路的寰枢椎植骨融合内固定术及枕颈植骨融合内固定术是治疗寰枢椎脱位的主要手术方式，齿突小骨导致的寰枢椎脱位的手术方式也是如此。在条件允许的情况下，临床上一般采取颈椎后路寰枢椎植骨融合内固定术，该术式创伤小、因手术导致的活动功能丢失少、恢复快。如果存在寰枢椎后部骨性结构的发育异常而导致局部椎弓根螺钉置入困难的情况，则可选择颈椎后路枕颈植骨融合内固定术，但该术式融合固定节段长，会使患者颈部活动功能丢失明显，给病人日后的生活带来诸多不便。根据寰枢关节脱位分型的不同，临床上手术治疗的方式也是不同的。吴星火等[17]认为对于齿突小骨合并可复性寰枢关节脱位病人，直接后路寰枢椎固定融合即可，既能解除压迫、稳定寰枢关节，又最大限度的保留寰枕的旋转功能。对于难复性及不可复性寰枢椎脱位患者，经口前路松解联合后路固定融合是目前治疗的主要手术方式[18]。Hao[19]等采用前后联合入路治疗22例难复性寰枢关节脱位病人，病人术后症状均得到改善，效果满意。其中术前、术中行颅骨牵引有利于寰枢关节的复位及术中寰枢关节的稳定，从而达到简化手术的目的[20]。

综上所述，临床中齿突小骨合并寰枢关节脱位病人较为少见。此类病人早期可能无特殊临床表现，在发生外伤、退变等因素后出现临床症状才被发现。因齿突小骨畸形导致寰枢关节不稳，容易产生严重后果，建议该类病人积极进行手术治疗。本例患者的成功救治，对今后临床上此类病人的治疗，可提供一定的借鉴。

参考文献：

[1] ZARANTONELLO P, SPINNATO P, VOMMARO F, et al. Imaging Findings in an Early Symptomatic Dystopic Os Odontoideum.[J]. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 2020,48(4).

[2] ALVARADO A M, DOMINO J S, GRABB P A, et al. Treatment of pediatric unstable os odontoideum with adjacent degenerative cyst: case presentation and literature review[J]. Childs Nerv Syst, 2020,36(11): 2863–2866.

[3] 尹庆水，刘景发，夏虹，等. 寰枢椎脱位的临床分型、外科治疗和疗效评定 [J]. 中国脊柱脊髓杂志，2003(01): 39–42.

[4] TAN M S, ATUL G, KUNIYOSHI A, et al. [Clinical practice guideline of integrated traditional Chinese and western medicineatlantoaxial dislocation (AAD) (2019)][J]. Zhongguo Gu Shang, 2020,33(1): 27–37.

[5] TANG X, TAN M, YI P, et al. Atlantoaxial dislocation and os odontoideum in two identical twins: perspectives on etiology[J]. Eur Spine J, 2018,27(Suppl 3): 259–263.

[6] SUBY J A, NOVELLINO P, DA P G, et al. Elongated odontoid process in late Holocene skeletal remains from B6 archaeological site, Mendoza, Argentina[J]. Int J Paleopathol,2018,22: 86–91.

[7] MCHUGH B J, GRANT R A, ZUPON A B, et al. Congenital os odontoideum arising from the secondary ossification center without prior fracture[J]. J Neurosurg Spine, 2012,17(6): 594–597.

[8] WHITE I K, MANSFIELD K J, FULKERSON D H. Sequential imaging demonstrating os odontoideum formation after a fracture through the apical odontoid epiphysis: case report and review of the literature[J]. Childs Nerv Syst, 2013,29(11): 2111–2115.

[9] DIAS R P, BUCHANAN C R, THOMAS N, et al. Os odontoideum in wolcott–rallison syndrome: a case series of 4 patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016,11: 14.

[10] RAHIMIZADEH A, MALEKMOHAMMADI Z, KARIMI M, et al. Unstable os odontoideum contributing to cervical myelopathy and obstructive sleep apnea[J]. Surgical Neurology International, 2019,10: 125.

[11] ROWLAND L P, SHAPIRO J H, JACOBSON H G. Neurological syndromes associated with congenital absence of the odontoid process[J]. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1958, 80(3): 286–291.

[12] ZHANG Z, WANG H, LIU C. Acute Traumatic Cervical Cord Injury in Pediatric Patients with os Odontoideum: A Series of 6 Patients[J]. World Neurosurg, 2015,83(6): 1180–1181.

[13] AYDIN F, BAYRAKTUTAN U, SADE R, et al. The Rare Anomaly That Can Be Confused With Fracture: Os Odontoideum[J]. J Craniofac Surg, 2020,31(1): e67.

[14] ZHANG Z, WANG H, LIU C. Acute Traumatic Cervical Cord Injury in Pediatric Patients with os Odontoideum: A Series of 6 Patients[J]. World Neurosurg, 2015,83(6): 1180–1181.

[15] HELENIUS I J, BAUER J M, VERHOFSTE B, et al. Os Odontoideum in Children: Treatment Outcomes and Neurological Risk Factors[J]. J Bone Joint Surg Am, 2019, 101(19): 1750–1760.

[16] WHITE D, AL–MAHFOUDH R. The Role of Conservative Management in Incidental Os Odontoideum[J]. World Neurosurg, 2016,88: 615–695.

[17] 吴星火 , 杨操 , 郜勇 , 等 . 单纯后路与前后联合入路手术治疗成年型齿突游离小骨并寰枢关节脱位 [J]. 中国矫形外科杂志 , 2016,24(24): 2209–2215.

[18] TANG X, WU X, TAN M, et al. Endoscopic transnasal anterior release and posterior reduction without odontoidectomy for irreducible atlantoaxial dislocation[J]. J Orthop Surg Res, 2019,14(1): 119.

[19] HAO D, HE B, ZHENG Y, et al. Single–stage Anterior Release and Sequential Posterior Fusion for Irreducible Atlantoaxial Dislocation.[J]. Clinical spine surgery, 2016,29(5).

[20] 胡旭栋 , 蒋伟宇 , 陈云琳 , 等 . 游离齿状突并发寰枢关节脱位的治疗策略及疗效分析 [J]. 中国骨伤 , 2021,34(04): 321–327.

作者简介：

柳翔云（1979—），男，汉族，青岛大学附属医院脊柱外科，研究生学历，副主任医师，研究方向：脊柱外科。

医疗保障政策对自然分娩率、分娩镇痛率及住院费用的影响

阳永宪[1] 权芳[1] 田伟[1] 向英[1] 史文艳[2*] 李晓辉[1]

1. 贵州省遵义市播州区人民医院，贵州 遵义 563100

2. 遵义医科大学第二附属医院麻醉科，贵州 遵义 563000

摘　要：目的 探讨分娩镇痛纳入医疗保障政策后对我院自然分娩率、分娩镇痛率及住院费用的影响。方法 收集我院将分娩镇痛纳入医疗保障政策前后分娩孕妇。2021 年度人群为对照组，2022 年度人群为研究组，比较两组自然分娩率、分娩镇痛实施率及住院费用。结果 与对照组比较，研究组自然分娩率明显下降（49.94% vs 52.96%，X^2=7.171，P=0.008），分娩镇痛率明显增加（86.07% vs 68.85%，X^2=168.95，P<0. 001），分娩镇痛住院总费用无明显变化 [(4703.85±1429.11) 元 vs (4787.10±944.50) 元，t=1.887，p=0.059]。但分娩镇痛自付费用明显降低 [(1672.50±694.71) vs (2962.78±473.42)，t=59.638，p ＜ 0.001]。结论 分娩镇痛纳入医疗保障政策后，分娩镇痛实施率明显增加，产妇住院总费用改变不明显，但个人支付费用明显减少。自然分娩率改善不显著，可能与二胎政策开放后，高龄产妇和疤痕子宫增多等社会因素有关。

关键词：分娩镇痛；医疗保障；自然分娩率；分娩镇痛率；住院费用

分娩是妊娠的自然结局，但产痛十分剧烈，甚至让人难以忍受。椎管内分娩镇痛不仅能有效减轻产妇产痛，还能为器械助产或产程中转剖宫产提供快捷及良好的麻醉效果，临床上已广泛应用[1, 2]。但该技术在医保政策中属于舒适化医疗的一部分，医保资金不予报销，许多受经济状况及消费水平限制的产妇受医疗费用限制，强忍剧痛或选择剖宫产方式结束分娩。随着我国新时期生育政策变化，孕育二胎、三胎妇女将不断增加，提高自然分娩率，降低剖宫产率已成重要社会问题[3, 4]。国内部分省、市如北京市、上海市、浙江省、江苏省等将分娩镇痛纳入基本医疗保险报销范围。2021 年 12 月末，贵州省医保局下发《关于制定部分医疗服务项目价格的通知》（黔医保发〔2021〕82 号）[5]，我省 2022 年 1 月 1 日起将分娩镇痛纳入医保报销项目，以期推广普及分娩镇痛技术，减轻分娩疼痛，提高自然分娩率，降低剖宫产率，降低住院分娩产妇医疗自付费用，鼓励育龄妇女生育。

1 对象与方法

1.1 研究对象

经遵义市播州区人民医院伦理委员会批准（伦理号：2022002），收集我院 2021、2022 年度入院分娩孕妇，根据《中国椎管内分娩镇痛专家共识（2016 版）》[6] 分娩镇痛技术适应症及禁忌症，纳入研究对象。纳入标准：①产妇自愿应用椎管内分娩镇痛技术；②经产科医师评估，可阴道分娩或经阴道试产者。排除标准：①产妇不同意，拒绝签署知情同意书；②产妇无法配合进行椎管内穿刺；③存在椎管内阻滞禁忌证，包括凝血功能障碍、穿刺部位感染及损伤、产妇低血容量或低血压、颅内压增高、严重脊柱畸形、神经系统疾病；④对局部麻醉药或阿片类药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 椎管内分娩镇痛技术

我院实施连续硬膜外自控分娩镇痛技术。

1.2.2 椎管内分娩镇痛流程

①产程开始后，产妇提出要求。②产科医师、助产士、麻醉科医师进行评估。③签署椎管内分娩镇痛知情同意书。④准备相关物品，建立生命体征监测及胎心监测。⑤开放静脉通路，吸氧；⑥实施椎管内镇痛操作。⑦镇痛管理。⑧镇痛记录。⑨分娩镇痛结束，观察 2h 返回病房。⑩ 24h 内随访，观察镇痛后恢复情况，积极处理相关并发症。

1.2.3 椎管内分娩镇痛操作步骤

①准备相关药品、物品和设备。②启动血压、脉氧饱和度和胎心监测。③开放静脉补液。④协助产妇摆放体位（侧卧位或坐位）。⑤择 L2–3 或 L3–4 间隙行硬膜外穿刺。⑥留置硬膜外导管，给予试验剂量。⑦试验剂量阴性后妥善固定导管，产妇左倾或右倾平躺，避免平仰卧位。⑧给予硬膜外负荷量。⑨分娩镇痛期间监测和评估。⑩连接并启动镇痛

药物输注装置。

1.2.4 椎管内自控分娩镇痛

①硬膜外穿刺置管成功，予试验剂量 1% 利多卡因 5ml。观察 5min 无异常，硬膜外推注负荷量 4 ~ 8ml（0.1% 盐酸罗哌卡因 +0.5μg/ml 舒芬太尼）。② 20min 内根据产妇视觉模拟评分（VAS），用 0.1% 盐酸罗哌卡因 +0.5μg/ml 舒芬太尼处理爆发痛，使 VAS 评分≤ 3。③镇痛泵配置：0.1% 盐酸罗哌卡因 +0.5μg/ml 舒芬太尼混合液。④镇痛维持：患者自控硬膜外镇痛（patient controlled epidural analgesia, PCEA）联合持续硬膜外输注（continuous epidural infusion, CEI）进行镇痛维持。⑤镇痛泵参数设置：背景剂量为 5 ~ 8ml/h，产妇自控剂量 6 ~ 8ml/ 次，锁定时间 20 ~ 30min。

1.2.5 分娩镇痛期间监测

①镇痛期间全程监测并记录产妇生命体征（呼吸、心率、血压、血氧饱和度）及胎心。椎管内分娩镇痛首次注药每 5min 监测产妇生命体征，直至半小时。后每半小时监测一次生命体征。②首次负荷量注入后 10min、20min 通过视觉模拟评分（VAS）评估宫缩疼痛，VAS 评分≤ 3 为镇痛有效。③通过改良 Bromage 评分进行运动阻滞监测。④分娩镇痛结束后继续观察产妇生命体征 2h，无异常情况后返回病房。

1.3 观察指标

2021、2022 年度住院分娩产妇例数、自然分娩例数、分娩镇痛例数、分娩镇痛产妇住院费用。

1.4 统计学分析

所有数据导出为 Excel 格式后，运用 SPSS22.0 软件进行数据统计及分析。计数资料用百分比描述，组间比较采用 $\chi 2$ 检验；计量资料采用独立样本 T 检验，$P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组自然分娩率比较

对照组总分娩例数为 3971 例，其中自然分娩为 52.96%，非自然分娩为 47.04%。研究组总分娩例数为 3867 例，其中自然分娩率为 49.94%，非自然分娩为 49.94%。与对照组相比，研究组的自然分娩率下降，非自然分娩率增加（X2=7.171，P=0.008）（表 1）。

2.2 两组分娩镇痛实施率比较

在自然分娩的产妇中，对照组实施无痛分娩 1448（68.85%）例，非镇痛分娩 655（31.15%）例。研究组中实施无痛分娩 1662（86.07%）例，非镇痛分娩 269（13.93%）例。与对照组相比，研究组实施无痛分娩的比例显著增加（X2=168.95，P<0. 001）（图 1）。

2.3 两组分娩镇痛住院总费用及自付费用比较

究中组中镇痛分娩总人数为 1662 例，人均住院总费用 4703.8548(±1429.11108) 元，人均自付费用为 1672.4953(±694.70872）元。对照组中镇痛分娩总人数为 1663 例，人均住院总费用为 4787.1043 (±944.50403) 元，人均自付费用 2962.7787(±473.41677）元。两组人均住院总费变化不明显（t=1.887，p=0.059）。但相对于对照组，研究中的人均自付费用显著降低（t=59.638，$p < 0.001$），见图 2。

3 讨论

我们的研究结果显示，相较于 2021 年，2022 年产妇的无痛分娩率显著提高，但人均住院总费用并没有增加，自付费用反而有所降低，这可能与医保政策的落实和相关政策的宣传密切相关。之前，我国分娩镇痛长期受观念、价格、体制、利益及就医环境等因素影响，发展一直不容乐观。将无痛分娩纳入医保管理不仅减轻了家庭的经济负担，也促进了医疗服务质量的提升和医疗公平性的提高。

在各种政策的扶持下 [7, 8]，无痛分娩率有了明显提高，但仍有进一步优化。罗威 [9] 等对上海 58 家医院进行了调查，结果显示 2017 年上海总体分娩镇痛率为 37.22%，其中 13 家妇幼专科医院分娩镇痛率为 56.75%。王一男等 [10] 报道，2020 年北京 94 家医院总体分娩镇痛率为 39.96%，其中 27 家妇幼专科医院分娩镇痛率为 69.27%。本研究结果显示，我院 2021、2022 年分娩镇痛实施率分布别 68.85%、86.07%，相比处于较高水平。主要原因：①政策支持。我省 2022 年 1 月 1 日起将分娩镇痛纳入医保报销，明确收费项目，按照医院等级收费，住院产妇愿意接受分娩镇痛。②院级层面高度重视。我院 2020 年底下发院内文件，鼓励开展分娩镇痛并实施绩效补助。③团队协作。产科医师、助产士、麻醉医师建立微信群，积极沟通交流。④加强宣讲。产科定期开展孕妇小课堂，宣传分娩镇痛技术。综上因素对我院分娩镇痛开展起到了积极推动作用。

分娩镇痛纳入医保报销，是一件利国利民的民生政策。众多专家呼吁将分娩镇痛纳入医保的单独收费项目，但只有贵州省、广州市、上海市和江西省将其纳入医保单独收费，在多数省市还是自费项目。本研究结果显示：分娩镇痛纳入医疗报

销政策后并未增加产妇医疗总费用，而个人支付费用显著降低。这项政策实施不仅减轻了产妇自然分娩过程中承受的痛苦，还减轻了经济负担，明显改善了产妇就医体验及满意度，也为产科质量提升及高质量发展提供保障。期望在当前我国新的生育政策情况下，分娩镇痛项目尽早纳入医保报销，促进其进一步开展的同时，对提升当前生育率起积极推动作用。

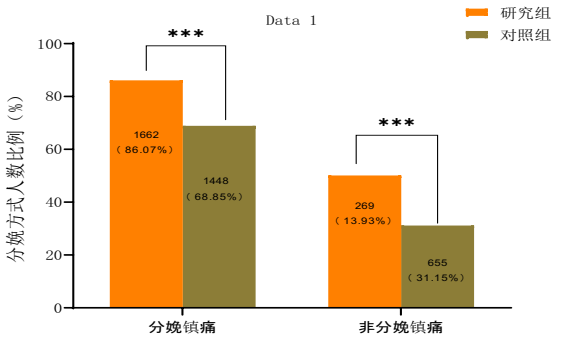
尽管我院分娩镇痛实施率明显提高，而自然分娩率无改善，剖宫产率仍处于较高水平。本研究显示：2021 年我院剖宫产率 47.04%、2022 年 50.76%。查阅近几年国内文献关于剖宫产率的报道：李胜华等 [11] 调查上海 52 家医院 2020 年 1 ~ 7 月剖宫产率 44.2%；曹奕等 [12] 调查重庆市 2020 年全市剖宫产率 47.59%；纪瑞云等 [13] 报道安徽省 23 家哨点医院 2019 ~ 2022 年平均剖宫产率为 45.54%，其中综合医院 2021 年剖宫产率 51.24%、2022 年剖宫产率 48.71% 。由此可见，国家大力提倡分娩镇痛后我国剖宫产率亦未出现大幅下降。其原因是否与疤痕子宫再孕、非医学指针剖宫产、高龄初产妇、妊娠合并症、中转剖宫产、社会因素等有关需进一步研究。

综上所述，医保管理对分娩镇痛的影响是全面而深远的。它不仅关系到产妇的疼痛管理和医疗服务质量，也涉及到医疗资源的配置、医疗公平性、患者选择权等多个层面。因此，需要综合考虑和平衡各种因素，以确保医保政策能够有效地促进分娩镇痛服务的提供和发展。

表 1 两组自然分娩率与非自然分娩率的比较 [例 (%)]

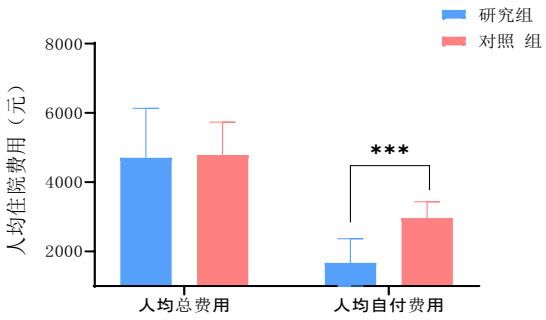
组别	对照组	研究组	X^2	P 值
自然分娩例数	2103（52.96%）	1931（49.94%）**	7.171	0.008
非自然分娩	1868（47.04%）	1936（50.06%）**		
总分娩例数	3971	3867	/	/

注：与对照组比较，**P ＜ 0.01



注：与对照组比，*p ＜ 0.001**

图 1 两组分娩镇痛与非分娩镇痛的比例



注：与对照组比，*p ＜ 0.001**

图 2 人均住院总费用和自付费用比较

参考文献：

[1]Calineata M, Jennewein L, Neef V, et al. Safety and Efficiency of Low-Dose Spinal Analgesia Compared to Epidural Analgesia in Treatment of Pain during Labour: A Case Control Study. J Clin Med. 2023. 12(18): 5770.

[2]Weiniger CF. Gerard W. Ostheimer Lecture: What’s New in Obstetric Anesthesia 2018. Anesth Analg. 2020. 131(1): 307–316.

[3] 夏敬梅 , 李文 . PDCA 管理方法在降低剖宫产率中的应用效果 . 临床医学研究与实践 . 2023. 8(14): 83–86.

[4] 高敏 . 新产程管理对分娩镇痛及降低剖宫产率的影响 . 中国继续医学教育 . 2020. 12(03): 84–86.

[5] 无 . 省医保局关于印发《贵州省医疗保障定点医疗机构评估细则 (试行)》的通知 (黔医保发 [2021]65 号). 贵州省人民政府公报 . 2021. (11): 4.

[6] 沈晓凤 , 姚尚龙 . 分娩镇痛专家共识 (2016 版). 临床麻醉学杂志 . 2016. 32(8): 3.

[7] 黄宇光 . 把握新机遇 开创新局面 . 临床麻醉学杂志 . 2021. 37(2): 2.

[8] 中华医学会麻醉学分会 . 麻醉后加强监护治疗病房建设与管理专家共识 . 中华麻醉学杂志 . 2021. 41(8): 4.

[9] 罗威 , 李胜华 , 张丽峰 , 罗艳 , 于布为 . 上海市分娩镇痛的现状调查 . 临床麻醉学杂志 . 2019. 35(01): 52–56.

[10] 王一男 , 王雷 , 侯振环等 . 北京地区妇幼专科医院医务人员对椎管内分娩镇痛认知情况的调查 . 临床麻醉学杂志 . 2020. 36(11): 1100–1105.

[11] 李胜华 , 罗威 , 张丽峰 , 徐子锋 , 田红 , 于布为 . 上

海市 2018–2020 年分娩镇痛调查与分析 . 上海医学 . 2021. 44(11): 841–845.

[12] 纪瑞云 , 陈磊 , 蒋晓敏 , 方向东 , 刘辉 . 2019—2022 年安徽省产科哨点医院剖宫产率及指征变化分析 . 中国妇幼卫生杂志 . 2023. 14(04): 3–7.

[13] 曹奕 , 杨相玲 , 王正琳 , 周晓军 . 重庆市 2010–2020 年剖宫产率现况及其影响因素分析 . 第三军医大学学报 . 2021. 43(22): 2495–2499.

作者简介：

阳永宪（1977—），女，汉族，贵州遵义，硕士研究生，遵义市播州区人民医院，副主任医师，临床麻醉。

基金项目：贵州省卫生健康委科学技术基金（No：gzwkj2023–180）。

医院医疗废物信息化建设实践与体会

李 莹　吴 胤　李丹丹
北京大学第一医院　北京　100034

摘　要：医疗废物管理是医院正常运行中的重要一环，涉及医疗安全、环境保护、从业人员安全、医疗质量等多个方面。随着信息技术的发展，部分医院逐步实现了医疗废物的信息化管理，从而提高管理效率、减少差错率以及有效进行医废溯源，但医院信息化建设并不是一蹴而就的，需要结合实际工作，真正让信息化管理工具发挥管理效能。本文剖析了北京某三甲医院医疗废物信息化建设的过程，详细探讨了医废信息化建设的实践及体会，并针对实践中遇到的问题提出了优化方案，同时通过日常培训和指导建立了医院自上而下、层级分明的监督管理机制，使医疗废物管理工作更加科学化、规范化。

关键词：医疗后勤信息化；医疗废物；信息化管理；全流程管理

引言

医疗废物，是指医疗卫生机构在医疗、预防、保健以及其他相关活动中产生的具有直接或者间接感染性、毒性以及其他危害性的废物。医疗废物中含有大量病原微生物，如果处理不当，很容易导致病菌传播，引发公共卫生事件。因此，医疗废物的正确处置在医院安全中至关重要。然而，传统的医疗废物管理存在着信息记录不全面、监管难度大、管理效率低下等问题。随着信息技术的不断进步，通过积极探索医疗废物信息化建设，从而提高管理水平，保障医疗安全。

1 医疗废物信息化建设的必要性

1.1 确保医疗安全

医疗废物具有一定的危险性，若管理不善易造成细菌传播、废物泄漏等医疗安全事故，传统医废转运工具（例如塑料医废转运桶）老旧简陋，密封性较差，无法起到防渗漏、防遗撒的作用，引入信息化建设可以实现对医疗废物收集、转运、贮存、处置等各个环节全流程的监控和追溯，及时发现并解决问题，有效预防医疗废物遗撒丢失，降低医疗安全隐患，有效防止医疗废物污染环境，确保医疗安全。

1.2 提高管理效能

传统的医疗废物管理大多依赖人工登记、交接、统计等方式，效率较低，容易出现遗漏或差错。监管部门无法进行实时监控，统计分析比较困难，很多环节无法控制，信息化建设可以实现医疗废物收集、转运、贮存、处置等各环节的信息化管理，为决策提供准确、及时的数据支撑，提高管理效能。

1.3 增强环境保护

不当的医疗废物收集处置可能会造成环境污染，很多医院存在医疗废物分类不清及混放，收集医疗废物数量不准确等现象，信息化建设有助于医院对医疗废物的源头产生、流向进行全流程监控，确保医疗废物规范化处理，减少对周边环境的影响和危害。

2 医疗废物信息化的构建

医疗废物信息化管理涵盖医疗废物从收集、转运、贮存、处置全过程，实现对医疗废物全链条的智能化、精细化管理，操作便捷，交接环节科学快速，转运安全有保障，提高管理效率和水平。

2.1 医疗废物产生、信息采集

采用手持终端实现医疗废物信息的自动化采集，实时记录医疗废物的产生信息，如产生时间、地点、种类、数量（重量）、交接人员信息等。

2.2 医疗废物收集、分类信息存储

使用 RFID 技术标识医疗废物容器或者外包装，实现对收集过程的全流程追溯。建立医疗废物信息数据库，对采集的信息进行分类管理。

2.3 医疗废物智能化转运

引入智能医废转运车，由标签打印机、扫码枪、电子秤、助力行驶电机、电池等设备组成，适用于医院内各个科室医疗废物的回收。可以自动采集不同科室医疗废物的数量、重量等信息，集统计、查询、打印功能于一身，配备 GPS 定位设备，对医疗废物运输车辆的路径、时间等进行实时监控。

进一步加强医疗废物的源头管理，使收集、暂存、运输等工作更加高效与规范，发现问题，可以迅速查询，做到源头清楚、数量（重量）清楚、路径清楚以及处置清楚。

2.4 医疗废物贮存

建立医疗废物仓储信息管理系统，记录储存量、入库时间、存放位置等信息。在医疗废物暂存地安装摄像头监控设备，有效防止医废丢失、被盗，并可以随时抽查医废贮存地医废从业人员现场作业规范性及医废从业人员与清运公司交接流程真实性，实现对整个医疗废物管理链条的实时监控和预警。

2.5 医疗废物处置

对医疗废物清运公司开放信息化使用权限，对医废末端处置环节进行实时数据上传及更新，收集医疗废物处理设备的运行数据，实现医废末端处置过程监督，实时监控处置过程。

2.6 医疗废物信息查询分析

提供医疗废物信息的查询、统计、分析等功能，基于运行数据分析医疗废物的产生趋势，为设施建设和处理能力配置提供依据，支持管理决策。

2.7 医疗废物信息共享

与医院各临床、医技科室以及监管部门（总务处、感控处、护理部）实现医疗废物信息的共享、监管与联动。

3 医疗废物信息化建设实例

3.1 医疗废物信息化建设引入

北京某三甲医院于 2024 年初在新院区投入医废信息化管理手段，引入智能医废转运车，配合手持终端 PDA、热敏打印机、电子秤等完成所有医疗废弃物收集过程的信息采集，并自动上传数据信息，完成院内所有流程信息采集，如图 1–3 所示。通过建立医疗废物管理信息系统，实现医疗废物生产、分类、交接、转运、贮存、处置全程在线监控，杜绝转运过程中医疗废物丢失、泄露等情况的发生。通过医疗废物信息化闭环监管工作，明确责任，确保实效，促进医疗废物收集全过程透明化、实时化、可追溯化，取得明显的成效。

图 1 智能医废转运车

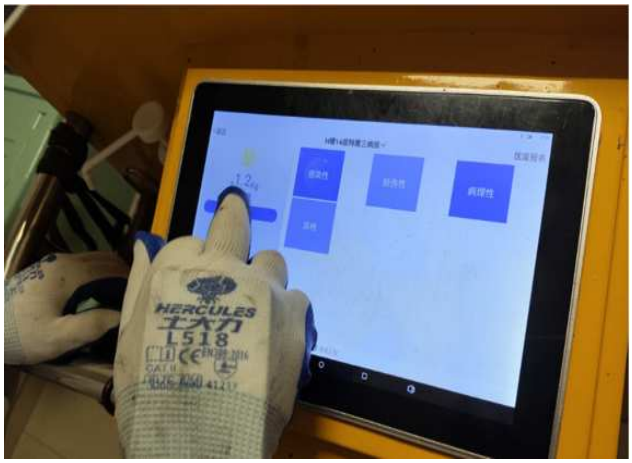


图 2 医废收集员使用智能医废车上传数据

图 3 医废条码打印

3.2 医疗废物信息化建设应用情况

2024 年 6 月对医废信息化未使用院区及已使用院区对

医废从业人员开展《医废信息管理系统的知信行》线上调查问卷，包括人员基本信息、从事医废相关行业的时间、从业人员对信息化系统的认知、实际工作过程中信息化应用的可行性以及信息化应用给实际工作带来的改变等 20 个问题，线上答题共 40 位医废从业人员参与。

调查问卷分析如下：

医疗废物从业人员以男性为主，其中收集人员 100% 为男性，主要原因是医疗废物收集转运过程侧重于体力劳动。年龄以 40–60 岁最多，文化程度较高，中学及以上学历人群占比 84%，其中大部分工作年限在 5 年以内，主要原因是医疗废物的收集具有专业性和多项法律法规的要求，对医废收集人员的整体素质要求较高。由于近些年来电子产品应用广泛，员工基本都会使用微信或者支付宝等功能，因此对于医废信息系统产品的学习和使用更加简便易掌握，如图 4 所示。

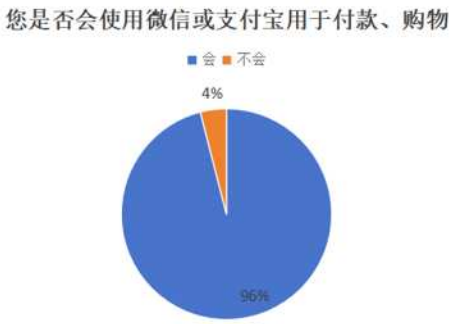


图 4 “是否会使用微信或支付宝用于付款、购物”答题情况

对于医疗废物信息系统的相关产品，如蓝牙秤、标签打印机、医废车、PDA 扫码电子设备等，未使用信息化系统的院区大多数员工之前从未接触过，如图 5 所示。所有人员都知道准确称重在医疗废物收集环节的重要性，但传统的收集方式并不能够对每一袋医疗废物进行准确称重，原因主要有电子秤携带和使用不方便的客观因素，也有收集人员随意简化流程、责任心不强等主观因素。

图 5“是否使用过医废信息化管理相关产品，如蓝牙秤、标签打印机、医废车、PDA 扫码电子设备等”答题情况

在日常转运过程中有 8% 的员工出现过医废遗撒，主要原因是违规操作、超载运输，如图 6 所示。医废信息系统的建立，能够实现对每一袋医疗废物的精准称重，不会出现因超载运输而造成的医疗废物遗撒。另外，部分产废科室的医疗废物无标签，造成医废来源无法追溯是比较普遍存在的现象，使用信息系统在收集称重时利用蓝牙打印机将标签打印后张贴到医废袋上，便于后续追溯。

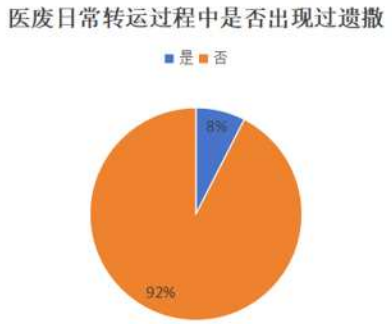


图 6 “医废日常转运过程中是否出现过遗撒”答题情况

信息系统的建立使医废收集和入库交接的时间有明显缩短，但目前仍存在一些问题，如图 7 所示，如蓝牙秤和标签打印机容易发生故障，在信号不好的区域扫码设备也会一定程度受限等缺点。但是，医废信息系统的建立和使用使工作流程更优化，工作效率明显提升，如图 8、图 9 所示，数据准确可靠、存储时间长，便于数据统计和分析。

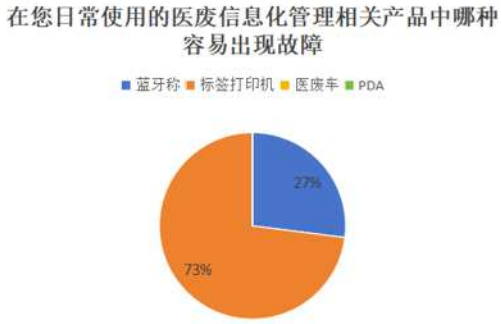


图 7 “日常使用的医废信息化管理相关产品中哪种容易出现故障”答题情况

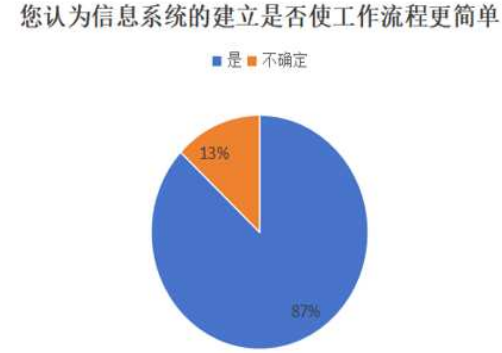


图 8 “信息系统的建立是否使工作流程更简单”答题情况

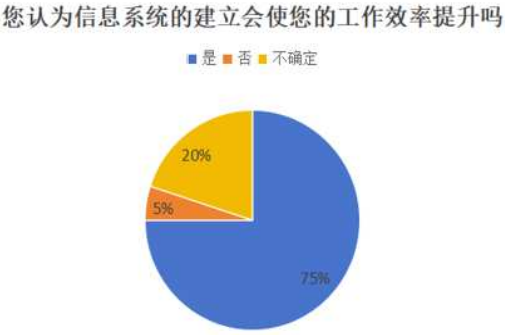


图 9 “信息系统的建立会使您的工作效率提升”答题情况

综上，通过对两个院区已使用及未使用医废信息系统的从业人员知信行线上问卷调查的分析，结合监管部门的日常质量控制、飞行检查情况，总结出医废信息化应用对比情况如表 1 所示：

表 1 已使用及未使用医废信息化系统情况对比表

	未使用	已使用
作业流程	依靠医废从业人员自觉性进行规范化作业流程，监管部门较难监管。	由电子化流程保证作业流程规范化，监管部门可实时通过系统查询业务操作，便于监督管理。
医废数据	交接过程由人工称重，手工记录在纸质三联单上，易产生误差，监管部门需要抽查大量纸质联单，电子报表为人工录入，纸质单据长期保存、查找困难，占用空间多。	信息化设备获取精确数据，数据实时上传，包括时间、地点、交接人员、种类、数量，自动产生电子报表，可实时监控查看，长久保存数据。
监督管理	监管部门需现场抽查和事后核对纸质联单，较难实时监督管理及纠正不规范操作。	远程实时监控，易于管理，不规范操作细节在系统上可识别预警。
库存管理	医废暂存地无实时量化数据，不便与清运处置公司沟通。	医废暂存地有实时库存信息，便于根据数据沟通协调。
数据分析	人工记录，工作量大，且记录维度较少，数据分析报表存在误差，缺乏规范性。	系统可通过历史数据完成各类大数据分析，图表、图例等呈现手段，更有效、科学分析数据，提供决策支持。
医废溯源	追溯困难较大，很难快速查出要溯源的产废科室。	通过扫描条码自动查询相应数据，相应医废信息可以一目了然。

4 医疗废物信息化应用体会

4.1 医疗废物信息化应用过程中的问题

4.1.1 系统兼容性

医院后勤智慧化系统包含业务模块复杂，医疗废物管理系统需要与医院后勤智慧化系统实现有效对接，以确保信息共享和业务协同，避免形成信息孤岛。

4.1.2 从业人员培训

医院需要对医废管理人员和从业人员进行信息化系统培训，提高医废从业人员对信息化系统的认知、接受程度及操作熟练度、真实性及安全性。

4.1.3 信息化硬件保障

信息化应用过程中使用的硬件较多，需要阶段性对硬件进行维护升级，如蓝牙秤和标签打印机容易发生故障，在信号不好的区域扫码设备也会一定程度受限等。

4.1.4 数据安全

医疗废物信息涉及环境、卫生等敏感领域，医院需要建立严格的数据安全管理机制，确保信息安全，严防信息泄露。

4.2 医疗废物信息化应用过程中的优化措施

（1）加强整体后勤智慧化建设，统筹信息化系统规划和设计，提高系统的开放性和兼容性，医废信息化作为整体后勤智慧化系统的一部分，模块分离但又相互关联。

（2）制定人员培训计划，确保管理人员及医废从业人员熟练掌握信息化操作流程，每季度监管部门组织第三方公司进行医废从业人员应急遗撒演练及培训，包括医疗废物管

理制度、岗位职责、医疗废物信息化转运流程、应急事件处理流程（如医废遗撒、针刺伤职业防护）等。做好从业人员岗前培训，岗前培训时间为 40 小时以上，考核不过关不能上岗。

（3）监管部门做好信息化硬件品牌及型号的调研工作，通过市场调研、其他医院咨询及试运行测试等方式，确定适合本医院医废信息化应用的配套硬件，对易损硬件及时维护升级更新，保障医废信息化系统平稳正常使用，提高效率。

（4）严格遵守国家关于数据安全、信息保护等相关法律法规，建立健全医废信息化数据安全管理制度，与第三方公司签订信息安全责任书，加强对系统和数据的监控和保护。

5 结语

医院医疗废物信息化建设的实践可以实时的、有效的、可视的监控医疗废物从产废科室到清运处置的整个生命周期，加强医疗废物的安全管理，防止疾病传播，保证从业人员健康，保护环境，有效划分医院及医疗废物清运、处置单位的责任，有效避免医疗废物处置过程的遗漏及丢失，杜绝医疗废物违规再利用的隐患，体现了医疗机构为保障生态环境安全的社会责任与义务。

医疗废物信息化管理为医院后勤提高精细化管理水平、保障医疗安全提供了有效模式与途径。在科技高速发展的今天，医疗机构应进一步推进医疗废物全流程信息化、科学化管理，不断完善信息化管理体系，为医院高质量发展提供有力支撑。

参考文献：

[1] 孟庆军 , 刘治 . 医院医疗废物管理体系的建立与实施 . 中国卫生事业管理 ,2017,34(5):361-363.

[2] 朱丽娟 , 李秋霞 . 医院医疗废物全过程管理模式的构建 . 中国卫生事业管理 ,2019,36(7):525-527.

[3] 张苏 , 李新远 . 医院医疗废物管理信息化建设中的关键问题与对策 . 中国医院后勤管理 ,2021,41(3):25-28.

[4] 石书娟 , 吴舒 . 医院医疗废物信息化管理系统的设计与实践 . 中国医院 ,2020,24(11):66-69.

[5] 罗海波 , 张志国 . 医院医疗废物信息化管理系统的构建与应用 . 环境工程技术学报 ,2021,11(3):254-261.

作者简介：

李莹（1989—），女，汉，北京，本科，北京大学第一医院总务处物业管理科副科长，工程师，医院后勤管理。

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费资助（北京大学第一医院科研种子基金项目）（National High Level Hospital Clinical Research Funding (Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital)，编号：2024SF21

去泛素化酶家族在头颈部肿瘤中的研究进展

周昱汝　王世博　刘雨璇　齐广莹 *
桂林医学院广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室　广西桂林　541004

摘　要：泛素化和去泛素化是蛋白质翻译后修饰的两种常用方法。蛋白质翻译后修饰的两种常用方式。这两种修饰会影响目标蛋白质在细胞内的定位、稳定性和功能。去泛素化过程涉及组蛋白修饰、细胞周期调节、细胞分化、细胞凋亡、内吞、自噬以及 DNA 损伤后的修复。此外，它还参与了癌变和癌症发展过程。在本综述中，我们将讨论这些问题，以了解去泛素化酶（DUB）在头颈部肿瘤中的功能。为进一步发现患者的潜在治疗策略。

关键词：头颈部肿瘤；去泛素化；泛素化

1 泛素系统

泛素是一种高度保守的小型调节蛋白，几乎存在于真核生物的所有组织中。泛素于 1975 年首次被发现。它通过与大量靶蛋白共轭来发挥各种功能。它可以发生多种不同的修饰。泛素蛋白由 76 个氨基酸组成，分子质量约为 8.5 kDa。在 ATP 提供能量的条件下，泛素分子通过级联催化反应与目标蛋白质结合，从而破坏目标蛋白质。

多重复杂级联催化网络反映了泛素系统的重要性和复杂性 [1] 。

泛素可以通过与自身的 Lys 连接形成多泛素链。聚合物链的形成通过底物与泛素分子之间的各种连接形成聚合物链 [2]。所有类型的泛素修饰都可以在细胞中检测到 [3, 4]。

更多的蛋白质，并参与内吞过程、DNA 损伤修复、激活蛋白激酶、改变蛋白质亚细胞定位、某些信号转导和应激反应等过程 [5–7]。K6 连接的多泛素化可参与微管稳定性和有丝分裂纺锤体定向的调控 [8] 。K27 连接的多泛素可参与 DNA 损伤修复和自身免疫调节 [9]。K6 和 K33 连接的多泛素可参与 DNA 损伤修复 [10]。由 K33 连接的多泛素还参与 I 型干扰素信号通路 [11]。

因此，泛素类型与细胞功能之间的复杂关系，导致泛素异常，进而引发复杂的疾病和肿瘤。

2 去泛素化酶（DUBs）

DUBs 通过裂解多泛素链或完全清除泛素化蛋白质中的泛素链来维持泛素系统的平衡。通过去泛素化游离泛素生成并循环使用 [12]。去泛素化在调节泛素依赖性通路中具有重要功能，包括细胞周期调节、细胞死亡、蛋白质降解、蛋白质功能、基因表达和信号转导 [13]。迄今为止，已发现约 100 种 DUBs，并将其分为 8 个不同的家族：泛素特异性肽酶（UBP/USP）家族、泛素 C 端羟化酶（UCH）家族、JAB1/MPN/MOV34 蛋白酶（JAMM）家族、卵巢肿瘤蛋白酶（OTU）家族、马查多 – 约瑟夫结构域（MJD）家族、DUB 家族（MINDY）、单核细胞趋化蛋白诱导蛋白（MCPIP）家族、以及 Zn 手指和 UFSP 结构域蛋白（ZUFSP）家族。其中，USP 家族是最大的 DUB 家族，在酵母中被称为 UBP 家族 [14]。

3 DUB 与肿瘤发生的关系

据报道，各种 DUB 与肿瘤抑制或致癌功能有关，因此可能是潜在的治疗靶点。肿瘤抑制因子 p53 通过调节细胞周期检查点、DNA 修复、衰老和凋亡的调控，在保护 DNA 免受各种损伤方面发挥着关键作用 [15]。原癌基因（MDM2）是一种 E3 泛素连接酶，是 p53 蛋白的主要调节因子 [16] 。它能诱导 p53 去核和降解。此外，细胞质中的泛素特异性肽酶 10（USP10）会对 p53 进行去泛素化，阻止 Mdm2 诱导的 p53 核输出和降解。DNA 损伤后，USP10 稳定并转运至细胞核，激活 p53 [17]。当受到外部压力时，泛素特异性肽酶 42（USP42）可与 p53 结合，并通过移除泛素链来稳定其蛋白质。因此，p53 信号通路的快速激活会导致细胞周期停滞，并进行 DNA 修复，从而防止细胞癌变。泛素特异性肽酶 15（USP15）可稳定 MDM2，并降解转录因子 NFATc2，从而调节 T 细胞的活化。USP15 的缺失可激活 T 细胞，增强其对细菌感染和肿瘤发生的反应 [18–20]。

因此，DUB 有许多不同的功能，直接影响细胞中多种蛋白质的稳定性，并与肿瘤的发生发展密切相关。然而，目

前对 DUB 的研究还不够深入，许多 DUB 的功能尚未得到证实。通过全面了解 DUBs 与肿瘤发生的关系，筛选与肿瘤进展密切相关的 DUBs，并深入研究 DUBs 在肿瘤中的作用机制，DUBs 的靶向治疗可以真正应用于临床抗肿瘤治疗。

4 USP 家族与头颈部肿瘤的关系

4.1 USP7 与头颈部肿瘤

USP7 是疱疹病毒（可能还有其他 DNA 病毒）的共同靶点，其最初的名称是与疱疹病毒相关的 USP（HAUSP）。[21]

USP7 调节许多参与肿瘤抑制和 DNA 修复的关键蛋白的周转。在正常的非应激条件下，USP7 优先靶向 p53。[22] USP7 进行了监管肿瘤抑制因子磷酸酶和紧张蛋白同源物（PTEN）和 FOXO4 通过去泛素化的、转录活性的核形式的定位，而不是稳定性。[23]USP7 还通过去泛素化和稳定参与这些途径的许多蛋白，在基因组稳定性中发挥重要作用，包括 BUB3、扣蛋白、ARF-BP1 等。这凸显了研究 USP7 作为涉及这些蛋白的癌症的治疗靶点的重要性。

Lee 等发现 USP7 通过稳定 TAZ 促进细胞增殖、迁移、体外侵袭和肿瘤生长。从机制上讲，USP7 通过选择性地去除其独立于经典 Hippo 激酶级联的 K48 连接泛素化链，与 TAZ 相互作用、去泛素化和稳定 TAZ。USP7 有效拮抗 β-TRCP 介导的 TAZ 泛素 - 蛋白酶体降解，并增强其核保留和转录输出。重要的是，USP7 的过表达与 HNSCC 患者的 TAZ 上调、肿瘤侵袭性和不良预后相关。USP7 的药理学抑制显着抑制了异种移植物和 PDX 模型中的肿瘤生长。总的来说，这些发现将 USP7 确定为 TAZ 的重要调节因子，并将 USP7-TAZ 信号转导轴定义为 HNSCC 的新型生物标志物和潜在治疗靶点。[24]

4.2 USP22 与头颈部肿瘤

USP22 由 525 个氨基酸组成，包含一个 n 端 UBP 型锌指和一个 c 端 USP 结构域。它参与 NAD 依赖蛋白去乙酰化酶 sirtuin 1，以及组蛋白 H2A 和 H2B，作为转录调控组蛋白乙酰化和去泛素化复合物的一部分，称为 Spt-Ada-Gcn5 乙酰转移酶（SAGA）。[25] 目前还没有关于 USP22 的结构数据，但其酵母同源物 Ubp8（泛素处理蛋白酶 8）已在 SAGA 复合物的去泛素化模块中结晶。SAGA DUB 模块是 Ubp8、Sgf11、Sgf73 和 Sus1 之间的紧密复合物，而 Ubp8 由其结合伙伴变构调控。USP22 由于其在多种癌症中的作用而参与了肿瘤的发生。[26] 过表达 USP22 与预后不良相关，可作为诊断期间的生物标志物。在“癌症死亡”特征基因研究中，USP22 已被确定为癌症干细胞标记物。全基因组表达谱分析确定了 11 个基因，它们可以作为预测转移和癌症治疗失败的标记物。[27]

Liu 等发现探讨了 USP22 的表达及其与 Aurora-B 和 Survivin 的相关性，以及 OSCC 的临床病理特征。USP22 在 OSCC 中高度表达。USP22 过表达与淋巴结转移和组织学分级相关（$P<0.01$）。此外，USP22 的表达与 Aurora-B（$P<0.01$）、Survivin（$P<0.01$）和 Ki-67（$P<0.01$）呈正相关。此外，USP22 小干扰 RNA 抑制细胞生长并降低 Aurora-B、存活素和细胞周期蛋白 B 的表达水平，同时上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A（p21）。这些数据表明，USP22、Aurora-B 和 Survivin 促进了 OSCC 的发展，并可能代表未来口腔鳞状细胞癌诊断和治疗的新靶点。[28]

4.3 CYLD 与头颈部肿瘤

与 USP7 类似，CYLD 属于 USP 中的半胱氨酸蛋白酶类。最近有研究表明，下调 CYLD 可通过激活 NFkB 增加乳腺癌转移。[29]CYLD 的 USP 结构域位于 c 端，包含一个与锌结合的 B-box 结构域。与其他 USP 结构域（如 USP7）相比，参与泛素结合的 USP 手指区域更短，这可以解释 CYLD 对 k63 连接的泛素链的偏好。[29] 在附加序列。CYLD 通过去泛素化关键因子，如 NFkB 必需调节因子和 TRAF2。[30]

Cui 等发现，在通常与人瘤病毒（HPV）感染相关的癌症中（例如头颈部鳞状细胞癌 HNSCC）CYLD 改变优先在 HPV 阳性与 HPV 阴性形式的疾病中观察到。CYLD 酶从底物蛋白中切割 K63 连接的多泛素，导致关键蛋白质复合物的分解和促进生长信号通路的失活，包括由 NF-κB、Wnt/β- 连环蛋白和 c-Jun N 末端激酶（JNK）介导的通路。功能丧失 CYLD 改变导致这些信号通路异常激活，促进肿瘤发生和恶性转化。总结了 CYLD 体细胞突变在 HPV 阳性癌症中的关联和潜在作用，特别强调了这些突变在肿瘤发生、侵袭和转移中的作用。[31, 32]

4.4 USP9X 与头颈部肿瘤

高度保守的 DUB USP9X 位于染色体 Xp11.4 上，最初被鉴定为果蝇脂肪面（faf）基因的人类同源物，随后命名为 DFFRX，该基因可逃避 X 染色体失活并在胚胎发育中发挥重要作用 [33]。USP9X 的蛋白序列及其分子功能在物种之间在进化上是保守的 。USP9X 的催化结构域在手指子结构域

中具有一个锌指基序和三个泛素结合位点，并且插入 β 发夹，有助于聚泛素链加工和赖氨酸（Lys）11–、Lys63–、Lys48–和 Lys6 键的裂解，使该蛋白能够执行多种细胞功能[34, 35]。

USP9X 主要存在于细胞质和细胞膜中，而少量蛋白质内化到线粒体 、细胞核和中心体中。USP9X 通过精确识别、募集和结合多种底物来调节细胞凋亡、有丝分裂保真度、炎症、核糖体停滞、增殖、上皮 – 间充质转化（EMT）、氧化应激、癌细胞干性、染色质重编程和耐药性，以实现靶向去泛素化和稳定化[34]。UP9X 还参与多种重要的经典信号通路，包括转化生长因子 –β （TGF–β ）、Hippo、Wnt/β –连环蛋白和 Janus 激酶（JAK）–STAT 信号通路。此外，已发现 USP9X 在大多数癌症样本中富集。

D M Nanayakkara 等发现，USP9X 蛋白水平与头颈癌细胞的增殖以及 Notch 通路活性之间存在直接相关性。然而，至少在 FaDu 中，USP9X 似乎没有通过 Notch 途径调节增殖[36]。免疫印迹显示，当 FaDu 细胞中 USP9X 耗尽时，mTOR 复合物 1 的下游靶标（即总核糖体蛋白 （S6） 及其磷酸化形式 （pS6））显着减少。相反，在永生化但非致瘤的 HaCaT 角质形成细胞中，USP9X 耗竭导致口腔鳞状细胞增殖增加，维持对 Notch 活性的直接调节。

5 小结与展望

去泛素化酶可以逆转靶蛋白的泛素化，维持底物蛋白的泛素化和去泛素化之间的平衡，并通过减少靶蛋白的去泛素化量来维持细胞内稳态。我们发现 USP 家族的表达和头颈部肿瘤发展中有着密切的联系，进一步探究 USP 家族作用的相关机制研究。因此，开发针对 USP 家族的靶向药物或者抑制剂，有助于头颈部肿瘤的诊治，提高头颈部肿瘤患者的生存率。

参考文献：

[1]POZHIDAEVA A, BEZSONOVA I. USP7: Structure, substrate specificity, and inhibition [J]. DNA Repair (Amst), 2019, 76: 30–9.

[2]KOMANDER D, RAPE M. The ubiquitin code [J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 203–29.

[3]PENG J, SCHWARTZ D, ELIAS J E, et al. A proteomics approach to understanding protein ubiquitination [J]. Nat Biotechnol, 2003, 21(8): 921–6.

[4]XU D, YUAN L, LIU X, et al. EphB6 overexpression and Apc mutation together promote colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 31111–21.

[5]MUKHOPADHYAY D, RIEZMAN H. Proteasome–independent functions of ubiquitin in endocytosis and signaling [J]. Science, 2007, 315(5809): 201–5.

[6]WANG G, GAO Y, LI L, et al. K63–linked ubiquitination in kinase activation and cancer [J]. Front Oncol, 2012, 2: 5.

[7]WU C J, CONZE D B, LI T, et al. Sensing of Lys 63–linked polyubiquitination by NEMO is a key event in NF–kappaB activation [corrected] [J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(4): 398–406.

[8]SRIVASTAVA D, CHAKRABARTI O. Mahogunin–mediated α –tubulin ubiquitination via noncanonical K6 linkage regulates microtubule stability and mitotic spindle orientation [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(2): e1064.

[9]LIU J, HAN C, XIE B, et al. Rhbdd3 controls autoimmunity by suppressing the production of IL–6 by dendritic cells via K27–linked ubiquitination of the regulator NEMO [J]. Nat Immunol, 2014, 15(7): 612–22.

[10]ELIA A E, BOARDMAN A P, WANG D C, et al. Quantitative Proteomic Atlas of Ubiquitination and Acetylation in the DNA Damage Response [J]. Mol Cell, 2015, 59(5): 867–81.

[11]LIN M, ZHAO Z, YANG Z, et al. USP38 Inhibits Type I Interferon Signaling by Editing TBK1 Ubiquitination through NLRP4 Signalosome [J]. Mol Cell, 2016, 64(2): 267–81.

[12]FARSHI P, DESHMUKH R R, NWANKWO J O, et al. Deubiquitinases (DUBs) and DUB inhibitors: a patent review [J]. Expert Opin Ther Pat, 2015, 25(10): 1191–208.

[13]PFOH R, LACDAO I K, SARIDAKIS V. Deubiquitinases and the new therapeutic opportunities offered to cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(1): T35–54.

[14]CLERICI M, LUNA–VARGAS M P, FAESEN A C, et al. The DUSP–Ubl domain of USP4 enhances its catalytic efficiency by promoting ubiquitin exchange [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5399.

[15]BLANDINO G, DI AGOSTINO S. New therapeutic strategies to treat human cancers expressing mutant p53 proteins [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 30.

[16]WU D, PRIVES C. Relevance of the p53–MDM2 axis to aging [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 169–79.

[17]YUAN J, LUO K, ZHANG L, et al. USP10 regulates p53

localization and stability by deubiquitinating p53 [J]. Cell, 2010, 140(3): 384–96.

[18]ZOU Q, JIN J, HU H, et al. USP15 stabilizes MDM2 to mediate cancer–cell survival and inhibit antitumor T cell responses [J]. Nat Immunol, 2014, 15(6): 562–70.

[19]SUN X X, CHALLAGUNDLA K B, DAI M S. Positive regulation of p53 stability and activity by the deubiquitinating enzyme Otubain 1 [J]. Embo j, 2012, 31(3): 576–92.

[20]CARNEIRO A P, REIS C F, MORARI E C, et al. A putative OTU domain–containing protein 1 deubiquitinating enzyme is differentially expressed in thyroid cancer and identifies less–aggressive tumours [J]. Br J Cancer, 2014, 111(3): 551–8.

[21]TAVANA O, LI D, DAI C, et al. HAUSP deubiquitinates and stabilizes N–Myc in neuroblastoma [J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1180–6.

[22]WU H T, KUO Y C, HUNG J J, et al. K63–polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF–1α and dictates H3K56 acetylation promoting hypoxia–induced tumour progression [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13644.

[23]WANG Q, MA S, SONG N, et al. Stabilization of histone demethylase PHF8 by USP7 promotes breast carcinogenesis [J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2205–20.

[24]LI J, DAI Y, GE H, et al. The deubiquitinase USP7 promotes HNSCC progression via deubiquitinating and stabilizing TAZ [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(8): 677.

[25]ZHANG X Y, PFEIFFER H K, THORNE A W, et al. USP22, an hSAGA subunit and potential cancer stem cell marker, reverses the polycomb–catalyzed ubiquitylation of histone H2A [J]. Cell Cycle, 2008, 7(11): 1522–4.

[26]ZHANG X Y, VARTHI M, SYKES S M, et al. The putative cancer stem cell marker USP22 is a subunit of the human SAGA complex required for activated transcription and cell–cycle progression [J]. Mol Cell, 2008, 29(1): 102–11.

[27]LEE H J, KIM M S, SHIN J M, et al. The expression patterns of deubiquitinating enzymes, USP22 and Usp22 [J]. Gene Expr Patterns, 2006, 6(3): 277–84.

[28] 孙晓梅 , 段晓峰 . 去泛素化酶在口腔鳞癌中的研究进展 [J]. 中国口腔颌面外科杂志 , 2024, 22(03): 294–9.

[29] 丁宁枫 . 结肠癌中去泛素化酶 USP22 调控癌基因 SRC 的分子机制研究 [D], 2023.

[30]LIU T, LIU J, CHEN Q, et al. Expression of USP22 and the chromosomal passenger complex is an indicator of malignant progression in oral squamous cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2040–6.

[31]KOVALENKO A, CHABLE–BESSIA C, CANTARELLA G, et al. The tumour suppressor CYLD negatively regulates NF–kappaB signalling by deubiquitination [J]. Nature, 2003, 424(6950): 801–5.

[32]VERHOEFT K R, NGAN H L, LUI V W Y. The cylindromatosis (CYLD) gene and head and neck tumorigenesis [J]. Cancers Head Neck, 2016, 1: 10.

[33]CUI Z, KANG H, GRANDIS J R, et al. CYLD Alterations in the Tumorigenesis and Progression of Human Papillomavirus–Associated Head and Neck Cancers [J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(1): 14–24.

[34]COURTOIS G. Tumor suppressor CYLD: negative regulation of NF–kappaB signaling and more [J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(7–8): 1123–32.

[35]JONES M H, FURLONG R A, BURKIN H, et al. The Drosophila developmental gene fat facets has a human homologue in Xp11.4 which escapes X–inactivation and has related sequences on Yq11.2 [J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(11): 1695–701.

[36]SCHWICKART M, HUANG X, LILL J R, et al. Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival [J]. Nature, 2010, 463(7277): 103–7.

[37]COX J L, WILDER P J, WUEBBEN E L, et al. Context–dependent function of the deubiquitinating enzyme USP9X in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(8): 1042–52.

[38] 芦文萱 , 唐伏秋 , 杨波 . 去泛素化酶 USP9X 在结肠癌组织中的表达及意义 [J]. 现代肿瘤医学 , 2020, 28(01): 88–91.

[39]HIJIOKA H, SETOGUCHI T, MIYAWAKI A, et al. Upregulation of Notch pathway molecules in oral squamous cell carcinoma [J]. Int J Oncol, 2010, 36(4): 817–22.

作者简介：

周昱汝（1993—），女，汉族，四川乐山，研究生，桂林医学院，学生，消化道肿瘤。

一例暴发性心肌炎患者的跨专业团队合作救治与护理

张赛鸿　王 越 * 李东倩　赵宏慧　何彦龙
山西白求恩医院急诊内科　山西太原　030032

摘　要：报道 1 例暴发性心肌炎患者在急诊科、导管室、心内科及相关辅助科室紧密配合下的救治护理过程。护理要点包括：心脏停搏的及时有效救治；采用跨专业团队合作模式，制定个性化救治措施；加强病情观察与护理，预防体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）及主动脉球囊反搏（infra-aortic balloon pump,IABP）的相关并发症；融入人文的心理护理。经过积极救治与护理，患者住院 22 天后病情好转出院。

关键词：暴发性心肌炎；抢救；团队合作；ECMO；IABP；护理

心肌炎是心肌受到各种原因引起的炎症性损伤。暴发性心肌炎属于一种特殊且严重的弥漫性心肌炎类型，其特点在于发病急骤、病情迅速恶化，患者很快出现血流动力学异常和严重心律失常，可能同时伴随或导致呼吸衰竭及肝肾功能衰竭，早期病死率极高 [1]。根据我国近年来实践经验和研究证据，采用“以生命支持为依托的综合救治方案”能显著提高患者存活率，并改善长期预后 [2]。因此，一旦怀疑或拟诊本病，需高度重视，极早识别、极早诊断、极早预判和极早救治。我院于 2023 年 4 月收治了一名暴发性心肌炎合并恶性心律失常、Ⅲ度房室传导阻滞及心跳呼吸骤停的患者，经过急诊科、介入科、心内科、相关辅助科室的及时有效救护，患者转危为安，22 天后好转出院，现将病例汇报如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者，女，29 岁，主因“发热 6 天，加重伴发作性意识障碍一天”于 4 月 27 日急诊入院。入院查体：患者意识丧失，面色发绀，颈动脉无法触及，立即给予心肺复苏，气管插管，呼吸机辅助呼吸，对症使用抗心律失常药物。实验室检查结果提示：肌酸激酶同工酶：22.65ng/ml，肌钙蛋白 I：3.31ng/ml，肌红蛋白：75.9ng/ml，N 端脑钠肽前体：11160pg/ml，白细胞 27.4 × 10^9/L，C 反应蛋白 6.63mg/L。床旁心脏超声显示左室壁呈现广泛运动减弱，左室收缩和舒张功能降低（射血分数 40%）。冠状动脉造影：冠状动脉左主干（LM）未见异常、左冠状动脉前降支（LAD）未见异常、左旋支（LCX）未见异常、右冠状动脉（RCA）未见异常、冠脉分布呈均衡型。患者入院被确诊为暴发性心肌炎，恶性心律失常，三度房室传导阻滞。

1.2 治疗及转归

入院后积极抢救对症治疗，患者仍反复出现心律失常、三度房室传导阻滞。于入院后 80 分钟转入介入室行心脏造影及放置临时心脏起搏器，入院后 2 小时转入心脏重症监护室（cardiac intensive care unit，CCU），入院后 4 小时给予主动脉球囊反搏（IABP）治疗，入院 5 小时给予静脉 – 动脉 ECMO（VA-ECMO）治疗。同时给予达菲、更昔洛韦抗病毒，甲强龙、人免疫球蛋白免疫调节，抗凝、输注成分血，营养支持等治疗。入院第 3 天，患者意识恢复，呼吸机试脱机可耐受，后拔除气管插管。入院第 4 天，心脏彩超室：室壁厚度及运动幅度正常，射血分数 62%，生命体征平稳，撤除 VA-ECMO，第 5 天撤除 IABP。入院第 15 天，患者病情平稳，转回心内科普通病房，继续抗感染、口服泼尼松片治疗，未出现其它不适，于 5 月 18 日病情好转出院。

2 护理要点

2.1 心脏骤停的及时有效救治

本例患者入急诊科时颈动脉无法触及，立即予以胸外按压，该患者在按压 2 分钟后，即出现挣扎，恢复意识，心电监护示心动过缓伴房室传导阻滞，心率 52 次 / 分，血压 74/38mmHg，给予肾上腺素静推的同时使用多巴胺升压治疗，但在 10 分钟后患者监护示室颤伴意识丧失、牙关紧闭，立即予以 200J 非同步电除颤及胸外按压，并给予阿托品、肾上腺素静推，患者 2 分钟后心电监护转复，意识恢复，但 5 分钟后又再次出现心率下降（23 次 / 分），面色发绀，痛苦貌，立即予以持续不间断胸外按压 15 分钟，直至颈动脉、

股动脉搏动均可触及，血管活性药物维持下有效循环建立并保持，期间患者出现挣扎、痛苦貌，但未停止胸外按压。在患者有效循环恢复后，急查血气分析示：酸碱度：7.05，氧分压：45mmHg，二氧化碳分压：33mmHg。考虑因持续缺血缺氧而引起的酸中毒及低氧和，后在可视喉镜下经口气管插管，保证呼吸道通畅，并予以呼吸机辅助呼吸。随着低氧血症和酸中毒的纠正，心肌的收缩能力增强，从而改善了心脏的循环功能。

2.2 采用跨专业团队合作模式，制定个性化救治措施

本例患者在入院时心电监护提示恶性心律失常、Ⅲ度房室传导阻滞，在积极抢救的同时急诊科医生第一时间联系了心内科会诊，入院 7 分钟心内科医生即到达急诊科，针对患者情况制定了一系列抢救措施：①积极抢救同时维持生命体征的相对稳定，为下一步救治提供保障；②成立讨论小组，由急诊科主管医生、医疗组长、心内科会诊医生、手术医生组成，分析患者当前状态，权衡利弊，制定救治方案；③该患者气管插管呼吸机辅助呼吸、多种血管活性药物联合使用下生命体征相对平稳，讨论小组积极与家属沟通解释病情，为进一步明确病因需要行介入检查，同时放置临时心脏起搏器，家属同意并理解。

急诊科是医院最初接收急危重患者的地方，也是他们主要进行转运的主要部门 [3]。患者在救治的同时涉及多次转运：由急诊室转入介入室，由介入室转入 CCU。针对此患者组建转运团队，转运团队由其主管医生、主管护士、当班医疗组长、护理组长组成，严格按照《急危重症患者标准化分级转运流程》进行转运，转运前将患者路途所经通道、电梯都作相关部署，此工作由电梯组及保卫科完成，以保证患者能够顺畅安全转运至导管室。该患者在转运途中生命体征未出现明显波动，在多方部门的配合下迅速安全地将患者转运至导管室进行下一步的救治。

2.3 加强临床监测 , 确保 IABP 有效触发

本例患者于于入院后 4 小时因暴发性心肌炎引起严重的血流动力学障碍，予以放置 IABP，触发方式为 ECG，设置为心电 1:1 触发模式，反搏压约为 90mmHg。主动脉内球囊反搏（infra-aortic balloon pump counter pulsation，IABP）是一种常见的机械循环辅助装置，通过将带有气囊的导管置入主动脉，位置在左锁骨下方至降主动脉上段、肾动脉之上，利用心脏舒张期充气和收缩期放气的方式，以达到对心脏的辅助作用 [4]。持续而动态的患者病情观察和监测是确保 IABP 辅助治疗有效的关键手段 [5]。心律失常可能会干扰 IABP 的有效触发，因此护士需要密切监测患者的心律、心率和血压等生命体征变化 [6]。实施 24 小时不间断监测，每班交接 IABP 机器参数，确保反搏时相和波形正常。除此之外，对患者肢体动脉搏动、尿量和意识状态等都做详细记录，以保证患者良好的血流动力学状态。该患者设置 1：1 辅助比例，在这种情况下，球囊的充气和放气与心脏收缩和舒张的节律完全同步，这能够最大限度地改善心脏功能，并减轻心脏负荷。

2.4 VA-ECMO 抗凝治疗及并发症的预防

本例患者入院 5 小时后给予 VA-ECMO 治疗，设置初始参数转速 3000 转，气流量 2.8L/min，氧浓度 60%，水箱温度 36.8° 。根据患者病情予以调整参数。心脏泵功能和循环的机械支持是暴发性心肌炎患者转归的决定因素 [7]。ECMO 支持治疗可以显著提高存活率，大多数患者在接受 5 至 9 天的 ECMO 支持后可以撤离，逐渐康复，并且长期随访显示心功能持续改善。因此，对于血流动力学不稳定的暴发性心肌炎患者，建议尽早使用 ECMO 治疗 [8]。护理要点：①抗凝治疗，在治疗期间，需要使用高剂量的肝素进行抗凝，但这也伴随着潜在的出血风险。为了降低这种风险并预防血栓形成，对 ECMO 的正常运行尤为重要。在患者接受 ECMO 置管前，建议首次使用肝素剂量为 100 单位 /kg，通过将 250 单位 /ml 的肝素生理盐水溶液注入 50 毫升，并以 5~10 单位 /(kg·h) 的速率注射泵泵入。根据床边活化凝血时间（ACT）的结果，调整静脉剂量以维持在 180~220 秒内 [9]。在上机后，监测到的活化凝血时间为 288 秒，随后根据活化凝血时间的监测数值调整肝素每小时的注入量。在患者接受 ECMO 治疗初期，活化凝血时间每小时监测一次，12 小时后改为每 2 小时监测一次，在稳定后（通常是上机 48 小时后）改为每 4 小时监测一次。此外，需要每日复查血常规。

监测期间，该患者的 ACT 值最低 153s，最高 226s。②预防并发症。需要密切观察患者的穿刺部位、双下肢血流情况、足背动脉搏动、皮肤和黏膜状态、引流管情况、瞳孔对光反射、腹部膨隆、肠鸣音、排便情况以及瞳孔大小等。注射部位的按压时间应尽量延长，大约 15 至 30 分钟，以避免不必要的穿刺。严格遵守无菌操作，避免感染，每班交接采用强光手电照射体位管路、ECMO 循环系统检查是否有血栓，

每小时观察尿量及性状，以免发生溶血。该患者在治疗期间未出现以上并发症 , 且治疗期间 ECMO 运行良好，患者心肌酶指标好转（如下图），心功能得到有效恢复。

日期 / 心肌标志物	4.28	4.29	4.30	5.1	5.2	5.4	5.7	5.9
肌酸激酶同工酶 ng/ml	38.1	30.3	60.6	29.6	10.5	3.1	2.8	1.6
肌红蛋白 ng/m	510.91	356.3	2541.3	609.7	176.5	24	17.3	14.8
高敏肌钙蛋白-I pg/ml	1414.4	722.5	303.1	137.7	75.8	38.1	20.9	8.6

2.5 采取有效措施，保证管路安全

本例患者病情危重，涉及管路多，其中气管插管呼吸机管路、IABP 及 ECMO 管路均为高危管路，因而各管路的护理尤为重要。对该患者建立《高危管路评估表》，每班重点交接。（1）气管插管的护理：妥善固定气管插管，按需吸痰，呼吸机管路连接紧密，保持集液瓶处于最低位，及时倾倒冷凝水，注意手卫生，保证无菌操作，置管早期为避免拔管且保证患者舒适给予丙泊酚适度镇静，每日评估患者置管必要性，2 天后患者神志转清，自主呼吸恢复，予以拔除气管插管。（2）ECMO 及 IABP 管路护理：维持 VA-ECMO 和 IABP 导管的血流通畅及高效运转是有效治疗的基础 [10]。VA-ECMO 的管道直径较粗，血流速度快，内部压力高，因此与独立运行的 IABP 仪器相比，监测到的动脉压较高。一旦移除，可能导致严重出血，甚至危及患者生命 [10]。本例患者在治疗过程中，皮下缝线环形固定动静脉管，穿刺点部位予以无菌纱布覆盖，并加透明贴膜固定，距导管穿刺点 10cm 处予以宽胶布（宽度 20cm）高举平台固定于大腿上方，确保导管不受牵拉、打折或移位；提醒患者不得自行移除任何侵入性管路，并加强监控和宣教；定期观察导管内血流的颜色、张力和是否有抖动；每班检查 VA-ECMO 系统中各接口的牢固程度，确保管路没有渗血或气泡；同时注意反搏时间、触发方式、反搏时相和反搏比等指标，如发现问题应及时通知医生。患者治疗期间 ECMO 运行良好，复查心脏彩超后，于 4 月 30 日撤除 ECMO，置管处按压 30 分钟后，加压包扎 24 小时，穿刺侧肢体予以制动 24 小时。

2.6 个性化人文关怀与心理护理

医护人员每次交接班及查房时，对患者进行自我介绍；护士向患者解释疾病治疗的相关知识，告知患者不要过分紧张；护士充分聆听患者的内心感受，尽量满足患者诉求，患者因女儿幼小，思女心切，非常想念家人，前期录制女儿音频放于枕边循环播放，后期患者神志转清，拔除气管插管后，每天定时与家属们视频通话；经常鼓励患者，进行心理疏导，树立战胜病魔的信心；患者与医护人员建立了良好的医护患关系。

3 讨论

对于暴发性心肌炎患者，恶性心律失常可能会加重血流动力学障碍，对患者生命构成威胁。因此，及时进行生命支持治疗，防止心功能进一步恶化，是预防恶性心律失常发生的主要方法，同时遵医嘱应用抗心律失常药物 [11]。这要求我们医护人员必须具备专业的知识技能，能够及时发现异常并做出处置。此病例中，在患者出现顽固的恶性心律失常且存在意识的情况下，我们予以了持续胸外按压，并得到很好的效果，认为针对此类患者应坚持持续胸外按压直到有效循环恢复并保持。此病例中患者使用了大量的肾上腺素，近年来随着大量研究的出现，研究者们越来越担心肾上腺素可能通过增加心肌功能素乱和改变脑微循环而对长期愈后有害，但考虑到肾上腺素更好的短期生存率，它仍然一直被用于抢救心脏骤停 (cardiac arrest,CA) 患者的首选 [12,13]。那么针对此病例，现患者神经系统功能未见异常，需要我们进一步随访，观察患者的长期生存率及愈后。该患者早期使用 VA-ECMO 联合 IABP 治疗，有效地维持了循环稳定，使心肺功能得以恢复。严密的病情观察及专业的医护团队是患者转危为安的关键。

4 总结

综上所述，本个案护理介绍了一位暴发性心肌炎患者的跨专业团队合作救治与护理，此患者病情危重，能够救治成功依赖于急诊科及时有效的抢救措施、导管室医护人员精准的手术配合及心内科 CCU 病房的精细化护理。在今后的诊疗中，我院应当建立暴发性心肌炎患者救治快速反应团队，对此类患者的诊疗护理能够更加规范化。对于恶性心律失常，不能维持有效循环的患者，伴或不伴有意识丧失者，我们均应尽早给予持续胸外按压，直至患者恢复有效稳定的循环。另外，对危重患者密切的病情观察和及时有效的处置也是该患者救治成功的重要因素。未来建议医护人员需要进一步总结这类患者的急救流程或护理经验，制订更加全面的、系统的干预方案，以便更好地指导临床实践。

参考文献：

[1] 汪道文，惠汝太．推行暴发性心肌炎处理的中国方案，挽救更多生命[J]. 中华心血管病杂志，2022,50(3):212-218. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20210816-00702.

[2] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组，中华心血管病杂志编辑委员会，成人暴发性心肌炎工作组．成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识．中华心血管病杂志 2024,52(1):10-33.

[3]GRAY A, GILL S, AIREY M, et al. Descriptive epidemiology of adult critical care transfers from the emergency department.[J]. Emergency medicine journal: EMJ,2003,20(3):242-246.

[4] 主动脉内球囊反搏心脏外科围手术期应用专家共识[J]. 中华医学杂志，2017,97(28):2168-2175.

[5] 中国心脏重症主动脉内球囊反搏治疗专家委员会．主动脉内球囊反搏心脏外科围手术期应用专家共识[J]. 中华医学杂志，2017,97(28):2168-2175.

[6] 周慧玉，邱逸红，张演等．主动脉内球囊反搏置管评估与护理管理的最佳证据总结[J]. 现代临床护理，2023,22(09):90-98.

[7]SANTIAGO MONTERO, NADIA AISSAOUI, JEAN-MARC TADIÉ, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort[J]. International Journal of Cardiology,2018,253105-112. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.10.053.

[8]Chou HW, Wang CH, Lin LY, Chi NH, Chou NK, Yu HY, Chen YS. Prognostic factors for heart recovery in adult patients with acute fulminant myocarditis and cardiogenic shock supported with extracorporeal membrane oxygenation. J Crit Care. 2020 Jun;57:214-219. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.007. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32220770.

[9]Levy JH, Staudinger T, Steiner ME. How to manage anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation. Intensive Care Med. 2022 Aug;48(8):1076-1079. doi: 10.1007/s00134-022-06723-z. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35689697; PMCID: PMC9187844.

[10] 柳红娟，乔莹，陈晗睿等．2 例暴发性心肌炎清醒患者使用体外膜肺氧合联合主动脉内球囊反搏治疗的护理[J]. 中华护理杂志，2021, 56 (12): 1796-1799.

[11] 叶婷，鲁玉凤，袁萍等．体外膜肺氧合患者集束化护理干预的效果评价[J]. 护理实践与研究，2023,20(20):3141-3146.

[12] 胡大一，何细飞．成人暴发性心肌炎护理策略专家共识[J]. 护理学杂志，2021,36(01):1-6.

[13] 唐卉．肾上腺素对院外心脏骤停病人复苏有效性及安全性的 Meta 分析[D]. 遵义医科大学，2020.DOI:10.27680/d.cnki.gzyyc.2020.000050.

作者简介：

张赛鸿（1988—），女，民族：汉，山西襄垣，职称：主管护师，职务：无，研究方向为急危重症方向，中毒方向。

通讯作者：王越，硕士，护师。

手指点穴联合摩腹对剖宫产术后排气效果的临床观察

张雨璇　杨阳　郭倩　田丹丹
西北妇女儿童医院　陕西西安　710061

摘　要：目的：研究手指点穴联合摩腹治疗对剖宫产术后产妇首次排气情况的临床观察。方法：采用完全随机设计，选取西北妇女儿童医院 2024 年 2 月 −2024 年 4 月的产妇，按照设定的纳排标准，招募 180 名符合条件的产妇。采用随机对照试验，将 180 名研究对象根据完全随机化的原则，分别纳入对照组和治疗组。对照组 90 人给予术后常规护理和健康宣教，告诉患者尽早下床活动，以促进胃肠蠕动恢复。治疗组 90 例，在对照组的基础上，给予手指点穴联合摩腹，对产妇术后第一次排气的时间进行比较；观察两组产妇术后腹痛、腹胀程度的缓解情况；观察产妇对中医疗法疗效满意程度。结果：治疗组产妇术后第一次排气时间平均值为 18.1 小时，对照组第一次排气时间平均值为 23.4 小时，治疗组第一次排气时间显著缩短（P<0.001）。治疗组与对照组相比，治疗组的腹痛、腹胀情况均显著降低（P<0.001）。与对照组相比较，治疗组产妇对中医疗法的满意程度高于对照组，（P<0.001）。结论：手指点穴联合摩腹治疗对于剖宫产后胃肠功能的改善有积极作用，通过治疗可缩短术后产妇首次排气时间，提升产妇在院体验感。

关键词：摩腹；手指点穴；剖宫产术后；肠胀气

前言

剖宫产是一种创伤性较大的手术，会使产妇出现一系列不良反应。剖宫产手术术中会使用麻醉药物，使产妇胃肠功能受到抑制，处于暂时麻痹的状态。剖腹产后，由于腹内压力下降，所以会引起胃肠功能的紊乱，主要症状是胃肠蠕动减慢，腹痛腹胀，排气时间延长等 [1]。有研究数据表明，产妇在剖宫产术后腹痛腹胀发生率为 46%[2]。想要提高生活质量，就需要尽早恢复胃肠功能，产妇就可以更早地进食和分泌乳汁，更好地改善身体营养情况，以利于术后创面的愈合和子宫的康复。所以，对产妇采取有效的护理措施是极有必要的。

剖宫产后肛门排气是饮食适应症，护理人员一般通过实施相应的护理措施，可以促进产妇胃肠蠕动，从而更早地实现肛门排气，加快产妇身体恢复。中医学可缓解术后消化系统不适的症状，可作为一种辅助疗法。手指点穴作用于人体特定穴位，是一种基于中医理论的护理技术，它通过局部刺激相关穴位，达到通经通络的效果，从而达到疾病预防、治疗疾病、保持健康的目的 [3]。中医认为，剖宫产致机体元气受损，气血虚损，术后产妇气滞血虚、脾失健运、脉络受损、肾气不足，导致肠胃蠕动减慢，脏腑功能失调，三焦不畅，肠道气机不利 [4]。而手指点穴可平衡机体营养，调节机能，最终缓解疾病症状。中医摩腹可增强胃肠蠕动，促进胃肠功能恢复 [5]。有研究表明，足阳明胃经穴分布在头、颈、胸、腹、下肢的前外侧，起于眼睛下方的承泣穴，止于脚部的厉兑穴，贯穿整个身体，天枢、足三里与双侧上巨虚同属足阳明胃经，主要预防和治疗的疾病为消化系统疾病：腹泻、腹胀、腹痛、消化不良及胃肠蠕动过慢等 [6]。足三里位于小腿前外侧上部，距胫骨前脊 1 横指处，犊鼻穴下 3 寸处；编号为 ST36，是胃经上的治疗消化系统病症的重要穴位。研究得知，通过刺激足三里，胃肠可以有规律地运动，从而增强食欲和帮助消化，使其成为腹部胃肠道疾病的常用穴。双侧上巨虚在小腿前外侧，距胫骨前缘一横指，当犊鼻下 6 寸处；编号为 ST37，在足阳经上，主要治疗的疾病有：腹痛、便秘等。天枢穴，编号为 ST25，是胃经中腹部的一个重要的穴位。中脘穴，位于上腹部前正中线上，脐中上 4 寸；编号为 RN12，是任脉上的重要穴位，为五脏的汇合点，具有和胃健脾、降逆利水的作用。

“经脉所过，主治所及”，足三里和双侧上巨虚两穴合用，共同起到疏通经络、健脾胃、消食化积、调气血的功效。足三里与天枢两穴均具有振奋脾胃阳气、调节胃肠气机的功能。通过手指点穴刺激这些穴位，疏通经络，调理胃肠，宽胸利气，促进胃肠蠕动 [6]，通过对体表穴位的刺激，使气机

畅通，达到调节脏腑功能、促进体内阴阳平衡的目的，从本质上改善腹痛腹胀症状[7]。综上所述，本研究中手指点穴选择双侧天枢穴、双侧足三里、中脘穴和双侧上巨虚。目前临床上关于手指点穴联合摩腹治疗对术后排气的临床效果研究较少，因此本研究通过手指点穴联合摩腹治疗，观察剖宫产术后产妇排气情况，为中医适宜技术进一步治疗术后肠胀气提供新的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 2 月 –2024 年 4 月在西北妇女儿童医院常规产检的剖宫产术后产妇。

纳入标准：①在西北妇女儿童医院建档且常规产检；②符合剖宫产手术指征，均足月单胎妊娠；③术中产妇失血量小于 400 毫升，术后产妇生命体征平稳；④产妇及家属知情本次研究，同意配合研究相关护理干预措施；⑤产妇术前腹胀腹软情况；⑥无其他并发症。

排除标准：①合并遗传或先天因素、其他疾病导致的胃肠道疾病或影响胃肠道功能；②术中肠管损伤导致肠胀气；③患有其他妊娠期并发症；④合并恶性肿瘤；⑤合并严重感染性疾病；⑥患有精神疾病，不能配合的产妇。

1.2 研究工具

随机数字表：在抽样时：根据纳排标准确定研究对象，将 180 名产妇统一排列进行编号，采用随机数字表的方法随机抽取进入对照组与治疗组的号码；在分组时：将 180 名产妇排序，然后给每个产妇依次分配一个随机数字，随机数字可从随机数字表获得，确定对照组（给予剖宫产术后常规护理措施）和治疗组（在给予剖宫产后常规护理的基础上，加以手指点穴联合中医摩腹治疗），根据随机数字进行分组。

视觉模拟量表（VAS）[8]：分别对两组产妇术后腹痛腹胀程度进行评价，总分为 10 分，分值越高，产妇腹痛腹胀程度越严重。

满意度量表 (CSQ–8)：统计产妇满意度，总满意度 =（非常满意 + 基本满意）例数 / 总例数 ×100%。

1.3 研究方法

本研究是一项随机对照试验。对照组和治疗组在剖宫产术后接受不同的护理措施。

对照组：实施剖宫产术后常规护理措施。严密观察产妇的生命体征，对可能发生的各种并发症及时的发现。术后要注意伤口的干燥、清洁，注意伤口，防止感染。切口出现红肿、渗血等异常情况，要及时报告医生。术后 6 小时内禁食，6 小时后可适当喝水，排气后即可逐渐恢复饮食，但最好进食清淡、易消化的食物，避免食用过度油腻的食物。术后要做好尿管的清洁工作，防止尿管受到压迫或者被折叠，同时要密切观察尿液的颜色，一旦有不正常的情况要及时告诉护士。鼓励产妇尽早下床活动，有助于预防血栓形成，促进胃肠蠕动，减轻腹胀。加强产后妇女的心理护理，并向产妇及其家属进行健康教育[9]。产妇在术后会有焦虑和紧张的感觉，这种情况下要及时安慰、鼓励产妇，帮让产妇消除不良的情绪。最后要注意恶露的量和颜色，一般的恶露不会散发出异味，不会有难闻的气味，如果恶露增多或者出现异味，可能是异常情况，应及时报告医生。

治疗组：在常规护理的基础上，给予产妇手指点穴联合摩腹治疗。该治疗在指导老师的指导下实施。术前向产妇及其家属介绍研究内容，并取得其知情同意，术后于常规护理的基础上每日进行两次手指点穴联合摩腹治疗。协助产妇仰卧位体位，选择双侧足三里、中脘穴、双侧上巨虚、双侧天枢穴位，用指腹按揉上述穴位，每个穴位按揉 2 分钟，按揉中脘穴时，力度由轻到重，产妇感到酸胀感为宜。治疗期间站在产妇右侧，双手沿其上腹部顺时针方向摩腹 15 至 20 分钟 , 摩腹力度由轻到重，范围由小到大，力度逐渐增加，根据产妇耐受能力来调节。在摩腹过程中，注意避开膀胱区与手术切口。

观察两组产妇术后首次排气时间、术后腹痛腹胀程度及产妇对于治疗后满意程度。

1.4 观察指标

观察两组产妇术后首次排气时间、产妇术后腹痛腹胀程度、产妇对治疗的满意度、年龄及 BMI 指数。

1.5 统计学方法

运用 SPSS26.0 系统软件进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分率（%）表示，采用 $\chi 2$ 检验；所有检验均为双侧检验。以 $p<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

对照组与治疗组产妇年龄、BMI 比较无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。可见剖宫产术后产妇排气情况与年龄及 BMI 无明显相关性。

表 1 两组产妇年龄、BMI 指标（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	年龄	BMI
对照组（n = 90）	31 ± 3.27	27.32 ± 3.90
治疗组（n = 90）	30.54 ± 2.82	28.67 ± 3.72
t 值	1.001	1.236
P 值	0.318	0.223

通过对西北妇女儿童医院产科病区收集的 180 名产妇进行分组治疗，治疗组均缩短了剖宫产术后产妇的首次排气时间；减轻了术后产妇腹痛腹胀程度；提升了术后产妇对中医治疗的满意度。其次观察到治疗组手指点穴及摩腹治疗的产妇在剖宫产术后对气滞血虚引起的腹胀有所改善。

2.1 两组产妇首次排气时间比较。

治疗组产妇术后首次排气时间短于对照组，具有统计学差异（P<0.001），见表 2。

表 2 两组产妇首次排气时间情况比较（ $\bar{x}\pm s$ ） 单位：h

组别	首次排气时间
对照组（n = 90）	23.4 ± 8.7
治疗组（n = 90）	18.1 ± 10.2
t 值	3.76
P 值	P<0.001

2.2 两组产妇腹痛腹胀程度比较。

治疗组腹胀腹痛评分明显低于对照组，差异有统计学意义（P<0.001），见表 3。

表 3 两组产妇于干预前后腹胀程度比较（ $\bar{x}$ ）

组别	腹痛腹胀程度	t 值	P 值
对照组（n = 90）	5.88		
治疗组（n = 90）	4.87		
t、P 值		4.743	P<0.001

2.3 两组产妇对于治疗满意程度比较。

治疗组满意率为 95.56%, 高于对照组的 90%，差异具有统计学意义（P<0.001），见表 4。

表 4 两组满意度比较 单位：例（%）

组别	非常满意	一般满意	不满意	总满意
对照组（n = 90）	17(18.89)	64(71.11)	9(10)	81(90)
治疗组（n = 90）	23(25.56)	63(70)	4(4.44)	86(95.56)
χ 2	40	127	13	186
P 值	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

3 讨论

3.1 手指点穴联合摩腹治疗对首次排气时间的影响。

研究显示，剖宫产的产妇在术中麻醉药物的作用下，易产生胃肠功能紊乱，加上腹腔压力骤减和手术伤口引起的疼痛，都会抑制产妇的胃肠功能和胃肠蠕动，抑制产妇的排便欲望，进而影响恢复 [10]。本研究显示，通过手指点穴联合摩腹治疗，可更有效地促进产妇的胃肠蠕动，加快首次排气。治疗组在剖宫产术后首次排气时间短于对照组，表明手指点穴联合摩腹治疗在一定程度上改善剖宫产产妇的胃肠功能，促进胃肠功能恢复，具有重要的临床价值，可作为医整安全有效的治疗方法，可在临床上进一步推广应用。

3.2 手指点穴联合摩腹治疗对两组产妇腹痛腹胀情况的影响。

手指点穴是一种基于中医学理论的疗法，通过在人体特定的穴位上运用相关手法，进行局部刺激，以达到疏经通络、平衡机体阴阳、调节机能的作用，进而实现预防疾病、治疗疾病和养生保健，达到减轻疾病症状的目的；在手指点穴时，对双侧足三里、中脘穴、双侧天枢穴、双侧上巨虚进行刺激，足三里位于双腿外侧，是足阳明胃经的穴位之一，它被认为是治疗消化系统疾病的重要穴位，具有健脾、消除腹胀、助消化和调气血的作用；中脘穴位于腹部正中线上，是上、中、下三焦的关键穴位，刺激中脘穴可打通人体重要枢纽，疏通调节三焦气机，调节任脉和督脉的功能，以达到气血冲和；天枢穴也是足阳明胃经的穴位，是大肠之募穴，在人的气机上下沟通，升降沉浮中起着重要作用，刺激天枢穴可调理肠胃功能，其主疏调肠腑、理气行滞、消化食物，是腹部重要的穴位 [11]。通过刺激以上穴位，可调节气血运行，有效促进胃肠蠕动，帮助排气，改善胃肠功能，减轻腹痛腹胀的程度 [12]。

此外，摩腹治疗可通过增强胃肠蠕动，促进胃肠功能的恢复。研究结果显示，手指点穴联合摩腹治疗可以显著减轻产妇剖宫产后的腹痛腹胀程度，表明手指点穴联合摩腹治疗可以在一定程度上帮助恢复和维持人体的健康。

3.3 手指点穴联合摩腹治疗，对两组产妇对治疗满意度的影响。

本研究结果表明，在剖宫产术后，接受手指点穴联合摩腹治疗的治疗组相比于对照组，在术后首次排气时间方面，治疗组的术后首次排气时间比对照组要短。这表示接受手指点穴联合摩腹治疗的产妇，在术后能够更快的实现肛门排气，胃肠功能恢复的也更快。治疗组的护理满意度高于对照组，这说明接受治疗的产妇对护理过程和效果感到更满意。由于治疗组的症状缓解更快，身心状态更舒适，从而提高了护理满意度，还提升了产妇在本院的生产体验感。

4 小结

综上所述，通过手指点穴联合摩腹治疗，体现中医整体观念，激发人体精气，提升人体正气，达到治疗疾病的目的。这种方法具有一定的临床应用及推广价值，并给剖宫产产妇带来了积极有利的影响。此外，它有助于增加人们对中医相关知识的了解，并且接受中医治疗。这种治疗方法的积极效果可能提升产妇的生产意愿，使其更积极地响应国家三胎政策。

参考文献：

[1] 郭晓瑛 . 排气汤用于剖宫产术后对胃肠功能恢复的影响 [J]. 大医生 ,2023,8(19):85-88.

[2] 区凤玲 , 梁玉云 , 蔡仲结 . 穴位按摩与艾灸护理防治剖宫产术后腹胀的效果 [J]. 中医临床研究 ,2019,11(03):135-137.

[3] 胡莎莎 , 陈静 , 周琦 , 姜丽萍 . 穴位按摩对妇科腹腔镜术后病人胃肠功能恢复影响的 Meta 分析 [J]. 循证护理 ,2023,9(05):776-780.

[4] 骆美芳 , 许雪洁 , 邱晓敏 . 自制中药封包联合护理在剖宫产术后产妇中的应用效果观察 [J]. 齐鲁护理杂志 ,2021,27(08):99-101.

[5] 秦秀芳 . 中医综合护理预防妇科腹腔镜术后患者腹胀的效果研究 [J]. 护理管理杂志 , 2018,18(04):302-304.

[6] 马丽军 , 张立娟 , 姜丽 . 穴位按摩排气操对下腹部术后患者的效果观察 [J]. 中国城乡企业卫生 ,2024,39(03):91-93.

[7] Fu Q,Yang H, Zhang L, et al.Traditional Chinese medicine foot bath combined with acupoint massage for the treatment of diabetic peripheral neuropathy:A systematic review and meta-analysis of 31 RCTs[J].Diabetes Metab Res Rev,2020,36(2):e3218.

[8] 钟春燕 . 舒适护理在剖宫产术后产妇护理中的应用 [J]. 中国医药指南 ,2022,20(32):

34-37.

[9] 张展芳 , 曹招兰 , 曹燕明 . 神阙、天枢、中脘三穴联合中药贴敷在剖宫产术后产妇中的应用 [J]. 齐鲁护理杂志 ,2022,28(24):94-97.

[10] 刘霞 , 胡文娟 , 胡小冬 . 神阙穴贴敷配合腹部按摩对剖宫产术后肠胃功能恢复的影响 [J]. 临床医药实践 ,2022,31(03):226-228.

[11] 徐巧民 , 苏少丹 . 穴位按摩在消化系肿瘤介入术后胃肠道反应中的应用研究 [J]. 现代中西医结合杂志 ,2020,29(16):1801-1804.

[12] 黎秋凤 , 张国花 , 孙晓燕 . 中医推拿联合穴位按摩护理对剖宫产术后产妇腹胀的影响 [J]. 华夏医学 ,2021,34(04):170-172.

作者简介：

张雨璇（2002—），女，汉族，毕业于陕西中医药大学，主要研究方向为中医适宜技术在妇产科的应用。

氧化锆种植体表面处理方法及生物活性相关研究进展

徐炜华

江苏柯润玺医疗科技发展有限公司　江苏南京　210000

摘　要：近年来，在牙齿修复的相关治疗中，种植牙的应用广泛，实施价值高。其中，氧化锆 (Zr/ZrO2) 种植体效果显著，具有美观度、生物相容性以及高强度等优势。在牙种植中，骨结合是其最重要的环节，通过对氧化锆种植体骨 – 种植体结合率进行研究，表示其与钛种植体存在较大相似性。近年来，临床逐渐对氧化锆种植体生物活性、形态学进行优化及更新，旨在更好的满足临床需求。本文主要是对氧化锆种植体表面处理方法及生物活性相关研究进展进行分析，进而更好的提升氧化锆的稳定性。

关键词：氧化锆种植体；生物活性；表面处理

牙齿缺失在临床上确实是一个常见的问题，它不仅影响患者的口腔健康，还可能对他们的美观、咀嚼功能、发音以及整体生活质量产生负面影响。近年来，种植牙技术的发展确实为牙齿缺失患者带来了福音，这一技术在牙齿修复领域有着积极的意义 [1]。目前，临床上对氧化锆种植体的关注度较高，具有较好的生物相容性，且可以满足患者对牙齿美观的需求，应用价值高 [2]。在实际应用中，通过实施表面处理方案，对种植体的生物活性以及稳定性均具促进作用，应用价值高。到目前为止，在氧化锆种植体的表面特性研究中，临床相关改善措施较多，包括机械加工、紫外光、激光、生物活性涂层处理、喷砂酸蚀等 [3]。本文主要是对上述不同措施的实施情况进行分析，包括激光蚀刻、紫外光处理的氧化锆、机械加工的氧化锆种植体、氧化锆涂层、喷砂和酸蚀氧化锆表面处理，现具体综述内容如下：

1 机械加工的氧化锆种植体

在口腔种植领域，钛合金种植体因其优异的生物相容性和机械性能而长期占据主导地位。然而，随着材料科学的进步，氧化锆作为一种新型种植体材料，因其独特的物理和化学特性，逐渐受到研究者和临床医生的关注。

机械加工的氧化锆种植体在制造过程中，通过精密的机械加工技术，如数控加工（CNC）和磨削，能够精确控制种植体的尺寸和形状，确保其与口腔结构的精确匹配。这种加工方式不仅提高了种植体的精度和表面质量，还增强了其机械强度和耐磨性。临床研究表明，机械加工的氧化锆种植体在抗菌活性和骨结合方面表现出色。其表面不易形成生物膜，从而减少了细菌的附着和感染的风险。此外，种植体周围炎性指标水平较低，表明其具有良好的生物相容性和较低的炎症反应，这对于种植体的长期成功至关重要。尽管非改性氧化锆种植体在负载半年后可能会出现较高的断裂率，但与钛种植体相比，其在组织学特征和骨结合率方面表现相近。这表明，通过适当的材料改性和表面处理，可以进一步提高氧化锆种植体的机械性能和长期稳定性。考虑到氧化锆种植体的抗菌效应，其表面生物膜的厚度明显少于钛加工表面，这为预防种植体周围炎提供了潜在的优势。因此，氧化锆种植体在口腔种植学中的应用前景广阔，尤其是在需要高度抗菌性能和良好生物相容性的临床场景中。未来的研究应继续探索氧化锆种植体的优化加工技术，以及通过表面改性等方法提高其机械性能和生物学效应，从而推动氧化锆种植体在口腔种植领域的广泛应用。

2 喷砂和酸蚀的氧化锆表面处理

喷砂和酸蚀 (SLA) 的实施可在一定程度上促进骨整合，增加氧化锆植入物的表面积。喷砂氧化锆种植体表面与加工的钛合金表面相比，其效果优于后者，可以显著提升骨整合效果，且种植体周围成骨效果好。除此之外，有研究显示，为促进成骨细胞的分化，可以在陶瓷表面添加氟化物，进而更好的帮助界面骨的形成。酸蚀法在 ZrO2 种植体中的实施效果好，且应用较为广泛，在增强骨整合方面发挥了显著优势。关达荣等 [5] 在研究中，对热酸蚀的实施价值进行评估，分析该措施在氧化锆基底、饰瓷剪切强度中的效果。在实际研究中，选取基底为氧化锆陶瓷，制备 20 个试件，观察组、

对照组各 10 个，上述分别为表面喷砂 + 热酸蚀、表面喷砂处理。通过对上述方案的效果进行对比，表明通过电子显微镜扫描，上述均表现为“山峰状”结构，对照组、观察组剪切强度分别为 (21.09 ± 2.58)MPa、(24.74 ± 3.02)MPa；单斜向氧化锆相对含量分别为 16.22%、15.16%；。由此分析可以看出，在氧化锆基底与饰瓷的剪切强度的分析中，热酸蚀结合喷砂处理的实施价值高。种植体理化特性的任何差异都会对宿主病原体、细胞的生物反应产生显著影响。蚀刻条件对氧化锆机械行为的影响还有待进一步研究。

3 紫外光处理的氧化锆

紫外光处理对钛 (Ti) 表面处理具有积极意义，可以帮助有效改善其生物活性。基于此，可以将其应用至氧化锆表面中，可发挥其相同价值。紫外光处理对增殖、附着、分化等均具促进作用，且其效果的发挥可以在不影响氧化锆机械性能的基础上实现。紫外光可以诱导电子激发，进而帮助提升成骨细胞的活性，增加氧化锆的表面亲水性、润湿性、能量，促进骨结合，使得种植体更加牢固。廖宇等 [6] 在不同表面处理方法对氧化锆与树脂水门汀粘接强度的影响研究中，将 40 个氧化锆试件作为分析样本，通过对比，紫外光处理组、对照组（无处理）。结果显示紫外光处理实施后氧化锆试件表面形态无明显改变，氧化锆试件表面接触角为 27.1° ± 3.6° ，较对照组 (64.1° ± 2.0°) 减小 (P<0.05)。氧化锆试件剪切粘接强度组间差异显示，对照组、紫外光处理组分别为 (9.41 ± 1.07)MPa、(10.02 ± 0.64)MPa(P>0.05)。通过进行 X 射线光电子能谱分析，提示紫外光处理实施后使氧化锆试件表面碳 / 氧比值减小、碳元素含量减少，氧元素含量增加。由此分析可以看出，紫外光处理的实施可以显著改善氧化锆表面形态的亲水性。尽管紫外光表面处理的可行性较高，但后临床仍进行深入分析，进而更好的应用至临床。

4 激光蚀刻

近年来，随着临床医学的发展，氧化锆表面粗化处理的方法也逐渐进步，激光蚀刻的应用价值逐渐显现。在以往的临床研究中，氧化锆类型较高，其中较为常用的包括四方多晶氧化锆 (Y–TZP)，氧化锆表面通过实施激光处理，可以发挥局部温热效果，提升其微观力学性能。除此之外，有研究显示，通过激光修饰，可以提升成骨细胞的润湿性，促进其在种植体表面的附着。润湿性高提示存在较低的水接触角，亲水性表示水接触角 <90° ，进而更好的促进成骨细胞增加、骨整合。此外，激光处理对氧化锆植入物的性能的改善效果好，还可以促进碱性蛋清的合成，增强细胞与材料之间的作用，降低氧化锆的磨损率，进而发挥促进成骨细胞增殖的效果，改变植入物周围的胶原纤维组织。姜晓丹等 [7] 在 Er:YAG 激光蚀刻牙本质联合氧化锆陶瓷不同表面处理对树脂粘接强度的影响研究中，将 56 个氧化锆片、56 个牙本质块作为研究样本，结果显示，Er:YAG 激光处理组（B 组）粘接强度 (11.17 ± 1.28 MPa) 高于未处理的陶瓷片与 35% 磷酸处理牙本质粘接组（A 组）(8.91 ± 1.38 MPa)。由此分析可以看出，Er:YAG 激光处理的实施价值高，可以提升牙体组织间、氧化锆陶瓷粘接强度。尽管该措施在临床应用中实施价值高，但后续临床仍需进一步分析及验证。

5 氧化锆涂层

5.1 硅涂层

二氧化硅涂层的不同表面形态可以减少细菌的粘附。由于增强了蛋白质吸附和细胞迁移，微结构生物活性涂层的实施对促进纤维蛋白网络形成具有积极意义，利于细胞生长、，改善软组织附着。此外，氧化锆涂层及其体外生物活性可以促进体外生物活性显著增强，与氧化锆基体形成良好的粘附性。当与体液接触时，它可以促进羟基磷灰石的形成。刺激植入物表面成骨细胞的增殖。在一项关于硅锆浆料涂层的研究中，杜桥等 [8] 表示，其对氧化锆陶瓷与树脂水门汀粘接强度有积极意义。结果表明，涂层组 1 ： 1 的粘接强度在冷热循环前最高 [（41.69 ± 6.28）MPa]。由此可以看出，硅锆浆料涂层的实施价值高，特别是硅锆配比为 1 ： 1 的浆料，可显著提升粘接强度，且具有较高的稳定性。

5.2 镁、氮和碳涂层

在氧化锆基材料表面应用镁、氮和碳涂层，不仅能够提升其生物活性，还能增强其机械性能和抗菌能力，从而在生物医学领域展现出广泛的应用前景 [9]。镁涂层的引入，通过提供额外的生物活性位点，促进了成骨细胞的粘附、增殖和分化，这对于骨组织的再生和修复具有重要意义 [9]。此外，镁元素的加入还能够调节材料的表面电荷，进一步增强其与周围组织的相容性。氮掺杂的氢化无定形碳 (a–C:H:N) 层的应用，则为氧化锆材料带来了更高的亲水性和抗菌潜力。氮的掺杂不仅改善了涂层的化学稳定性，还增加了表面的极性，从而提高了材料的亲水性，这对于细胞的粘附和生长至关重要。同时，a–C:H:N 层的高抗菌性能可以有效减少细菌

在材料表面的附着，降低了感染的风险，这对于植入物的长期成功率具有积极影响。综合来看，镁、氮和碳涂层的结合使用，为氧化锆材料在骨科和牙科植入领域的应用提供了新的可能性。这些涂层不仅能够提升材料的生物活性，还能增强其机械性能和抗菌能力，从而在促进骨整合、减少并发症方面发挥重要作用。未来的研究可以进一步探索这些涂层的优化组合，以及它们在不同临床应用中的最佳实践，以期为患者提供更安全、更有效的植入解决方案。

5.3 羟基磷灰石和磷酸钙基涂层

羟基磷灰石 (HA) 对骨结合有促进走样，其生物活性高，与骨组织的矿物成分相似。研究显示，HA 涂层可以促进骨整合，将氧化锆表面转化为生物活性表面。将羟基磷灰石 (Zn/HA) 涂层（掺杂锌 (Zn)）进行热处理，对骨潜力的提升有积极意义，可以改善骨祖细胞的增殖和扩散，稳定涂层。气溶胶沉积的 HA 涂层可以促进成骨基因的表达、骨祖细胞的生长，促进成骨作用的增强。涂有 HA 的多孔氧化锆支架可以增强骨反应，已被用作药物递送系统，对确保适当的骨整合有积极意义。磷酸钙（CaP）与骨的矿物成分的化学相似性，可刺激骨修复，也被认为具有生物活性。CaP 涂层可以提高表面生物活性，增强钙在锆基植入物上的粘附 [10–11]。然而，其稳定性较差，在一定程度上限制其应用。四方氧化锆含量高的涂层具有良好的生物活性潜力、机械强度、界面结合力，还发现涂层具有骨传导、可吸收的特性。

5.4 多巴胺和聚多巴胺 (PDA) 涂层

多巴胺和 PDA 在 Zr/ZrO2 种植体中应用较为广泛，可以提升其表面的生物活性，促进细胞在材料表面的黏附。多巴胺涂层对改善细胞的黏附性有积极意义，其作用主要是通过增强蛋白吸附力、影响细胞丝状结构来实现的。经研究中，多巴胺涂层实施后的分布效果更佳，与 CaP、HA 相比效果显著，可以实现盐酸多巴胺溶液的物理沉积。在实际应用中需要注意的是，保持盐酸多巴胺溶液温度，最佳控制为 37–50° C。PDA 涂层对生物骨整合效果及速度的提升有促进作用，可以加快细胞黏附，促进蛋白质吸附，进而更好的发挥其抗菌效果，对细菌活性的抑制有积极意义。除此之外，PDA 涂层可促进氧化锆种植体周围软组织整合，增强牙龈成纤维细胞增殖，利于骨整合，应用价值高。肖楠等 [11] 在 PDA 对氧化锆陶瓷粘接强度影响的研究中，将 36 片氧化锆瓷片随机分为 6 组，分别实施表面喷砂、喷砂 + 聚多巴胺复合涂层处理。结果显示，上述措施实施后的粘接强度均得到有效提升，但 PDA 涂层的实施效果更加显著。由此分析可以看出，PDA 涂层的应用价值高，可加以推广及应用。

5.5 石墨烯涂层

石墨烯在种植体的摩擦特性改善方面发挥了显著优势，作为一种新型多功能材料，具有较高的生物相容性。墨烯涂层对增强成骨细胞的附着和扩散具有促进作用，可以增加氧化锆表面粗糙度。石墨烯涂层的应用不仅仅局限于提高氧化锆种植体的表面粗糙度和生物相容性，它还能够在多个层面上优化种植体的整体性能。首先，石墨烯的高导热性和导电性为种植体提供了一种新的功能，即通过热传导和电刺激来促进骨细胞的生长和分化 [12]。这种物理刺激可以模拟自然骨组织中的微环境，从而加速骨整合过程。其次，石墨烯涂层的高耐磨性和化学稳定性使得种植体能够在复杂的生理环境中长期保持其性能不变，这对于种植体的长期成功至关重要。石墨烯的这些特性还可以减少种植体表面的磨损和腐蚀，延长其使用寿命。此外，石墨烯涂层的制备技术也在不断进步，从传统的化学气相沉积（CVD）到更为精细的物理方法，如原子层沉积（ALD），这些技术的进步使得石墨烯涂层可以更加均匀、致密地覆盖在种植体表面，提高了涂层的质量和稳定性。在临床应用方面，石墨烯涂层的种植体需要经过严格的生物相容性和生物安全性测试，以确保其在人体内的长期安全性。同时，临床研究还需要评估石墨烯涂层对种植体周围组织的影响，包括对骨细胞、软组织和免疫细胞的影响，以及其在不同临床条件下的表现。

6 小结

氧化锆种植体作为一种新兴的种植体材料，其在口腔种植领域的应用潜力正逐渐被发掘。通过对氧化锆种植体表面进行精细处理，不仅可以改善其生物活性，还能显著提升其与周围骨组织的结合能力。表面处理技术，如激光刻蚀、紫外光照射等，已被证明能够有效增加种植体表面的粗糙度，从而促进成骨细胞的黏附和骨整合过程。然而，尽管表面处理技术在提高骨结合率和速度方面显示出显著效果，但在氧化锆种植体的力学性能和生物学效应方面，仍需进行更深入的研究和临床验证。例如，需要评估不同表面处理方法对种植体长期稳定性的影响，以及它们在不同生理环境下的表现。未来的研究方向应包括对氧化锆种植体仿生结构设计的探索，以及对表面处理技术的优化。通过模拟自然骨组织

的微观结构，可以设计出更符合生物力学要求的种植体，从而提高其与骨组织的整合效果。同时，研究者还应关注表面处理技术对种植体整体性能的综合影响，包括其对种植体耐磨性、抗腐蚀性和生物相容性的影响。总之，氧化锆种植体的表面处理是一个多方面的研究领域，涉及材料科学、生物学和临床医学等多个学科。通过跨学科的合作和创新，可以进一步提升氧化锆种植体的性能，增加其在口腔种植领域的成功率，为患者提供更安全、更有效的种植解决方案。

参考文献：

[1] 丁茜 , 李文锦 , 孙丰博 , 等 . 表面处理对氧化钇和氧化镁稳定的氧化锆种植体晶相及断裂强度的影响 [J]. 北京大学学报（医学版）,2023,55(4):721–728.

[2] 倪王成 , 胡琳驰 , 张维丹 , 等 .3D 打印和 CAD/CAM 氧化锆种植体骨结合性能的动物实验评价 [J]. 口腔医学 ,2021,41(2):144–148.

[3] 张婷婷 , 刘娟 , 张旭 . 相转移溶菌酶用于氧化锆全瓷种植材料表面改性后介导羟基磷灰石涂层的生物活性 [J]. 中国组织工程研究 ,2023,27(7):1043–1049.

[4] 李雪菁 , 庞鸿娟 , 邱小亥 , 等 . 种植基台背景色及粘接剂颜色对不同厚度高透氧化锆修复体颜色的影响研究 [J]. 中国实用口腔科杂志 ,2020,13(12):726–729,737.

[5] 关达荣 , 邹康元 , 陈觉清 , 等 . 热酸蚀对氧化锆基底与饰瓷剪切强度的影响 [J]. 口腔疾病防治 ,2019,27(8):496–499.

[6] 廖宇 , 刘晓强 , 陈立 , 等 . 不同表面处理方法对氧化锆与树脂水门汀粘接强度的影响 [J]. 北京大学学报（医学版）,2018,50(1):53–57.

[7] 姜晓丹 , 侯玉一 , 侯玉泽 , 等 .Er:YAG 激光蚀刻牙本质联合氧化锆陶瓷不同表面处理对树脂粘接强度的影响 [J]. 中国体视学与图像分析 ,2017,22(4):410–414.

[8] 杜桥 , 牛光良 . 硅锆浆料涂层对氧化锆陶瓷与树脂水门汀粘接强度的影响 [J]. 中华口腔医学杂志 ,2022,57(9):932–937.

[9] 王天瑜 , 牛一龙 , 周健邦 , 等 . 氧化锆口腔种植体的动态植入过程分析与设计 [J]. 力学学报 ,2022,54(1):220–231.

[10] 韩建涛 . 二氧化锆修复体对口腔修复治疗者龈沟液中炎症因子、牙龈指标及咀嚼功能的影响 [J]. 反射疗法与康复医学 ,2023,4(14):152–154,158.

[11] 肖楠 , 侯玉泽 , 侯玉一 . 聚多巴胺对氧化锆陶瓷粘接强度影响的研究 [J]. 北京口腔医学 ,2018,26(6):323–326.

[12] 洪高英 , 陈晨 , 谢海峰 . 亲水末端硅烷接枝促进氧化锆表面骨结合的初步证据 [J]. 南京医科大学学报（自然科学版）,2021,41(11):1579–1584.

作者简介：

徐炜华（1979—），女，汉族，江苏泰州人，硕士，江苏柯润玺医疗科技发展有限公司，中级，研究方向为高端医疗器械。

提升基层医疗服务能力

——“融合”模式的研究和探索：以精神卫生专科联盟模式为例

文璐 [1]　张友斌 [1]　张杰 [1]　李茜 [2]　任俊祥 [1]　衡亮 [2*]

1. 南京市江宁区第二人民医院　江苏南京　211100

2. 南京市江宁区土桥社区卫生服务中心　江苏南京　211100

摘　要：基层医疗机构承担居民基本医疗服务以及公共卫生服务，以保障全民健康为职责。因此，研究和探索如何提升基层医疗服务能力尤为重要。江宁区在区卫健委带领下，江宁区实行区域内医疗资源的有效整合—“融合”模式，推进区域医共体建设，即通过有效整合区域内的优质医疗资源，建立不同层级医疗机构之间协作共享的运行机制，最终达到提升基层医疗卫生机构服务能力的目的。通过“融合”模式，使基层医院工作人员在不同级别的医疗机构、不同的医疗工作环境下学习锻炼，提升医疗技术和患者管理水平，从而达到锻炼培养人才、提升服务能力、补足技术力量薄弱的弊端；可以增强区域内“融合”医院之间的服务黏度，扩大医疗资源共享范围，提升区域内优质医疗资源的使用价值；更重要的是，能够实现区域内城乡居民快速、便捷地享受到高质量的医疗服务。在研究和探索“融合”模式的过程中，还存在着不同程度的问题及不足，有待于进一步探讨。现以江宁区精神专科联盟为例阐述。

关键词：精神卫生联盟；医院管理；防治康一体化

1 江宁区精神专科联盟成立背景

南京市江宁区第二人民医院成立于 1984 年 4 月，目前为二级甲等精神专科医院。2019 年 3 月起，江宁区第二人民医院先后联合江宁区 9 家社区卫生服务中心成立精神卫生专科联盟 [1]，健全精神卫生联盟的社会精神障碍防治网络，明确了江宁区第二人民医院及各联盟社区卫生服务机构精防工作模式及其职责。通过精神专科共建、精防专职医生共培、护士岗位交换、重精管理数据共享等合作形式，使成员单位精防医生精神疾病识别能力和抗精神病药物服用管理水平持续提高，成员单位精防科功能定位逐步清晰，精防医生人才队伍能力优化、稳定性提高。但是，各成员单位中仍存在服务能力医疗服务水平同质性差、服务连续性中断、信息化共享不足、医疗专科资源流动少、高质量发展后劲不足等问题。

2 江宁区精神卫生工作现状

2.1 精神疾病不仅仅是疾病的治疗，更是一项突出的社会问题

做好精神卫生工作，建立健全重性精神障碍防治制度，既能够维护社会群众的切身利益和幸福，又能够保障精神疾病患者的合法权益,对构建和谐社会具有重要的意义和作用。

（1）精神障碍患者由于其精神症状的特点，由于精神症状的原因，患者可能会出现暴力伤害、冲动毁物等危险行为，同时患者也不能够像其他疾病一样，对疾病有充分的认识，主动就医。如患者不能得到及时的救治，将影响社会的治安稳定，威胁人民群众的生命财产安全。这也导致精神卫生问题不仅仅是一项疾病治疗的医学问题，更是一项政府和社会关注的社会问题 [2]，成为了一个社会热点问题，因此重性精神障碍的防治工作，具有医疗服务和社会管理的双重属性。做好精神卫生工作，不仅非常重要，而且十分紧迫。

（2）由于精神疾病的专业性和特殊性，需要提升精防医生精神卫生知识水平，以发挥基层医疗卫生机构在医疗基层一线工作的特点，起到精神卫生防治工作的第一道防线作用 [3]。但由于精神卫生工作专业性较强，导致精神患者管理工作难以胜任。

（3）精神卫生专业人员的不足是阻碍精神卫生服务发展最主要的因素之一，这也成为制约基层医疗机构管理精神疾病患者的首要难题。人力资源的缺乏导致精神障碍患者得到照管和治疗的机会减少。基层医疗机构的精防人员往往身

兼数职，不能把足够的时间、精力放在精神疾病患者的管理上。由于精神疾病的特殊性，很多医务人员不愿从事精防管理工作，导致从事精防管理的工作人员经常调换，这也为精神疾病患者脱管漏管带来了隐患。

2.2 当前江宁区精神卫生社区防治工作开展模式

（1）强化组织领导，健全防控网络：江宁区第二人民医院作为精神专科医院，发挥专业技术优势，树立行业引领作用，将精神卫生服务由专科医院向基层医疗卫生机构延伸，探索建立以专科医院为依托的“防治康一体化”[4]的管理模式，使有限的精神卫生资源获得更有效的利用。江宁区精神障碍患者的管理，一直进行“点对点服务”服务，每个季度都有江宁区第二人民医院的精神科专家到各家社区卫生服务中心进行精神疾病防治的指导，间隔进行入户随访，每年都会选择部分精神障碍患者到患者家里进行实地随访，使患者在社区医院内就能够及时得到专业的精神科诊疗服务，实现了服务延伸和医疗资源下沉。

（2）强化部门配合，形成工作合力：公安部门负责肇事肇祸精神病人的协助送医治疗。区残联为符合条件的精神病人办理残疾证，并在部分社区建立了康复机构。

（3）强化专科联盟，保障技术支持：精神卫生专科联盟最重要的是进行精神卫生医疗资源的整合和工作的开展，要做好重性精神病患者急性发病期的规范化治疗，帮助患者尽快控制精神症状，达到临床痊愈，恢复自知力，保持社会生活能力，社区精神卫生联盟抓好患者在基层卫生服务中的维持治疗和康复，帮助患者回归社会，预防复发并及时识别患者疾病复发的表现,尽早干预以减少因病危害社会的风险。

江宁区第二人民医院与江宁区 9 家社区卫生服务中心成立精神专科联盟，就精神（心理）卫生专科医疗、护理、教学、管理等方面开展全方位合作，提升基层医疗机构的精神（心理）卫生业务能力和管理水平。推动医务人员在联盟内部柔性流动，推进医师多点执业，共享专家资源，发挥集成效应。建立精神（心理）卫生信息共享平台，在联盟内部充分利用微信公众号、微信群科普精神（卫生）常见病症状、用药管理、健康宣教，家庭监护管理、心理疏导、应激干预等知识，实现信息共享、实时监控，进一步增强服务人群的便捷性。

（4）强化综合管理，提高工作效率：

江宁区第二人民医院与各社区服务中心建立了双向转诊和点对点支持制度，与部分社区医院建立精神专科联盟，及时为社区提供精神卫生专业技术服务。社区卫生服务中心作为“守门人”，所有的惠民政策（免费治疗、以奖代补、免费体检、点对点服务等）都经社区卫生服务中心惠及到患者和监护人，便于统一登记管理。

2.3 当前工作模式下仍存在的不足：

（1）基层医疗机构精防队伍薄弱，专业人员匮乏。

基层医疗机构精神卫生工作人力资源严重不足，几乎全部是兼职人员，而辖区内在管的精神病人多、工作量大。同时精神卫生工作人员的流失和转岗又加重了精神卫生工作防治管理的任务；社区医院同质化不高，精防医生多身兼数职，岗位调动频繁，对患者的连续性服务造成挑战；有效资源流动少，部分患者无法接受到上门服务；可持续发展面临挑战等问题依然突出。

（2）精神康复机构较少，接纳精神疾病患者就业的单位更少。对于康复出院后恢复期的患者，如何进行康复管理促进患者社会功能恢复，进而回归社会等方面还比较欠缺，特别是社区康复机构很少，患者缺少进一步康复训练，社会功能恢复受限，而且为患者提供就业的机会也是少之又少。

（3）严重精神障碍患者管理服务，在区政府的主导下，和相关各部门的重视下，取得了明显成效。但是对失眠、焦虑等常见轻型心理障碍、突发社会性事件、“一老一小”等特定人群的疾病干预，面临着不同的挑战。特别是对儿童孤独症等患儿的早期发现更是需要工作人员有相关的学习经历才能够进行识别，而早期管理更是对基层工作人员提出了更高的要求。

3 针对不足提出的思考

3.1 对策及建议

在江宁区卫健委的带领下，江宁区精神专科联盟是江宁区区域医疗“融合”模式的一种，与其他医联体发展模式相比，存在专科性强、患者疾病特殊、社会存在病耻感等特点，仍需要不断探索以求更好发展。

针对专科联盟实践中的经验和不足，提出如下建议：

（1）应对精神卫生工作人员匮乏，提升精防人员的专业能力：

江宁区第二人民医院安排精神科专家对基层医疗机构的精防工作人员定期进行精神卫生知识培训和临床技能的督导。精防医生定期参与江宁区第二人民医院组织的专科培

训、学习讲座等，提高常见精神（心理）障碍的识别能力。加强精神卫生专业机构与社区精防科工作人员之间学习交流和工作协同，与基层医疗卫生机构建立业务联系，指导它们开展工作并形成制度性转诊协作关系。从而提高区域内精神卫生工作人员的专科能力、工作信心，尽可能提高同质化水平，更好地为患者能够提供连续性服务，以期达到江宁区区域精神卫生医疗服务全覆盖。

（2）患者诊断治疗及日常随访数据的共享

推进精神卫生工作信息化建设，建设物联网数据平台，促进精神障碍患者基本信息共享，提升协作管理能力，为高质量发展提供数据支撑。物联网数据平台由精神卫生专科医院、综合医院精神（心理）科、社区医院精防科进行融合[3]。将门诊患者诊疗数据、住院患者数据、基层建档患者数据进行互联互通，根据患者病情特点，进行层级管理，以起到患者得到连续治疗及当病情波动时能够得到转诊[4]。

3.2 探索医疗服务“二个延伸”、“一个一体化”

（1）提前介入精神卫生服务，延伸服务时间点：

《“健康中国 2030”规划纲要》[5]提出医疗工作要坚持“预防为主”这个思路，将工作扩展前延。深刻认识新时期精神卫生专业机构的定位、性质、职责和任务，强化精防机构的责任，落实本地精神卫生防治工作。通过网络及讲座的方式，定期开展进社区、进学校、进工厂活动，加强心理生理健康教育，普及心理生理卫生知识。进行筛查重点人群，特别是对失眠、焦虑、儿童孤独症等较易受到忽略的精神疾病以提高发现率、尽早干预。将患者的门诊服务前移到基层医疗卫生机构，社区医院进行初诊，根据情况评估是否如需进一步住院治疗。既可使就诊时间缩短，又可避免优质资源的浪费，还能建立和谐的医患关系[6]。

（2）专项资金支持，延伸服务覆盖面：

一、对筛查出的高危患者由心理治疗（咨询）师提供免费的互动心理咨询、心理治疗及疏导等工作；二、对包括在校大中学生、特困户、幼托机构发现的异常患儿等特殊人群提供预约心理咨询，进行面对面的免费初筛服务；三、线上预约功能：针对发现疾病较重或高需求患者，进一步拓展服务，为其提供在线或线下的专家有偿心理治疗服务。四、对从事精防专项公共卫生任务的，提供专项经费和必要的工作经费。

（3）探索“防治康一体化”：

①将重性精神残疾患者，依托残疾人联合会进行托养服务，特别是病情控制欠佳，服药依从性差或者缺少有效监护导致病情易复发的患者，进行及时的康复托养服务，提高患者的治疗效果及长期有效的恢复。

②强化康复能力建设，推进康复后服务[7]。针对康复后患者，提供基于生活社区的长期精神康复治疗。对精神障碍患者分布较集中的街道或社区，建议成立社区康复站。该站点由区精防领导小组办公室牵头领导、区残联或民政负责基础设施建设和日常管理、精神专科医院专业医护人员负责康复训练和服药管理的技术指导。以起到既能够监督患者服药，又能够定期评估患者病情，还能够缓解患者精神残疾的发生及发展。增加职业技能培训和就业指导，通过爱心农场、庇护工场等模式，让患者从事力所能及的劳动，既能够促进社会功能的恢复及保持，又能够让患者获得相应的报酬以降低社会负担。完善的社区精神康复项目，既能够稳定患者病情，又能够提高社会稳定，为解决该社会问题发挥了积极作用。是探索精神卫生工作“防治康一体化”的有效尝试。

成立精神专科联盟对提高区域精神卫生基层医生识别能力和构建适合精神病人的分级诊疗制度有促进作用，但仍需要加强医务人员继续教育培训，以提高基层医疗服务水平；加快智慧型心理健康平台建设，提高“防治康一体化”建设，更好地使精神科医疗资源下沉社区，促进基层医疗机构精神卫生事业的发展。

参考文献：

[1] 国务院办公厅关于推进医疗联合体建设和发展的指导意见 .[EB/OL].[2017-01-04]http:/www.gov.cn/zhengce/content/2017-04/26/HTML.

[2] 郭建珍 . 精神卫生专科医院风险管理初探 [J]. 医院管理论坛 ,2016,33(6)12-14

[3] 王建军 . 全科医生在基层医疗机构中的重要价值 [J]. 中医药管理杂志 ,2022,30(1):152-153.

[4] 孙杨 , 孟庆国 , 申俊龙 . 等 . 国内外医联体医疗资源整合模式分析 [J]. 中国医院 ,2022,26(3):2-6

[5] 中国共产党中央委员会 , 中华人民共和国国务院 . “健康中国 2030”规划纲要 [J]. 中国实用乡村医生杂志 ,2017,24(7):1-12.

[6] 黄秀女 , 陈玉倩 , 原萌莉 . 供给侧视角下我国分级诊

疗的实现路径—以英国 H$ 改革与上海家庭医生实践为例 [J]. 卫生经济研究 ,2022(3):50–52.

[7] 杨雀屏 , 潘兆麟 . 互联网时代精神专科医院服务对象拓展的探索 [J]. 中国医院管理 ,2018,38(4):2.

作者简介：

文璐（1983—），女，汉族，山东临沂人，硕士研究生，南京市江宁区第二人民医院 副主任医师，研究方向为精神卫生社区纺防治。

基金项目：1. 南京市卫生科技发展专项管理类课题（B 类）资金项目（江宁区严重精神障碍患者社区防治管理的精神专科联盟模式探讨）2. 江宁区 2022 年度哲学社会科学研究项目（JNSK202210）3. 南京市卫生科技发展专项资金项目（YKK21223）。

良性对称性脂肪瘤病的病因及其治疗研究

文 丹　江丹帝　吴 莉　陈丽娟　孙歆汝　吕桂芬
上海市东方医院　上海　200000

摘　要：本文详细探讨了良性对称性脂肪瘤病（BSL）的病因、临床表现和治疗方法[1]。在病因方面，遗传因素和生活习惯被认为是导致该疾病发生的重要原因，引发脂肪细胞的异常增殖和代谢紊乱。临床上，患者常常出现双侧对称的皮下肿块，伴有不同程度的疼痛和压迫感，辅助检查如超声和磁共振成像对诊断起着关键作用。目前，主要治疗手段包括抽脂术、手术治疗和药物治疗，但这些方法存在一定局限性，如手术可能引发并发症，药物治疗效果有限。未来的研究方向应着眼于新的治疗策略和药物研发，以提升治疗效果，改善患者生活质量，从而更好地管理良性对称性脂肪瘤病的患者。

关键词：良性对称性脂肪瘤病；临床表现；治疗

引言

BSL，被称为多发性对称性脂肪瘤病（MSL），有时也称为 Launois–Bensaude 综合症，是一种罕见的良性疾病[1]。它最初由 Brodie 在 1864 年描述，后来 Madelung 在 1888 年对其进行了深入的研究和阐述，因此有时也被称为 Madelung 综合症[1]。该病症的主要发生区域包括枕骨、肩部、胸部和颌下，尤其在头颈部最为普遍[1]。其典型标志包括脂肪瘤、对称性分布、局部弥漫性和主要集中在颜面及颈部[2]。该病的发展过程较为迟缓，肿瘤可能持续增长数十年，通常不会威胁到患者的生命，但因其可能影响外貌或导致呼吸问题，所以往往需要通过手术干预[1]。此病多发生在中年男性身上，男女患病比例约为 14.6:1[1]。虽然它一般是良性的，但是它对于病人的生活品质及身体意象所带来的冲击是不可忽视的。随着该病的发病率逐年上升，对其进行治疗与研究的重要性也越来越突出。对于良性对称脂肪瘤疾病的研究具有多方面的意义。首先，对该病的病因、发病机理及临床症状的理解，可以帮助医务人员更好的理解疾病，以便更好的诊治。其次，对其进行深入的研究，有助于更好地指导病人的个体化治疗，提高其生存质量。同时，对其致病机理的探讨也能为其他相关学科的研究提供新的思路与借鉴。基于以上理由，本项目拟进一步开展对良性对称型脂肪瘤疾病的研究。现就该病的病因、临床表现及治疗进行综述，以期对临床医师有一个较为全面的认识，并为将来临床诊治提供参考。

1 良性对称性脂肪瘤病的病因与发病机制

1.1 遗传因素分析

良性对称性脂肪瘤病在遗传因素方面呈现出一定的家族聚集性。多项研究表明，患者在家族中有患者的风险相较于一般人口更高。家系研究和基因关联分析常用于探索与该病相关的遗传变异和易感基因。一些研究指出，特定基因突变可能与良性对称性脂肪瘤病的发生有关，如与脂肪细胞增殖或代谢相关的基因。此外，遗传因素也可能影响患者对治疗的反应性和疾病的预后。

1.2 生活习惯与环境因素

除遗传因素外，个体的生活习惯和环境因素也被认为对良性对称性脂肪瘤病的发展起到一定作用。不良的生活方式，包括饮食结构不合理、缺乏运动、生活压力大等，可能增加患病风险。尽管该病症的确切起因和病理机制仍不清楚，但大量病例报告指出过度饮酒与疾病的进展和预后有着显著关联[1]。据 SZEWC 等人[1]的研究，酒精可能干扰线粒体处理脂肪的过程，致使异常脂肪在身体各处非均匀积累；而对于那些没有酗酒史的患者，病因可能涉及尼古丁依赖、代谢障碍或是肿瘤等复杂因素[1]。环境因素如暴露于致病物质、紫外线照射等可能对疾病的发病产生影响。这些因素可能通过影响脂肪细胞的生长和代谢过程，间接影响良性对称性脂肪瘤病的发生。

1.3 生理机制与病理过程

良性对称性脂肪瘤病的病理生理机制涉及脂肪细胞的异常增殖、分化以及代谢紊乱。通常情况下，脂肪细胞在体

内吞并过多脂肪并逐渐增大，最终聚集形成脂肪瘤。这些异常过程可能受多种因素的调节，如细胞信号通路、遗传影响等。进一步的病理学研究有助于揭示该疾病的详细发病机制，为制定更为精准有效的治疗策略提供理论基础。

2 良性对称性脂肪瘤病的临床表现与诊断

2.1 典型症状与体征

关于 BSL 的分类尚未达成共识，学术界依据脂肪瘤在身体结构中的位置，将其划分为四个独特的类别。首先，我们有Ⅰ型，也称作颈部脂肪瘤或 Madelung 病症候群，其特征性表现为颈部和肩部的丰富脂肪堆积，形成显著的 " 马项圈 " 状，且与过度饮酒行为密切相关 [1]。其次，Ⅱ型，又称为运动员误读综合症或劳努斯 – 本索德现象，其脂肪积聚主要集中在肩部、上肢和躯干区域，与酒精摄入并无直接关联 [1]。Ⅲ型脂肪瘤则被称为骨盆腰带型或妇科相关型，由于其常见于骨盆和腰部区域，所以得名，但通常会伴随Ⅱ型出现，而非孤立存在 [1]。最后，Ⅳ型，也就是腹部脂肪瘤或内脏脂肪瘤病，这种类型的脂肪瘤广泛分布在腹部、内脏以及躯干各处，尤其涉及内脏器官，构成了一种独特的内脏脂肪瘤病症 [1]。良性对称性脂肪瘤病的典型临床表现是双侧对称性的皮下肿块。这些肿块通常呈现为柔软、可移动、无疼痛的特征，质地类似于脂肪组织。病变的大小和数量各不相同，有些患者仅有个别肿块，而其他患者可能有多个肿块分布。随着病情进展，肿块可能逐渐增大，导致形象和外观上的改变，有时可能影响到患者的日常活动和生活质量。少数患者可能会出现局部疼痛或不适感，尤其是当肿块压迫周围组织结构时。

2.2 辅助检查方法

在临床诊断中，辅助检查方法对于明确诊断具有重要作用。超声检查是较常用的无创辅助检查方法之一，可以帮助医生评估肿块的定性和定量特征，确定其与周围组织结构的关系，并提供引导穿刺活检的指导。BSL 的诊断过程相对直接 [1]，主要依赖于患者明显的病症、酒精滥用的历史以及特定的身体特征 [1]。同时，辅助以影像学检查，如彩超、CT 扫描和 MRI 等，有助于确诊 [1]。在这些检查中，CT 成像被优先选用 [1]。CT 图像通常展示病变在颈部和肩部皮下、筋膜下及肌肉间隙内的对称性分布，其密度约为 –100HU，边缘模糊，且能观察到内部混杂的淋巴结和线状血管影像 [1]。CT 检查能精确地描绘出病灶的位置、尺寸及特性 [1]，从而对手术策略的制定起到关键性的指导作用 [1]。它还能清晰定义病灶的位置、尺寸、性质，以及与周围组织的解剖联系，对手术操作具有重要指导价值 [1]。此外，组织活检是最可靠的诊断手段，通过穿刺活检或手术取材，使得医生能够确定病变的性质和良恶性，从而确诊良性对称性脂肪瘤病。

2.3 诊断流程与鉴别诊断

在诊断良性对称脂肪瘤病时，医师一般采用综合性的检查方式。首先，医师要对病人的病史进行详细的询问，包括肿瘤的起始时间，生长速度，症状的改变，可能的影响因素等。通过上述检查，医生可以对肿物的性质及可能的病因作出初步的诊断。下一步，医生会给病人做物理检查，通过触诊，并测量肿瘤的大小，形状和质地以获得更多的信息。根据患者的病史及体检情况，医师可采取超声、 CT、 MRI 等辅助检测手段对肿瘤内部结构、部位及性质进行评价。最后，医师会结合临床表现，辅助检查及组织学检查，确定其为良性对称型脂肪瘤。为了明确诊断为脂肪瘤，也要排除恶性肿瘤的可能，需要做组织学检查。为了鉴别诊断，医师必须把良性对称的脂肪瘤和其它可以导致相似症状的病变分开。比如脂肪肉芽肿，纤维脂肪瘤等等。藉由详尽的病史收集、体格检查及其他辅助检查，医师才能对良性对称性脂肪瘤做出正确的诊断，进而制订出适当的治疗方案，使病人得到最好的治疗。综上所述，详细的临床表现，辅助检查方法以及诊断过程，对早期诊断，制定治疗方案，评价预后具有重要意义。

3 良性对称性脂肪瘤病的治疗方法

3.1 吸脂术

吸脂术是一种通过注射液体溶液，然后利用吸力将脂肪细胞抽取出来的整形手术过程。吸脂术主要用于有严重基础疾病不宜全麻手术的患者 , 是一种相对安全的对症治疗方法 [3]。吸脂术主要优势为创伤小，但术后易导致皮肤松弛、局部凹凸不平 , 同时切除范围相对较小 [3]。吸脂术在美容整形手术中被广泛应用，主要用于塑造身体曲线和减少局部脂肪堆积。在治疗良性对称性脂肪瘤病时，吸脂术可作为一种手术治疗方式。对于对称性分布的脂肪瘤，吸脂术可以有效地将局部脂肪堆积切除，并通过调整吸脂术的程度来达到治疗的目的。吸脂术相对简单且创伤小，通常不会留下明显的疤痕，有助于提高术后的美观效果。然而根据吴文源等 [5] 研究显示采取吸脂的办法患者易复发。他们通过对 4 例Ⅰ型

良性对称性脂肪瘤病患者进行手术切除的过程中发现脂肪瘤与周围的正常脂肪组织虽然没有明确的界限，但术中可见脂肪瘤的色泽较正常脂肪组织蜡黄，质地较正常的脂肪组织韧，结合 CT 检查要完整切除肿瘤并不困难 [5]。强调手术应在正常的组织间隙内将肿瘤完整切除，否则存在复发可能 [5]。

3.2 手术治疗

颈部复杂的解剖构造，富含众多血管和神经，导致吸脂手术的可视性和操作空间受到挑战，尤其在处理脂肪团时，其丰富的血供特性对吸脂手术构成了局限 [3]。根据笔者的观点，在颈部美容手术中，传统开放手术相对于吸脂疗法显得更为稳妥 [3]。这种手术方法的优势在于能全面暴露手术区域的病灶，从而确保对颈部关键神经和血管的有效保护。传统手术主要包括开放性切除法，包括一次性切除和分阶段、分区的逐步切除策略 [3]。手术治疗是治疗良性对称性脂肪瘤病常用的方法之一。根据肿瘤的大小、位置和患者的具体情况，医生会决定采用何种手术方式。一般来说，对于位于腹部或背部的脂肪瘤，局部切除手术是常见选择。手术时，医生会切开皮肤至达到脂肪瘤的位置，并将瘤体完整地切除。然后，会进行适当的缝合，以促进伤口的愈合。然而，如果肿瘤紧邻神经血管或深部组织，手术可能会有一定的困难和风险。对于面部、颈部等较为显眼的部位，激光手术或微创手术可能更加合适。这些手术可以减少创伤，使得术后疤痕较小，恢复时间也相对较短。对于 BSL 的治疗方法，手术仍然占据主要地位，其主要目标并非彻底消除病变的脂肪组织，而是采取缓解症状的切除手段 [3]。考虑到这些异常脂肪组织往往与周围的结构，如颈动静脉、甲状腺、副神经等重要器官边界模糊 [3]，手术过程中确保这些关键神经和血管的安全显得尤为重要。对于病变局限于特定区域的病人，抽脂术可作为一种选择，但由于该手术在控制出血方面存在困难，可能导致术后皮肤松弛 [3]，因此，对于广泛扩散的病变或颈部疾病，抽脂术并不适宜 [3]。放射疗法在某些特殊情况下可能作为治疗辅助手段，例如手术切除后复发的情况。放射疗法通过利用高能 X 射线或其他辐射源来杀死肿瘤细胞，从而控制病情和减轻症状。据张东伟等人先前的研究 [3]，所有患者的治疗策略皆倾向于开放性切除术，其中 25 例采取一次性的大切除术，其余 20 例则采取分期或分区的方式进行。手术过程注重保持手术部位的美观与功能恢复，手术切口设计遵循皮肤纹理的 U 型模式，以兼顾功能恢复和纠正颈部结构问题，同时严格把控，避免对颈部关键血管和神经造成不必要的损害 [3]。尽管如此，仍有 2 例患者术后出现了血肿并发症，影响了呼吸道，经过二次手术才得以康复，这个案例提供了深刻的警示 [3]。值得注意的是，由于 BSL 手术的核心并非追求全面切除，复发的情况相对普遍 [3]。在我们的研究中，有 7 位患者经历了术后复发，其中有 5 位患者在术后并未放弃饮酒 [3]。尽管戒酒无法逆转既有的病变，但它在延缓 BSL 病情发展方面具有积极的影响 [3]。因此，对于 BSL 患者，我们强烈建议他们戒酒，以此作为预防复发的重要策略 [3]。

3.3 药物治疗

药物治疗通常适用于症状较轻或对手术不适合的患者。对于小型脂肪瘤或对外观要求较低的患者，药物治疗可能是一种可行的选择。常用的药物包括止痛药、消炎药和促进伤口愈合的药物，如 β 2 受体增强剂沙丁胺醇、纠正导致脂肪代谢紊乱的药物及维生素 C、维生素 E、辅酶 Q 10 和左旋肉毒碱联合应用 [4]。止痛药可以减轻患者的疼痛症状，消炎药有助于减轻炎症反应，促进伤口的愈合。此外，对于一些存在脂肪代谢异常的病例，一些药物可以调节脂肪组织的增殖和代谢，从而改善病情。然而，药物治疗的效果因人而异，且可能有一些副作用。因此，在使用药物治疗时，医生会根据患者的情况评估利弊，并定期进行复查和调整用药方案。朱浩及其团队的研究成果表明，在无手术适应症的情况下，药物疗法是一种可行选择 [3]。其中，常用的治疗手段包括：①激活代谢的 B2 受体增强剂沙丁胺醇，它能激发脂肪的分解过程 [3]。②另一种策略是采用针对代谢失调的药物，这些药物旨在纠正引发多发性对称性脂肪瘤的内部失衡 [3]。③备受关注的是线粒体复原疗法，通过组合维生素 C、维生素 E、辅酶 Q10 和左旋肉毒碱等多种成分，理论上能够恢复线粒体的正常功能 [3]。

不仅如此，维持适宜的饮食习惯和防止重度肥胖对于延缓病症的出现和发展也是至关重要的，尽管这并不足以阻止病情的进一步恶化。另外，特别需要注意的是，戒酒对于预防严重的酒精戒断综合症至关重要，因为这种情况可能对生命构成威胁 [4]。虽然 BSL 的恶性转化率较低，且总体预后乐观，但其复发率较高，介于 20% 至 25% 之间 [4]，因此，手术后定期的医疗检查是必要的。对于复发的病例，可以考虑进行第二次手术治疗 [4]。手术后彻底戒酒有助于减少复发的可能性 [4]。

4 结论

对于良性对称的脂肪瘤疾病，通常采用抽脂，手术及药物治疗。抽脂是一种比较简单、无创的方法，适合于局部脂肪积聚的治疗，但是会引起皮肤的松弛及局部的凹凸不平。对于病变面积较大或者临近神经、血管等重要组织，需要进行外科手术，这样可以更好的控制病情，更好的改善外形。对于症状轻微或不适应外科手术的病人，可以采用药物疗法，但是，药物的效果个体差异较大，需要仔细地选择并监控。对病人来说，要控制饮食，避免过度肥胖，同时要避免饮酒。术后定期复查，做好术后的护理及康复训练也是治疗的重要环节。应指出，对于良性对称型脂肪瘤病预后较好，但是有很高的复发率，因此必须进行严密的追踪及周期性的检查。总之，对于良性对称脂肪瘤病的治疗，要结合病人的具体情况以及病变的特征而定。要想达到最好的治疗结果，就要和医生充分的沟通，了解治疗方案的优缺点，并且要严格按照医生的要求去做。因此，本课题将为癌症的早期诊断、早期诊断、早期诊断、预后评估、预后评估等提供新的思路。同时，应加强病人与医师的交流与配合，使其充分认识到治疗方法的优点与缺点，遵医嘱，并定期进行随访；这对于提高肿瘤的疗效，降低肿瘤的复发率具有重要意义。

参考文献：

[1] 李晓楠 , 孙英杰 , 吕永晨等 . 良性对称性脂肪瘤病 5 例临床分析 [J]. 中国乡村医药 ,2022,29(03):12–13.

[2] 朱浩 , 张莹 , 林森等 . 良性对称性脂肪瘤病的诊断和治疗 [J]. 临床口腔医学杂志 ,2015,31(08):493–494.

[3] 张东伟 , 蒋正楠 , 王琳等 . 良性对称性脂肪瘤病的诊断与治疗 [J]. 中国癌症防治杂志 ,2015,7(06):428–430.

[4] 阚英南 , 姚平 , 辛伟红等 . 良性对称性脂肪瘤病的诊断和治疗 (附 6 例报告)[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 ,2010,24(03).

[5] 吴文源 , 陈翊民 , 林荣志 , 等 . 良性对称性脂肪瘤病 4 例 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报 ,2012,26(01):66–67.:105–107.

作者简介：

文丹（1987—），女，汉族，江西人，本科，上海市东方医院，主管护师，研究方向为外科护理，结直肠癌，造口，疼痛管理。

江丹帝（1991—），女，汉族，山东人，本科，上海市东方医院，主管护师，研究方向为回肠造口高排量。

吴莉（1993—），女，汉族，安徽人，本科，上海市东方医院，主管护师，研究方向为外科护理，结直肠癌，造口。

陈丽娟（1993—），汉族，江苏人，本科，上海市东方医院，主管护师，研究方向为外科护理，结直肠癌，造口。

孙歆汝（1990—），女，汉族，上海人，本科，上海市东方医院，主管护师，研究方向为外科护理，结直肠癌。

通讯作者：吕桂芬（1979—），女，汉族，上海人，本科，上海市东方医院，肛肠外科护士长，副主任护师，研究方向为外科护理，结直肠癌围手术期护理，肛门部良性疾病，造口，疼痛管理。

回应性养育照护干预对小儿早期发展的影响相关研究进展

杨荣涛 [1]　张娴 [2]　李艳红 [2*]

1. 芒市妇幼保健院　云南德宏傣族景颇族自治州　678400

2. 昆明医科大学第二附属医院　云南昆明　650300

摘　要：儿童大脑发育的早期发展至关重要，已经受到医学界的广泛关注，促进小儿早期发展，对其自身、家庭、社会，均有一定的益处。但是就当前来看，小儿回应性养育照护面临诸多挑战，其中儿童的家庭环境、经济、儿童数量、主要照顾者等因素，均影响此种干预形式的开展。在回应性养育照护实施中，从识别婴幼儿生理、心理需求入手，构建积极评估婴幼儿各项需求的信号，融入互动交流方案等，可影响儿童发育商、情绪社会性发展。本文对回应性养育照护干预的内涵、影响因素及其在小儿早期发展中的应用进行综述，为后续相关方案的制定提供有效参考。

关键词：回应性养育照护；婴幼儿；早期发展；影响

回应性养育照护指的是，基于照护人对婴幼儿的观察，通过判断其需求信号，例如声音、动作、表情等，对其进行合理回应，满足其相关需求。在儿童早期发展阶段，回应性养育照护已经成为主要内容之一，并且关系儿童早期情况。临床研究指出，回应性养育照护的开展，对促进婴幼儿认知、语言、运动能力发育有着显著效果，并且在满足婴幼儿社会情感发展需求方面作用突出。现阶段，社会各界对儿童早期发展的重视程度越来越高，这就使得家庭养育照护环境受到广泛关注。若能够予以婴幼儿优质养育照护，则可进一步激发其自身潜能，促进其生长发育。虽然近些年我国关于婴幼儿回应性养育照护的关注度提升，但是从内容方面来看，仍有一定的不足，即对生理方面需求的关注度高，而关于儿童社会情感发展结局的关注度相对缺乏 [1]。若对儿童社会情感发展情况的把握重视程度不足，则容易导致儿童形成不安全依恋性人格，诱发社交焦虑。本文综述回应性养育照护干预对小儿早期发展的影响相关研究进展，具体内容如下。

1 回应性养育照护概述

回应性养育照护作为新型的照护形式，主要是指在儿童阶段，儿童的照护者予以其陪伴，建立良好的亲子关系，强化彼此之间的沟通互动，并在敏锐观察其需求的同时，满足其相关需求。根据《儿童早期发展养育照护框架》，在回应性养育照护中，涉及诸多内容 [2]。例如，照顾者与被照顾者之间需要有稳定的情感关系。此外，在照护者实施照护过程中，重点明确儿童的行为情况，并予以其积极回应。照护者、儿童之间的互动需要具有愉悦性，以此达到促进儿童发展的目的。对于照顾者而言，在实施照顾过程中，以情感支持位置，持续学习相关的照顾知识，不断提升自身信号识别能力。回应性养育照护包含回应性喂养的内容。与传统的照顾不同，回应性养育照护的应用，能够予以儿童正确、积极地保护，降低其受到伤害的风险，并尽早对儿童的相关疾病进行识别，与儿童之间建立信任的关系。值得注意的是，在婴儿出生之前，儿童的父母与其的互动已经开始。而在出生之后，借助于眼神、肢体、语言、手势等，能够进一步深入互动。而在这个互动过程中，婴儿与照顾者均能够出现愉快的刺激，从而形成情感纽带。临床研究指出，回应性养育照护的开展，婴儿对外界的物质环境的适应能力提升，并且不断适应语言环境，构建人际关系，可显著刺激其大脑神经元发育 [3]。

2 婴幼儿回应性养育照护开展的影响因素

在婴幼儿回应性养育照护实施过程中，容易受到多因素的影响，常见如婴幼儿的家庭因素，包括居住环境、家庭经济状况、儿童数量、主要照顾者等。此外，儿童的父母也会影响回应性养育照护的实施情况、结果等。尤其是父母的认知程度，关系儿童的发展情况。

2.1 家庭因素

2.1.1 居住环境与家庭经济状况

婴幼儿回应性养育照护受到居住环境、家庭经济情况的影响。对于居住环境而言，不仅会影响父母同婴幼儿的互

动，而且还会影响婴幼儿后续的语言、认知、行为发展情况。相关报道指出，低生活质量、居住环境拥挤环境中生长的婴幼儿，与父母之间的互动更少，回应性养育照护开展困难[4]。此外，婴幼儿在住房安全性缺乏环境中生长，其接受的回应性养育照护明显不足。从家庭经济水平降低来看，有关研究发现，与经济情况不良的家庭相比，高经济水平家庭的婴幼儿更容易得到高水平的回应性养育照护[5]。究其原因，对于经济负担较重的家庭而言，父母的关注点为温饱、生存，难以重视对儿童教学方面的付出与投入。此外，经济状况还会影响儿童家长的情绪，从而导致其养育行为更为严厉，回应性行为减少。而儿童早期得到的回应性养育照护越少，其大脑发育受到的损害越高。

2.1.2 儿童数量

在回应性养育照护开展过程中，另一关键性的因素即为儿童数量。儿童数量同母亲回应性养育照护能力有着一定的相关性。相关统计显示，在多子女家庭中，母亲的回应性养育照护水平比独生子女家庭低[6]。考虑因素为，在儿童数量增多的情况下，母亲的照顾精力分散，从而导致难以在一个儿童身上投入过多的精力，进而导致回应性养育照护水平下降。在此情况下，亲子互动质量下降，数量降低。因此，后续研究中，需要重视对多子女家庭父母的需求，明确其回应性养育照护的相关需求，从而制定合理的干预策略，以免影响婴幼儿早期发展。

2.1.3 主要照顾者

家庭中的照顾者也会影响回应性养育照护的开展。相关统计显示，在城市儿童中，超过 1/2 由祖辈带养，农村则为 40% 左右[7]。在祖母为主要照顾者的情况下，与儿童的母亲相比，罹患抑郁风险超过 10%[8]。同时，祖母更易采取消极的养育行为，最终导致回应性养育照护质量的下降。在育儿偏好、信念方面，祖辈与当前的要求之间存在一定的偏差，容易造成儿童发育迟缓，增加其发生营养不良的可能性。对于此种情况，开展回应性养育照护过程中，医疗保健人员强化对婴幼儿主要照顾者照护知识的宣教非常必要。对于祖辈可能出现的心理问题，及时关注，可避免消极喂养行为的出现。

2.2 父母方面的因素

婴幼儿生长发育过程中，其父母属于早期接触最为频繁的个体，并且能够与进行直接接触。通常情况下，婴幼儿的早期发展相关需求均由其父母提供[9]。因此，儿童回应性养育照护的实施，还会受到其父母因素的影响。相关报道指出，儿童母亲受教育程度越高，回应性养育照护能力越强，可提高儿童 18 个月的认知能力[10]。分析原因为婴幼儿母亲受教育程度高的情况下，能够不断学习照顾知识，从而为儿童提供支持其学习的内容，最终提高回应性养育照护水平。由此可见，在婴幼儿生长发育过程中，可借助于养育照护讲座、宣传手册等形式，进一步提高母亲对养育内容的了解程度。

3 回应性养育照护的具体措施

3.1 正确识别儿童需求

在回应性养育照护应用期间，核心的内容即为儿童的需求进行正确识别，并积极回应。相关研究指出，以 4 至 10 个月的婴幼儿为研究对象，开展回应性养育照护过程中，指导其照顾者从不同声调的哭泣声判断儿童需求，并向其说明婴幼儿头转向某种食物、吐出过多食物的表达含义等，能够提高照顾者对婴儿行为的解读水平，并且还可确保婴儿获得准确、及时地回应[11]。一般情况下，对于初次的照护者而言，在早期识别儿童需求信号方面能力不足。而随着照顾时间的延长，此种状态能够得到良好地改善。对于婴幼儿来讲，在无语言功能的情况下，多通过哭泣的形式表达自身的需求。而在其需求得到满足后，哭声停止。值得注意的是，儿童借助于哭泣的形式，吸引他人关注，确保其相关需求得到满足，既属于其自身行为，又是人类行为系统的关键性组成部分。此外，在婴幼儿玩耍阶段，借助于常见的家庭物品，能够予以儿童学习方面的指导。即便儿童的照护者日常较为忙碌，而在日常家务活动、洗澡、喂养期间，也能够实现与儿童的良好沟通[12]。尤其是回应性养育照护的开展，与儿童之间开展主动性的互动，观察其实际需求，可激发其自身的潜能，从而促进其生长发育。

3.2 积极反馈与回应

在评估婴幼儿相关需求信号的基础上，需要做好积极地反馈、回应。其中常见的回应性行为即为回应性喂养。以回应性养育照护模式为基础，主动、积极对儿童进行喂养，是满足儿童进食、营养需求的主要形式。临床报道指出，开展回应性喂养过程中，照护者选择支持、恰当的形式，及时获取婴幼儿进食期间的相关信息，注重与其互动，能够及时分辨婴幼儿是否为饥饿，从而确保其及时获得食物补充[13]。

回应性喂养的开展，可避免儿童出现情绪性进食行为，降低其肥胖发生风险。

3.3 互动交流

在婴幼儿回应性养育照护实施过程中，需要将互动交流贯穿始终，旨在建立良好的亲子互动关系。实际操作期间，若婴儿的月龄低，则在沟通期间，主要是借助于感觉刺激的形式，例如抚触按摩、视觉听觉训练。临床研究指出，在婴儿生长发育阶段，父母不吝啬微笑、拥抱等，并借助于彩球开展视觉刺激，应用音乐、母亲声音对婴幼儿进行声音方面的刺激，可提高其神经功能发育效果 [14]。此外，对于年龄稍大的婴儿，日常养育照护期间，主要是积极回应其相关需求信号，增加陪伴与互动，从而形成和谐的亲子关系，提高照护者的回应性养育照护行为。值得注意的是，照护人增加与婴儿之间的互动、交流等，对促进婴儿认知、行为发育迟缓有着重要价值 [15]。特别是婴儿的母亲，多与婴儿进行互动，有助于促进婴幼儿 2 岁阶段的认知发育能力提高。

4 小结

综上所述，在婴幼儿发展过程中，开展回应性养育照护具有关键性的价值。但是就我国来看，开展回应性养育照护期间，还会受到诸多因素的影响，例如主要照顾者、儿童家庭环境、父母文化程度等。对于婴幼儿来讲，其早期发育、潜能开发等，均与照顾者的养育照护息息相关。后续研究中，还应重视对婴幼儿照护者的回应性养育照护知识、技能培训，确保其获得规范、专业化指导，从而形成正确、科学的育儿理念，提高照顾水平。通过此种方式，帮助婴幼儿获得良好的回应性养育照护，从而在婴幼儿阶段表现出良好的语言、智力、运动发育水平。

参考文献：

[1] 唐丽君 , 刘玉霞 , 陈兵红 , 等 . 微信群联合小程序智能交互视频宣教对新生儿父母角色转换及养育照顾能力的影响 [J]. 齐鲁护理杂志 ,2023,29(15):43–46.

[2] 张悦 . 重视儿童保健服务中养育照护理念的融入与发展 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2023,31(08):817–820.

[3] 聂景春 , 聂炜琦 , 祖丽胡玛尔·热合曼 , 等 . 祖辈参与照护对农村孕产妇身心健康的影响——基于家庭功能视角的实证分析 [J]. 中国农村观察 ,2023,(03):87–105.

[4] 孔文瑞 , 许梦雪 , 贾妮 , 等 . 北京市 0 ~ 3 岁婴幼儿家长养育照护能力现状及影响因素分析 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2023,31(07):741–745.

[5] 魏乾伟 , 张艳 , 梁明丽 , 等 . 基于互联网的高危儿家庭养育照护课程应用效果研究 [J]. 中国妇幼卫生杂志 ,2023,14(03):30–34.

[6] 陈迪 , 赵昕 , 黄蕊 , 等 . 基于 WHO 养育照护理论的妊娠期糖尿病母亲子代 0 ~ 3 岁养育照护框架的构建 [J]. 护士进修杂志 ,2022,37(16):1502–1507.

[7] 尹春岚 , 奚翔云 , 童梅玲 , 等 . 婴幼儿家庭养育照护指导需求分析 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2023,31(01):32–36.

[8] 李姗泽 , 方银叶 . 以儿童之家为依托的社区婴幼儿照护服务体系构建 [J]. 教育与教学研究 ,2022,36(06):1–15.

[9] 黄蕊 , 李云峰 , 赵昕 , 等 . 糖尿病母亲子代 0 ~ 3 岁养育照护能力评价量表的构建 [J]. 护理研究 ,2022,36(08):1365–1369.

[10] 曹咪 , 张军 , 岳少婷 . 早产儿出院后神经发育支持性照护的最佳证据总结 [J]. 护理学报 ,2022,29(06):44–49.

[11] 王箫 , 李莉 , 张莺 , 等 . 嘉兴市 9384 例婴幼儿养育风险的现况调查 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2022,30(05):558–561.

[12] 王成群 , 徐海青 , 汪鸿 , 等 . 医护教家相结合养育照护促进高危早产儿发育的研究 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2022,30(06):607–611.

[13] 张悦 . 婴幼儿养育照护中早期学习机会的概念与内涵探析 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2022,30(10):1088–1090.

[14] 王伟 , 张月芳 , 何红茹 , 等 . 早期养育理念与行为干预对婴幼儿喂养及生长发育的影响 [J]. 中国儿童保健杂志 ,2021,29(03):258–261+267.

[15] 郑淑红 , 林曦 , 丁娜桑 . 温岭市 1 ~ 35 月龄婴幼儿家庭养育风险因素研究 [J]. 中国预防医学杂志 ,2021,22(10):788–792.

作者简介：

杨荣涛（1991—），女，汉族，云南德宏人，在读硕士，芒市妇幼保健院，主治医师，研究方向为母婴分离与亲子互动。

张娴，女，汉族，儿科学、儿童发展心理学双硕士学位，昆明医科大学第二附属医院儿科副主任医师，研究方向为母婴分离与亲子互动。

通讯作者：李艳红，女，汉族，儿科学博士，昆医大第二附属医院儿科主任，主任医师，硕士研究生导师。

更年期高血压患者的发病机制及其治疗方法研究进展

杨雪[1]　白亚娟[2]　范学锋[1]　朱莹[3*]

1. 甘肃省庆阳市人民医院药剂科　甘肃庆阳　745000

2. 甘肃省庆阳市人民医院血液科　甘肃庆阳　745000

3. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部　北京　100000

摘　要：更年期高血压属于女性围绝经期的高发疾病之一，以收缩压升高为主，且血压升高表现出阵发性的特点，伴有潮热、心悸等症状。近些年，随着更年期高血压患病率的提升，医学界对该病的研究愈加深入，认为雌激素减少、胰岛素抵抗、氧化应激增强、肥胖、心血管老化等均为诱发该病的主要机制。在临床治疗中，包括西医、中医等多种疗法，涵盖药物、非药物手段等。本文对更年期高血压患者的发病机制、治疗方法进行综述，为后续该病的治疗方案选择提供有效参考。

关键词：更年期；高血压；发病机制；治疗方法

更年期属于女性的特殊生理阶段，指的是卵巢萎缩的情况下，致使月经停止超 1 年。基于卵巢功能减弱、雌性激素分泌能力逐渐下降的影响，机体会出现一系列的生理、心理改变。对于部分女性而言，自主神经系统功能异常、血管扩张与收缩功能障碍，会有血压短暂性升高的表现。与其余年龄阶段的女性相比，更年期女性发生围绝经期综合征、高血压、心血管疾病的风险更高。现阶段，随着我国人口老龄化速度加快，高血压发病率也呈现出明显的升高趋势，原发性高血压发病率可达到 38.2% ~ 57.6% [1]。更年期高血压的心血管风险更高，鉴于更年期状态、慢性疾病并存的特点，需要强化对疾病发生机制的研究，并基于当前现有的医疗资源，完善治疗方案。本文综述更年期高血压患者的发病机制及其治疗方法研究进展，内容如下。

1 更年期高血压的发病机制

1.1 雌激素减少

更年期高血压的发病机制中，研究最为广泛的即为雌激素。分析其造成血压波动的因素，可见有直接作用、间接作用等。就直接作用而言，在雌激素该病的情况下，一氧化氮 – 环鸟苷一磷酸（NO–cGMP）通路也会出现异常 [2]。基于此，钙离子外流增多，并且 ATP 敏感性钾通道（KATP)、钙激活钾离子通道（KCA）通路受到的阻力加大。受此影响，患者机体能够在短时间内出现血管舒张反应。

在更年期高血压疾病发生、发展过程中，还有一定程度的炎性损伤。基于氧化应激的影响，机体内的活性氧（ROS）生成，最终促进血管收缩，诱发高血压。从抗氧化剂角度来看，内源性雌激素属于一种常见的物质 [4]。在该物质的影响下，促氧化物酶、抗氧化酶等受到不同程度的调节，从而出现表达、活性的异常现象，最终抑制活性氧生成。

雌激素波动还会影响内皮细胞功能。在雌激素表达正常时，能够促内皮细胞 NO 合酶（NOS)mRNA 表达，加快 NO 的合成速度。此外，雌激素还影响前列腺环素（PGI2），会增加其生成。在此情况下，腺苷酸环化酶（AC）受到刺激增加，从而使得细胞内环磷腺苷（cAMP）含量增多。基于此，血管扩张受到影响，容易诱发高血压。值得注意的是，在雌激素表达时，能够抑制内皮素、血管紧张素（Ang）Ⅱ的生成，从而损伤心脑血管、肾脏。

肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮（RAAS）系统也会受到雌激素的影响。另外，雌激素出还可使交感神经系统激活被抑制。此物质能够降低 Ang Ⅱ受体（ATI）蛋白表达。针对血管紧张素转化酶（ACE）促使 Ang Ⅰ转化成 Ang Ⅱ的过程，雌激素也能够发挥理想的抑制作用。同时，此物质能够扩张血管，稳定血压 [5]。

1.2 胰岛素抵抗

与血压正常的女性相比，更年期高血压女性的胰岛素敏感程度更低 [6]。胰岛素抵抗会对体内多种机制产生影响，最终导致血压波动和高血压的发生。首先，胰岛素抵抗会导致机体出现水钠潴留。正常情况下，胰岛素能够促进细胞对葡萄糖的吸收和利用，但在胰岛素抵抗的状态下，细胞对胰

岛素的反应降低，使得胰岛素水平升高。高水平的胰岛素会促使肾脏保留更多的钠和水，导致体内水钠潴留，进而增加血容量，引起血压升高。其次，胰岛素抵抗会促进生长因子样血管平滑肌细胞的增生。这种细胞增生会导致血管壁增厚，管腔变窄，从而增加外周阻力，进一步推动血压上升。这种增生过程与胰岛素的促细胞生长作用有关，当胰岛素水平升高时，这种作用更加明显。此外，胰岛素抵抗还会下调血管平滑肌 Ca2+–Mg2+–ATP 酶的活性。这种酶在维持细胞内钙离子平衡中起重要作用。当 Ca2+–Mg2+–ATP 酶活性下降时，细胞内的钙离子浓度增加。钙离子在血管平滑肌细胞中具有促使收缩的作用，钙离子浓度的升高会导致血管收缩力增强，进一步引发血压升高。

1.3 代谢综合征

代谢综合征是一种常见的临床病理状态，与机体内碳水化合物、脂质、蛋白质等代谢紊乱密切相关。代谢综合征会引发胰岛素抵抗，导致血脂、血压等多项生理指标异常。研究表明，相较于更年期前，代谢综合征在更年期后的发生率更高 [7]。在代谢综合征的影响下，心血管疾病的发生风险显著增加。肥胖是代谢综合征的主要症状之一，绝经后的女性更易发生肥胖。肥胖不仅是代谢综合征的始动因素，还会显著增加高血压的风险。肥胖患者的血管中常有脂质沉积，这会影响血管壁的通透性和弹性，进而对血压调节产生不利影响。此外，肥胖还会提升交感神经的活性，导致肾素释放增加。肾素通过促进血管紧张素的生成，引起血管收缩，增加血压。同时，肥胖患者的脂肪组织会分泌多种促炎因子，这些因子会进一步引发慢性炎症反应，加剧血管损伤，导致动脉硬化，增加心血管疾病的风险。

1.4 心血管老化

随着年龄的增加，人体的各个系统都会逐渐老化，心血管系统也不例外。在更年期，女性体内的激素水平发生显著变化，这对心血管健康产生了深远的影响。更年期后，随着雌激素水平的下降，心血管系统的老化进程加速，继发的代谢变化和各种临床因素也进一步增加了心血管疾病的风险。研究表明，动脉粥样硬化是心血管疾病的常见危险因素之一，并且它与多种心血管疾病存在互相影响的关系。动脉粥样硬化在围绝经期容易恶化，因为此时的雌激素水平骤减，导致血管内皮功能受损，血脂代谢异常，促使动脉硬化进展。更年期心血管疾病风险增加的主要原因是身体在生理变化状态下，外周血管和心脑血管系统出现过度异常。例如，血压升高、血糖水平波动、血脂异常等，这些变化都会对心血管系统造成负担。与此同时，绝经后的女性容易出现体重增加、胰岛素抵抗、慢性炎症等代谢问题，这些问题都显著增加了心血管疾病的风险。

1.5 盐敏感性

盐敏感性提高是导致绝经后高血压发生的重要原因之一。相关研究表明，盐敏感患者的压力利尿钠曲线会向右位移，这意味着他们需要更高的血压才能维持体内水钠平衡。具体来说，体内的钠负荷增加导致水分潴留，而为了排出多余的钠，血压不得不升高，从而维持水钠平衡 [8]。对于围绝经期女性来说，盐敏感性增加与多种因素有关。其中一个关键因素是肾素 – 血管紧张素系统（RAS）的过度激活。在这种情况下，醛固酮分泌的调节功能减弱，导致高盐敏感性表现出来。醛固酮在体内的主要作用是促进钠的重吸收和水的潴留，当其抑制功能减弱时，体内盐分的代谢会失衡。此外，围绝经期女性的交感神经活动增加也会促进肾素分泌的上升。肾素是一种由肾脏分泌的酶，它通过促使血管紧张素原转化为血管紧张素 I，进一步转化为血管紧张素 II，从而导致血管收缩和血压升高。随着肾素分泌的增加，肾血流量减少，导致肾脏对钠的排泄能力下降，这进一步加剧了盐敏感性。另一个影响因素是赖氨酸激酶 4（WNK4）的抑制作用。WNK4 是调节钠重吸收的重要蛋白质之一，当其功能受到抑制时，钠的重吸收增加，抗利钠效应减弱。这种情况下，体内钠的积累增加，进一步导致水分潴留和血压升高，最终引发盐敏感性增加。

2 更年期高血压治疗措施

2.1 雌激素替代疗法

因女性更年期高血压发生与性激素水平紊乱有一定的相关性，所以在临床治疗中，强化对雌激素水平的调节非常关键。

2.1.1 仅含雌激素的替代疗法

现阶段，仅含雌激素的替代疗法的应用安全性受到质疑，因为这种疗法容易刺激子宫内膜增生，增加子宫内膜癌的发生风险 [9]。针对此种情况，在临床治疗女性更年期高血压的过程中，需要根据患者的具体情况选择适当的干预措施。对于有子宫切除病史的患者，可以考虑使用仅含雌激素的替代疗法。这是因为子宫切除后，子宫内膜癌的风险显著

降低，因此这种治疗方法在这些患者中被认为是相对安全的。而对于没有子宫切除的患者，优先考虑其他治疗对策。这可能包括联合雌激素和孕激素的替代疗法、非激素类药物治疗、生活方式干预以及其他支持性的治疗措施。通过综合评估患者的病史、身体状况和治疗需求，选择最适合的治疗方案，以最大程度降低治疗风险，提高疗效。

2.1.2 周期性序贯型替代疗法

周期性序贯型替代疗法应用过程中，需要配合雌激素、黄体素等。通常情况下，在女性治疗周期内，每天均需要服用雌激素，并且在周期后段，需要服用 2 周左右的黄体素。此种干预形式与女性的月经周期吻合，能够达到调节机体雌激素紊乱状态的目的。相关研究指出，以更年期高血压患者为研究对象，基于周期性序贯型替代疗法进行干预，提示患者的黄体生成素、雌二醇等指标均明显改善，并且血压水平处于稳定的水平 [10]。此种干预形式的应用安全性也相对较高，即不容易造成子宫内膜的增生。但是在实际应用过程中，一些患者会有不规则出血的表现，需要引起注意。

2.2 有氧与阻力运动（CRAE)

更年期高血压治疗中，除药物方案外，非药物治疗法在临床的应用也较为广泛。有氧运动主要是借助于相关的运动形式，帮助机体下调交感神经张力，并对体内的氧化应激因子、炎症因子等产生抑制。此种干预形式重在改善内皮细胞的功能，增加 NO 生成量，从而促进血管扩张，最终达到降低血压水平的目的。相关研究显示，基于抵抗训练的开展，使得更年期高血压患者的运动耐力提升，血压水平降低 [11]。同时，运动疗法应用的情况下，还能够改善平均动脉压，减轻动脉硬化程度。有关报道指出，以接受 1 年 CRAE 训练的绝经后妇女为研究对象，分析其血管功能、身体素质，结果发现，其质量减少，机体的血脂异常状态减轻，身体素质提高 [12]。因此，将 CRAE 方案应用在绝经后妇女中，有助于改善其血压水平，从而降低其发生心血管事件的风险。

2.3 中医疗法

与西医药物疗法相比，中医疗法的应用安全性更高。根据中医理论，更年期高血压属于本虚标实之证。本虚为肾虚，标实为阳亢为标。因此，在治疗过程中，可选择滋肾平肝的方案。临床报道指出，以肝肾阴虚的妊娠期高血压患者为研究对象，基于杞菊地黄汤加减方案进行干预，结果发现，患者的血压降低趋势明显，并且各项更年期症状得到良好的改善，口干咽燥评分由治疗前（7.30 ± 0.70）分降至（2.41 ± 0.24）分，ET 在治疗后为（61.82 ± 5.74）ng/L[13]。此外，对于部分更年期高血压患者而言，疾病证型为肝阳上亢，而治疗期间通过应用天麻钩藤饮的形式，也能够达到理想的降压效果。中医治疗此病重在辨证论治，基于不同的证型，选择合适的中药材，以此帮助患者改善预后。

除中药外，中医外治法在更年期高血压治疗中应用也较为广泛。针灸作为常见的中医外治方案，当前在临床获得广泛的欢迎。相关报道发现，将更年期综合征合并高血压患者纳入研究，根据其肝肾阴虚的证型，对肾俞、肝俞、脾俞等进行针刺，结果显示，患者临床症状改善明显，生活质量提高 [14]。此外，穴位贴敷的应用，基于对大椎穴的贴敷干预，可达到宣通诸阳，调节周身机能的目的，最终帮助患者减少血压的波动。中医外治法安全性高，可减少口服药物用量，并且操作方便，有着广泛的应用前景。

2.4 心理疗法

更年期高血压患者的血压波动不仅与生理因素有关，还与心理情绪因素有一定的相关性。因此，在常规治疗中，重视心理疗法的应用非常关键。心理疗法的主要目的是帮助患者识别和管理更年期期间的心理压力，从而减少其对血压的负面影响。在心理疗法的应用过程中，首先需要明确患者在更年期中所面临的具体心理压力。这可以通过与患者深入交流，了解其在工作、家庭和社交生活中的压力源。此外，鼓励患者与亲友倾诉，通过建立支持网络，获得情感支持和理解。参与家庭和社交活动也是一种有效的心理疗法形式，帮助患者转移对疾病的注意力，减轻心理负担。相关研究指出，以更年期高血压患者为研究目标，在进行 4 个疗程的心理治疗中，特别注重培养患者的兴趣和爱好，使其在日常生活中找到积极的情绪释放途径。此外，心理疗法还强调饮食营养均衡和规律作息的养成，这对患者整体健康的改善具有重要作用。研究结果显示，通过这些综合的心理干预措施，患者对血压控制的积极性明显提高，疾病症状得到有效改善，不良情绪评分显著降低。具体数据表明，接受心理疗法的患者收缩压平均值为（123.34 ± 12.23）mmHg，显著低于未接受心理治疗的参照组，其收缩压平均值为（135.54 ± 12.23）mmHg[15]。

3 小结

综上所述，随着社会压力的增加以及女性工作和生活

环境的变化，更年期高血压的发病率呈现明显上升的趋势，严重影响了女性的正常生活。女性进入更年期后，体内雌激素水平的变化是诱发高血压的主要因素之一。目前，虽然临床上针对更年期高血压尚无特效治疗手段，但治疗方法具有多样性。例如，雌激素替代疗法可以有效缓解因雌激素水平下降引起的症状；心理疗法通过减轻患者的心理压力，有助于稳定血压；中医内治与外治疗法则通过整体调理，改善患者的身体状况，达到控制血压的效果。在后续的研究中，应进一步强化多种干预形式的联合应用。通过开展系统性、大样本的研究，可以更全面地评估不同治疗方法的效果，帮助患者从多维度稳定病情，提高预后，改善生活质量。总之，面对更年期高血压这一复杂的健康问题，需要多学科合作，不断探索新的治疗策略，以期为患者提供更有效的治疗方案。

参考文献：

[1] 李岳阳 , 赵亮 , 谢伟 . 比索洛尔氨氯地平片联合松龄血脉康胶囊治疗女性更年期高血压患者的临床效果及对生活质量的影响 [J]. 妇儿健康导刊 ,2024,3(01):10–12+16.

[2] 王一峰 , 凡欣欣 , 叶佳妮 , 等 . 围绝经期女性高血压伴脑梗死患者自我效能水平与其生活质量的关系探讨 [J]. 中国妇幼保健 ,2024,39(01):153–157.

[3] 王真真 . 滋水清肝饮联合针刺对肝肾阴虚型更年期高血压患者中医证候积分及血压控制水平的影响 [J]. 医学理论与实践 ,2023,36(04):598–600.

[4] 杜晓鹂 , 朱彦 , 李健 , 等 . 二仙汤通过介导糖皮质激素信号通路对更年期高血压的影响 [J]. 中华中医药杂志 ,2022,37(07):4091–4095.

[5] 彭锦 , 张晶 . 镇肝熄风汤加减对原发性高血压伴更年期综合征的疗效及血压变异性的影响 [J]. 慢性病学杂志 ,2022,23(04):505–507+513.

[6] 于小刚 , 辛二旦 , 杨文媛 , 等 . 失眠伴高血压、更年期综合征、认知功能障碍等失眠共病从肝论治 [J]. 时珍国医国药 ,2021,32(07):1693–1695.

[7] 孟园 , 李平 , 刘欣 , 等 . 基于网络药理学和分子对接探讨二至丸治疗更年期高血压的作用机制 [J]. 世界中西医结合杂志 ,2021,16(06):1044–1048+1057.

[8] 翁玲丽 , 赵海丽 , 詹坚 . 甲状腺功能减退对更年期高血压女性患者动态血压的影响 [J]. 中国妇幼保健 ,2021,36(10):2397–2399.

[9] 王丽 . 中医综合护理对更年期高血压患者睡眠的改善效果分析 [J]. 世界睡眠医学杂志 ,2021,8(04):624–625.

[10] 黄晓渝 , 梁丹丹 , 郑伊颖 , 等 . 女性更年期高血压患者的雌二醇水平与超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C、同型半胱氨酸、血压昼夜节律的关系 [J]. 中国实用医药 ,2020,15(26):8–11.

[11] 郭吉涛 . 乌灵胶囊对更年期高血压妇女血压变异性、血液流变学及心理状态的影响 [J]. 中国妇幼保健 ,2020,35(16):3049–3052.

[12] 王敏 , 王晓黎 , 沈慧 . 围绝经期女性膳食植物化合物摄入量与高血脂高血压相关性研究 [J]. 营养学报 ,2020,42(01):30–34.

[13] 马海红 . 雷米普利联合拜新同治疗女性更年期高血压患者的临床效果及对血压波动的影响研究 [J]. 中国实用医药 ,2020,15(01):7–9.03.

[14] 刘新桥 , 王玲 . 逍遥散化裁治疗更年期高血压的临床疗效及药理作用研究 [J]. 中国全科医学 ,2019,22(19):2384–2387.

[15] 葛丽 , 许红峰 . 更年期女性高血压患者性激素水平与血压昼夜节律及颈动脉中内膜增厚的相关性研究 [J]. 新疆中医药 ,2019,37(01):1–4.

作者简介：

杨雪（1989—），女，汉族，甘肃庆阳人，本科，甘肃省庆阳市人民医院药剂科，主管药师感染性疾病的药物治疗。

深圳市宝安区某学校 1 起群体性癔症事件的调查及分析

钟爱华[1,2]　任柳盈盈[1]　汪雪[3]　周如意[1]　王熙[1*]

1. 深圳市宝安区公共卫生服务中心　广东深圳　518126

2. 宝安现场流行病学培训项目第二期　广东深圳　518101

3. 南方医科大学深圳医院　广东深圳　518101

摘　要：目的 调查深圳市宝安区某九年一贯制学校群体性癔症事件，分析其发生特点及原因，为防控提供科学依据。方法 对该校相关学生及教职工开展流行病学个案调查，同时对学校环境、饮水及饮食情况和传染病流行情况开展调查，采集相关样品进行实验室检测。结果：该起事件中群体性癔症罹患率为 0.74%(24/3243)，病例均为学生，且均为轻症。24 例不适者均以消化道症状为主，在发病前存在诱因，实验室检测结果均未检出致病因子。结论 学生群体性癔症事件时有发生，教育部门及卫生部门等相关方均须提高防控意识，及时发现学生癔症发作并及时应对，以促进学生健康成长。

关键词：群体性癔症；心理卫生；癔症；群体感应；学生

2024 年 5 月 16 日至 17 日，深圳市宝安区九年一贯制学校八年级（初二）共有学生 24 人陆续出现呕吐、腹痛、腹泻等症状。经流行病学调查，结合临床表现和实验室检查结果，认为这是一起学生群体性癔症发作。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

深圳市宝安区某学校共有 9 个年级（1–9 年级）、60 个班，学生 3037 人，教职工 206 人。2024 年 5 月 16 日至 17 日，该校八年级（初二）共有学生 24 人陆续出现呕吐、腹痛、腹泻等症状。

1.2 研究方法

卫生行政部门接报后立即组织卫生专业人员赶赴现场调查处理。对该校学生及教职工开展流行病学个案调查，同时对学校环境、饮水及饮食情况和传染病流行情况开展调查，采集相关样品进行实验室检测。

1.3 统计学分析方法

采用描述性流行病学方法，运用 Excel 2021 进行数据整理和分析，计数资料用率（%）表示，采取 $\chi 2$ 检验进行率的比较；检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 基本情况

该学校为走读九年一贯制学校，共有 9 个年级（1–9 年级）、60 个班，现有学生 3037 人，教职工 206 人；男生 1630 人，女生 1407 人。学校共有教学楼 4 栋，初二年级共 8 个班，均于 4 号教学楼 2 楼上课，教室通风一般，4 号教学楼每层楼两侧均有 1 个厕所，1 个步梯和 1 个电梯。学校设有医务室，配备有 2 名校医。该校仅一个食堂，位于综合楼（3 号楼）1 楼和 2 楼，1 楼为学生食堂，2 楼为教职工食堂；除部分教职工子女外，其余学生均食用学生食堂提供的餐食（堂食或配送）。该校使用现制现供直饮水设备供应饮用水，设备日常维护由深圳市某公司承包，设备安装于教室外的楼道处，通风良好，教学楼每层各 2 台，供周边班级学生自行取水饮用。

2.2 流行病学调查结果

通过病例搜索，该校共有 24 人出现腹泻≥ 1 次或呕吐≥ 1 次症状，均为学生，其中有 1 人为教职工子女。

2.2.1 时间分布 2024 年 5 月 13 日至 17 日，该校共有 24 人出现腹泻≥ 1 次或呕吐≥ 1 次症状。截至 5 月 23 日，无后续病例出现。从图 2 中可看出，该事件发生呈点源性，首发病例为 5 月 13 日的卢某萱，与 5 月 15 日达到峰值，5 月 16 日开始有下降趋势。

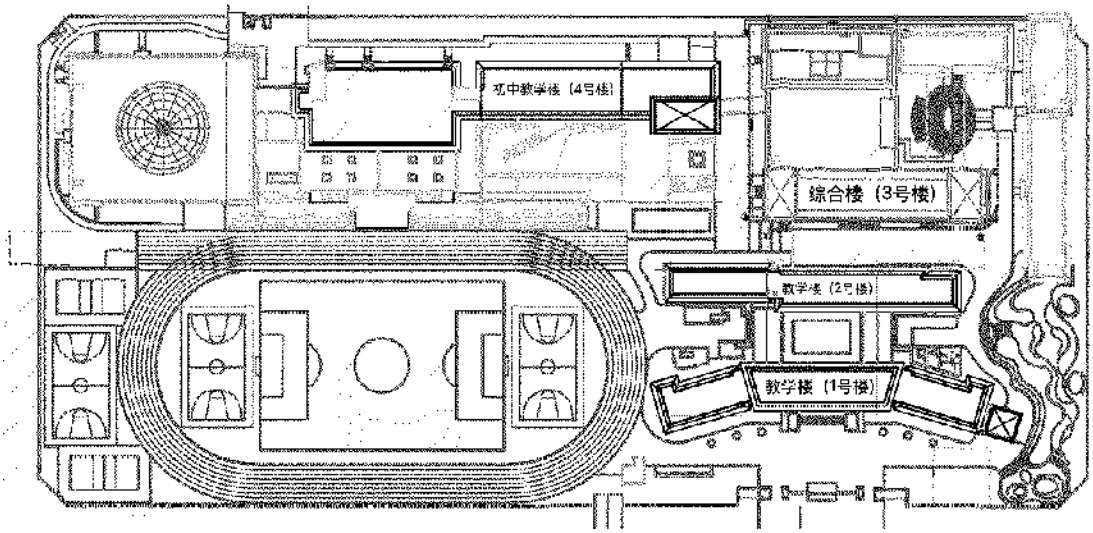


图 1 宝安区某学校空间布局图

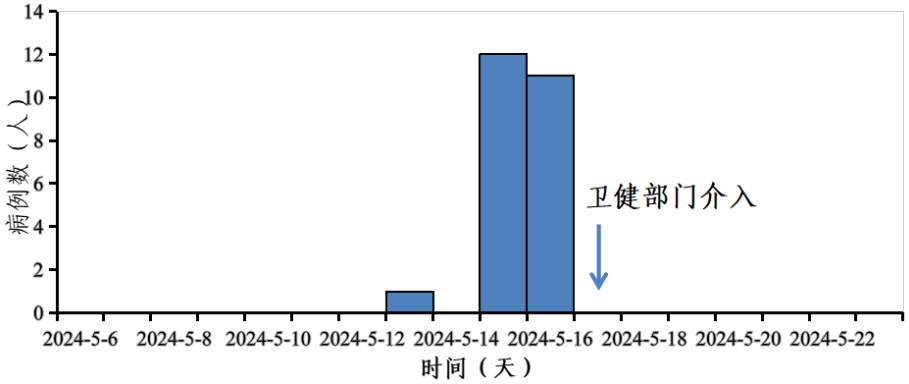


图 2 宝安区某学校群体性癔症流行曲线

2.2.2 空间分布 病例主要分布在初二多个班级，其中（1）班 1 人、（2）班 2 人、（3）班 3 人、（5）班 3 人、（6）班 11 人、（7）班 4 人。除初二（6）班的罹患率与其他各班差异有统计学意义外（c2=14.678，P=0.012 ＜ 0.05），其余班级间罹患率差异无统计学意义，即初二（6）班的罹患率比其他班级高，考虑与首发病例为初二（6）班学生其他学生受其影响较大有关。

表 1 宝安区某学校群体性癔症病例班级分布表

班级	人数	发病数	罹患率（%）
初二（1）班	51	1	1.96a
初二（2）班	50	2	4.00a
初二（3）班	53	3	5.66a
初二（5）班	51	3	5.88a
初二（6）班	51	11	21.57b
初二（7）班	50	4	8.00a

注：a/b 字母相同表示各班级间罹患率无统计学意义，反之则有统计学意义

图 3 宝安区某学校班级分布示意图

2.2.3 人群分布

病例均为学生，年龄 13–14 岁，男生 13 人，女生 11 人，其中有 1 人为教职工子女，男女罹患率分别为 0.79%，0.78%，性别间发病没有统计学差异（$c2$=0.0024，P=0.96 ＞ 0.05）。

2.3 临床表现及就诊史

通过个案调查发现，腹泻≥ 1 次或呕吐≥ 1 次症状学生共 24 例。首发病例为初二 6 班卢某萱，5 月 13 日 20 时与父母吵架后出现呕吐、腹泻，其粪便呈糊状，无其他症状；5 月 16 日 7 时前往宝安区人民医院就诊，初步诊断为胃炎，予药物治疗后症状好转。5 月 15 日，陆续出现腹泻、腹痛症状学生共 12 人，其中初二 1 班 1 人、初二 2 班 2 人、初二 3 班 1 人、初二 5 班 1 人、初二 6 班 5 人、初二 7 班 2 人，其中 1 例就诊后诊断为萎缩性胃炎；5 月 16 日出现腹泻、腹痛症状 11 人，其中初二 3 班 2 人、初二 5 班 2 人、初二 6 班 5 人、初二 7 班 2 人，何某威前往宝安区人民医院就诊，已好转；出现腹泻症状学生 20 人、腹痛症状学生 21 人、呕吐症状学生 1 人，无危重、死亡病例。5 月 13 日至 17 日以上病例均未请假，正常返校。症状分布详见表 2。

表 2 宝安区某学校群体性癔症病例症状分布表

症状 / 体征	人数	构成比（%）
腹痛	21	87.50%
腹泻（≥ 1 次）	20	83.33%
（≥ 3 次）	3	12.50%
呕吐（≥ 1 次）	1	4.17%

2.4 现场卫生学调查结果

2.4.1 饮水方面

该校使用现制现供的直饮水设备供应饮用水，设备日常维护由深圳市某公司承包，宝安区疾控中心于 2024 年 2 月 28 日对该校直饮水进行采样检测，结果为合格。直饮水设备安装于教室外的楼道处，通风良好，教学楼每层各 2 台，供周边班级学生自行取水饮用。调查发现，学生及教职工均饮用直饮水。

2.4.2 饮食方面

该校仅一个食堂，共两层，一层为学生食堂（包括初二年级、四年级和五年级，年级间错峰堂食，初二年级就餐时间在四年级和五年级之后，其余年级分餐配送至班级），二层为教职工食堂，二者除分开食用外，菜谱及制作流程均一致；食堂持有有效食品经营许可证，食品安全量化等级为 A 级，卫生状况良好；51 名食堂工作人员，均持有有效健康证，近一个月均未出现腹痛、腹泻等不适症状、无新进人员。食堂原材料由固定公司配送，均具备相应营业资质。

2.4.3 传染病暴发方面

该校近期未发生呼吸道、消化道等传染病。首发病例卢某萱 5 月 13 日前一个月内无深圳市外旅居史。

2.5 实验室检测结果

2024 年 5 月 17 日，共采集样本 65 份样本送至深圳市宝安区疾病预防控制中心进行实验室检测，其中有腹泻症状学生肛拭子 19 份（包括符合病例定义的 3 份），食物及环境样本 33 份，食堂员工肛拭子样本 13 份（其中厨师 3 份、洗碗工 3 份、切配工 3 份、服务员 3 份、服务员 1 份、厨工 1 份、保洁主管 1 份），检测项目包括肠道病毒（包括腺病毒、诺如病毒、札如病毒、星状病毒、副肠孤病毒、肠病毒、轮状病毒等）、寄生虫（包括脆弱双核阿米巴、环孢子虫、溶组织内阿米巴、贾第鞭毛虫、隐孢子虫、人芽囊原虫等）和食物中毒常见细菌（包括肠致病性大肠埃希氏菌、肠产毒素大肠埃希氏菌、肠侵袭性大肠埃希氏菌、粘膜性大肠埃希氏菌、副溶血弧菌、创伤弧菌、霍乱弧菌、小肠结肠炎耶尔森菌、嗜水气单胞菌、空肠弯曲杆菌、结肠弯曲杆菌、乌普萨拉弯曲杆菌、艰难梭菌、高毒力艰难梭菌 O27、沙门氏菌、产志贺毒素大肠杆菌、大肠埃希菌 O157、志贺菌等）等 36 种肠道多病原快速筛查检测和 RT–PCR 法核酸检测。

5 月 20 日，深圳市宝安区疾病预防控制中心报告 65 份样本的 36 种肠道多病原快速筛查检测和核酸检测结果均为阴性。

3 讨论

群体性癔症，亦称为群体性歇斯底里征群体性心因性反应、集体性社会疾病、流行性癔症 [1,2]，是一种由特定诱导因素触发的现象，通常具有以下显著特点：首先，它往往与某种突然的外部因素相关联，尤其是那些偶然发生的、难以预见的事件，而并非由明确的病原体引起。其次，常见于青少年群体，与他们的心理尚未完全发展成熟有关，导致面对压力时无法做出适当的应对。研究表明 [3]，癔症学生情绪易失控、内心易焦虑、易紧张，对外界刺激反应过于强烈，激发情绪后也比平人难平复，心理健康状况也比普通人差得多。第三，外界信息，如具有煽动性的言论或未经证实的传言，能够轻易地影响这些个体发病。最后，患者的临床症状往往与实际情况不匹配，并且可能会随着周围环境的变化而

改变。

本次事件中，经流行病学调查、结合临床表现和实验室检查结果，排除了传染病暴发和食物中毒的可能，认为这是一起群体性癔症发作。依据如下：①现场流行病学调查证据表明该校近期不存在饮食及饮水卫生问题，且近期未发生传染病案例，不符合传染病暴发和食物中毒特点。②事件发作有诱因。经询问，首发病例在发病前曾与父母吵架，加上对学校停止供应某品牌辣椒酱不满的诱因作用下，促进癔症发作。③临床表现以主观症状为主，症状较轻且基本相似，未发现器质性损伤，符合癔症内脏器官供能障碍的临床表现[4]。多数学生经开导后在不服药的情况均已痊愈并复课。④检验结果无异常。实验室对相关样本的致病因子进行检测表明，36 种肠道多病原快速筛查检测结果均为阴性，不存在明确的致病因子。以上特点均与群体性癔症的特征一致 [4–6]，与既往的报道一致 [7,8]。⑤研究表明，中学生发生癔症的概率为 5.4%（95%CI 为 2.5%–9.4%）[9]，此次事件病例的年龄为 13–14 岁，处于较高发病年龄组。

学校作为学生学习和生活的主要场所，其环境中的人群（尤其是心理结构尚未稳固、心智发展未成熟的青少年），在遭遇紧急情况时，可能会产生原始的应激反应。当这些反应与现实情况脱节时，就可能导致过度的自我评价，进而引发大脑皮质的过度抑制，使得皮层下的功能增强，持续的精神紧张会在大脑皮层形成一个兴奋点，这种现象的负面反馈表现为精神和身体功能的异常，即癔症（Hysteria）[4,10]。当多个个体表现出相同的癔症症状时，我们称之为群体性癔症。在本事件中，受影响的主要是初中二年级的学生，他们正处于青春期和叛逆期，刚刚从初一的适应期过渡到新的成长阶段，同时面临来自学业和生活的多重压力。这些因素可能导致一些心理自控力较弱、容易受外部环境影响的学生在特定的触发条件下发生癔症事件。此外，家庭环境的影响、学校教师和校医处理此类事件的经验不足等因素，也可能加剧事件的发展和扩散。

4 建议

从中国知网关于癔症的分析中可以看出，自 1981 年以来，癔症逐步受到关注，于 2005 年其关注度指数达到峰值（83），而后逐渐下降，2021 年其关注度指数达仅为 1，不再是大家的研究热点，但癔症发作并未停止，尤其是在学生等敏感群体中。深圳市宝安区关于学生群体性癔症的既往报道相对少，在应对和预防上经验不足，此次事件表明，宝安区教育部门及卫生部门等相关方均须提高防控意识，及时发现学生癔症发作并及时应对，以促进学生健康成长。

建议学校遵循《学校卫生工作条例》，深化健康教育，尤其关注青春期心理辅导，及时排解学生内心困扰。组织健康讲座，普及生理及心理健康知识，引导学生正确面对成长困惑。丰富课外活动，舒缓学业重压，促进全面发展。同时提升学生生活质量，注重饮食安全，改善住宿条件，保障学生基本需求。制定应急计划、建立健全事件报告流程，针对群体性癔症，确保一旦发生，能迅速实施心理干预与社会调适措施。校医与卫生部门紧密协作，细致排查病因，避免误诊误治，采取科学治疗策略，如心理支持、认知行为疗法等，必要时采用安慰剂效应。家校合作，透明沟通，增强师生及家长信心，避免恐慌蔓延，共同呵护学生心理健康，构建支持系统。

参考文献：

[1] 苏普玉 , 陶芳标 , 孙承业 , 等 . “群体性癔症事件流行特征评价表”的编制及其应用 [J]. 现代预防医学 , 2011, 38(10): 1895–1898.

[2] 吴钟琪 . 癔症 [J]. 中国实用乡村医生杂志 ,2023,30(03):12–13.

[3] 刘桂兰 , 韩国玲 , 宋志强 , 等 . 青海 32 例中学生癔症集体发病的心理学调查 [J]. 中华预防医学杂志 , 2006, (04): 284.

[4] 杨卫华 , 唐华 . 一起中学生群体性癔症的调查分析 [J]. 中国乡村医药 ,2006,13(1):49–57.

[5] 王素琴 , 李玉珍 . 学生群体性癔症处置的关键环节 [J]. 中国学校卫生 ,2008,29(1).

[6] 梁明 . 群体性癔症的发生与防控探讨 [J]. 中国医药指南 ,2011,9(16):172–173.

[7] 吴水新 , 阎建平 , 何春荣 , 等 . 一起学校群体性癔症的流行病学分析 [J]. 中国学校卫生 ,2009,30(8):763–764.

[8] 黄定芳 , 凌钦伟 . 一起小学生群体性癔症的调查报告 [J]. 应用预防医学 ,2008,14(2): 56–57.

[9]Zhao G, Cheng Q, Dong X, et al. Mass hysteria attack rates in children and adolescents: a meta-analysis[J]. J Int Med Res,2021,49(12):3000605211039812.

[10] 苏普玉 , 陶芳标 , 孙承业 , 等 . 中国 1995—2004 年

学校群体性癔症的流行特征 [J]. 中华流行病学杂志 , 2007, 28(03): 301–304.

作者简介：

钟爱华（1996—），女，广西贺州人，汉族，专业硕士，深圳市宝安区公共卫生服务中心，公卫医师，主要从事突发公共卫生事件处置、环境卫生学等相关工作，广东省深圳市宝安区新安街道洪浪南路 3 号。

清热利湿活血特色诊疗护理对急性下肢丹毒的干预研究

丁四萍[1]　戴 玮[2*]　吴薇[1]　史俪婧[1]　张玉玲[1]
1. 南京大学医学院附属鼓楼医院中医科　江苏南京　210008
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院医务处　江苏南京　210008

摘　要：目的 探讨清热利湿活血特色诊疗护理干预急性下肢丹毒的效果。方法 采用回顾性研究，分别选取 2019 年 01 月至 2020 年 09 月、2017 年 06 月至 2018 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院中医科住院的各 30 例急性下肢丹毒患者，归为 A 组、B 组；B 组予单纯抗生素治疗 + 常规西医护理，A 组在 B 组的基础上，加用清热利湿活血特色诊疗护理。比较两组患者干预 5 天的临床疗效，其临床症状消失及外周血恢复正常所需的时间，干预 5 天的疼痛程度、肿胀程度、C 反应蛋白、降钙素原变化，以及干预后的满意度。结果 干预 5 天 A 组的临床疗效优于 B 组（P<0.05）。干预后，A 组患者（2.17±0.83）天发热症状消失，（3.40±1.03）天疼痛症状消失，明显优于 B 组（P<0.01）；A 组患者（4.83±1.21）天肿胀症状消失，（5.60±1.07）天外周血恢复正常，亦优于 B 组（P<0.05）。干预 5 天后，两组患者的疼痛程度、肿胀程度、C 反应蛋白、降钙素原都有明显的改善（P<0.01）；针对患者疼痛程度改善，A、B 两组间无明显差异（P ＞ 0.05）；肿胀程度的变化情况对比，A 组的治疗效果明显比 B 组更佳（P<0.05）；C 反应蛋白、降钙素原水平的转好情况对比，A 组较 B 组更佳（P<0.05）。结论 对于急性下肢丹毒患者实施清热利湿活血特色诊疗护理干预，不仅能促进炎症消退，还可以有效缩短治疗时间，最终提高患者的护理满意度。

关键词：丹毒；清热；利湿；活血；护理满意度

作为中医学理论所述的“流火”之类，下肢丹毒属急性感染性疾病，发作时，患处的特定皮肤区域会快速出现大片类似于涂丹之色的鲜红，患者会有局部灼热、表面肿胀、不同程度的疼痛之感，临床表现多见病灶会随时间发展而以极快的速度拓展至身体其他部位，伴随鲜红面积的扩张。在中医学的角度[1]，下肢丹毒源自患者体内湿气邪毒、热气所致邪毒之间的相遇与融合，其中湿邪性质重而浊，易向下沉积、藏在皮肤之内；热毒之邪则犹如烈火，鼓动气血，导致气血瘀滞不畅。这两种邪气相互作用，共同作用于下肢，从而引发丹毒这一病症。关于该症的诊治，中医强调清除湿热之气、活跃血气、化解瘀阻，以实现相应的疗效。西医学认为[2-3]，此病是由溶血性链球菌或金黄色葡萄球菌所诱发，侵袭下肢所导致的急性网状淋巴管炎。就当前而言，临床针对下肢丹毒的治疗以抗生素为主，但治疗时长正随患者身体对抗生素抗药性的强化而不断延续，且易复发，临床疗效不甚理想。对于此类患者，为提高临床疗效、缩短治疗疗程、减少复发机率，本科室在常规治疗的基础上，开展中医清热利湿活血特色诊疗护理，以期为急性下肢丹毒的治疗及护理模式提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法，收集 2019 年 01 月至 2020 年 09 月南京大学医学院附属鼓楼医院中医科住院的 30 例急性下肢丹毒患者，其采用抗生素治疗 + 常规西医护理 + 清热利湿活血特色诊疗护理，归为 A 组；收集 2017 年 06 月至 2018 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院中医科住院的 30 例急性下肢丹毒患者，其采用抗生素治疗 + 常规西医护理，归为 B 组。A 组男 17 例，女 13 例；年龄 62 ~ 78 岁，平均（70.27 ± 4.24)岁; 发病至入院 1 ~ 3 天，平均病程（1.93 ± 0.74 ）天; 伴足癣共 12 例，存在腹股沟淋巴结肿大、疼痛症状共 8 例。B 组男 16 例，女 14 例；年龄 60 ~ 79 岁，平均（70.97 ± 4.22 ）岁；发病至入院 1 ~ 3 天，平均病程（1.90 ± 0.76 ）天；伴足癣共 11 例，存在腹股沟淋巴结肿大、疼痛症状共 9 例。A 组和 B 组患者均为单侧下肢发病。两组的一般资料相比较，其差异无统计学意义（P ＞ 0.05）（详见表 1）。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目		A 组	B 组	t 值 / χ 2 值	P 值
年龄（岁）		70.27 ± 4.24	70.97 ± 4.22	–0.641	0.524
性别	男（例）	17	16	0.067	0.795
	女（例）	13	14		
病程（天）		1.93 ± 0.74	1.90 ± 0.76	0.172	0.864
并发足癣	是（例）	12	11	0.071	0.791
	否（例）	18	19		
腹股沟淋巴结肿大疼痛	是（例）	8	9	0.082	0.774
	否（例）	22	21		

1.2 诊断标准

以我国中医药管理局公布并实行的《中医病证诊断疗效标准》[4] 作为病症的诊断基准。临床症状：

①局部：患者单侧下肢部分皮肤区域呈现片状的红斑，色红且鲜艳、边界清楚、按压局部会有短暂的褪色；或有轻微隆起，与正常状态下的皮肤差异明显；红斑的局部同时存在水疱或紫癜，少数出现局部皮肤坏死，重则化脓。患有该病的下肢处于肿胀的状态，患者感到明显的疼痛。

②全身：发热，偶尔会出现头晕、头痛、恶心呕吐、周身不适等症状与感觉。

③临床体征：患者患有该病的一侧腹股沟淋巴结处于肿大的状态，疼痛感明显。

④实验室指标：患者的白细胞总数、中性粒细胞之比均有明显增多。

1.3 纳入标准

①症状、病情等与上述标准相一致；

②年龄在 18 岁至 80 岁的区间；

③治疗的依从性较好，能够研究的全过程配合诊断与治疗，临床资料、检查结果、指标数据等信息无缺漏。

1.4 排除标准

①丹毒反复发作，局部已形成慢性皮损的患者；

②对本研究中所用中药成分有过敏的患者；

③具有认知功能障碍；

④孕妇或处于哺乳期的女性；

⑤同时患有急性心脑血管疾病、严重血液系统疾病，以及肝肾功能不全、消化道出血。

1.5 干预方法

① B 组：抗生素，在 100ml 的 0.9% 氯化钠中加入 4.5g 的哌拉西林他唑巴坦钠，静脉滴注，每 12 小时一次；配合常规西医护理：A、嘱患者合理增加卧床休息的时间，帮助并指导其适度抬高患肢，促进局部血液、淋巴的回流。B、饮食宜清淡，戒烟、戒酒，多饮水，保持大便通畅。C、避免对患肢皮肤搔抓，以免破溃、感染加重。D、督促患者清洗、暴晒鞋袜，有效治疗足癣。E、向患者耐心讲解本病的诱因，健康宣教相关防护措施，减少其复发因素。F、患者因局部疼痛不适等导致焦虑、情绪烦躁之时，护理人员予其心理护理，进行情志疏导，帮助患者树立战胜疾病的信心。

② A 组在 B 组的基础上，加用清热利湿活血特色诊疗护理。具体如下：A、护理人员予患者丹毒部位用局部中药方剂（清热利湿活血方）外熏，具体方药：生大黄 10g、紫花地丁 15g、赤芍 15g、黄柏 20g、蒲公英 20g、鸡血藤 20g、牡丹皮 15g、虎杖 20g，每日一次，每次 30 分钟。B、基于中医师的指导，由护理人员对患者进行穴位刺血疗法的治疗：对于丹毒病灶聚于下肢内侧的患者，取委中穴、隐白穴；对于丹毒病灶聚于下肢外侧的患者，取委中穴、厉兑穴；对于丹毒病灶同时集中在下肢内侧与外侧的患者，同时取委中穴、隐白穴、厉兑穴。护理人员以碘伏棉签对所选穴位局部皮肤进行规范消毒，以一次性采血针对相应的穴位进行点刺、放血，每个穴位每次挤出 3 滴血液（0.2ml 左右），以干棉签将血水进行擦除，再另取碘伏棉签放置在放血的穴位进行消毒。频次为 1 日 1 次。

1.6 观察指标：

①干预后第 5 天的临床治疗效果，以国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》[4] 作为评估标准。共分 4 个级别，“痊愈”者患侧下肢病灶不适（鲜红、肿胀、灼热、疼痛）均已消除，无局部皮肤破损或由短暂的色素沉着，没有发热的情况，血常规的白细胞总数与中性粒细胞比值均恢复正常；“显效”者患处局部症状及临床体征的转好程度＞ 70%，没有发热的情况，血常规的白细胞总数与中性粒细胞比值均恢复正常；“有效”者患处局部症状及临床体征的转好程度＞ 35%，没有发热的情况，血常规的白细胞总数与中性粒细胞比值均恢复正常；“无效”者症状与临床体征均与治疗前无异，或加剧。

②比较两组患者的发热、患侧下肢疼痛以及肿胀消失所需要的时间，外周血的白细胞总数、中性粒细胞百分比恢复正常所需要的时间。每天观察并记录患者的体温变化、患侧下肢的疼痛以及肿胀情况，依次在干预后的第 0、3、5、7、10 天，完善血常规检查，并记录结果。

③比较两组患者在干预后第 5 天的疼痛程度、肿胀程度、

C 反应蛋白以及降钙素原水平。采用数字疼痛分级法（NRS），测定并记录患者疼痛评分。对肿胀程度按照无、轻、中、重分为 4 级，分别记 0、2、4、6 分。

④比较两组患者干预之后的满意度。

1.7 统计学方法：

使用 SPSS 21.0 统计软件作为研究数据处理及分析的工具。以均数 ± 标准差（$\bar{X}\pm s$）作为计量资料的表示形式，组间差异结合独立样本 t 检验。以例（%）作为计数资料的表示形式，结合 $\chi 2$ 检验。$P < 0.05$ 时，认为组间差异明显，具有统计学上的意义。

2 结果

2.1 两组患者在接受干预后第 5 天临床疗效的比较（详见表 2）

A 组 5 天痊愈 17 例、显效 11 例、有效 2 例，而 B 组 5 天痊愈有 8 例、显效有 12 例、有效有 10 例，干预后第 5 天两组患者临床疗效进行比较，其差异具有统计学的意义（P<0.05）。

表 2 两组患者干预后第 5 天临床疗效的比较

组别	痊愈（例）	显效（例）	有效（例）	无效（例）	χ2 值	P 值
A 组	17	11	2	0	8.617	0.013
B 组	8	12	10	0		

2.2 两组患者临床症状消失及外周血恢复正常所需时间的比较（详见表 3）

干预后，A 组患者（2.17 ± 0.83）天发热的症状消失，（3.40 ± 1.03）天疼痛的症状消失，与 B 组相比，差异具有显著统计学意义（P<0.01）；干预后，A 组患者（4.83 ± 1.21）天肿胀症状消失，（5.60 ± 1.07）天外周血恢复正常，与 B 组相比，其差异具有统计学的意义（P<0.05）。

表 3 两组患者临床症状消失以及外周血恢复正常所需时间的比较

组别	发热消失（天）	疼痛消失（天）	肿胀消失（天）	外周血恢复正常（天）
A 组	2.17 ± 0.83	3.40 ± 1.03	4.83 ± 1.21	5.60 ± 1.07
B 组	2.87 ± 0.82	4.23 ± 0.94	5.47 ± 0.82	6.17 ± 0.99
t 值	–3.280	–3.268	–2.379	–2.134
P 值	0.002	0.002	0.021	0.037

2.3 两组患者干预 0 天及干预 5 天疼痛程度、肿胀程度、C 反应蛋白、降钙素原的比较（详见表 4）

接受干预之前：两组的上述指标组间差异不明显（P > 0.05）。

干预 5 天之后：两组患者的疼痛程度、肿胀的程度、C 反应蛋白以及降钙素原水平进行比较，较干预前均有明显改善，其差异具有显著统计学的意义（a P<0.01）。其中，干预 5 天之后，针对其疼痛程度的改善，两组的组间差异不明显（P > 0.05）；肿胀程度的变化情况对比，A 组的治疗效果明显比 B 组更佳（P<0.05）；C 反应蛋白、降钙素原水平的转好情况对比，A 组较 B 组更佳（P<0.05）。A 组的治疗效果明显优于 B 组（P<0.01）。

表 4 两组患者干预 0 天及 5 天疼痛程度、肿胀程度、C 反应蛋白、降钙素原的比较

组别	疼痛程度评分		肿胀程度积分		C 反应蛋白（mg/L）		降钙素原（ng/mL）	
	干预 0 天	干预 5 天	干预 0 天	干预 5 天	干预 0 天	干预 5 天	干预 0 天	干预 5 天
A 组	5.37 ± 0.96	0.17 ± 0.65a	4.93 ± 1.01	0.47 ± 1.14a	67.92 ± 34.57	12.70 ± 12.38a	0.57 ± 0.29	0.10 ± 0.17a
B 组	5.37 ± 1.13	0.30 ± 0.92a	5.07 ± 1.01	1.20 ± 1.24a	68.35 ± 31.91	23.56 ± 16.48a	0.55 ± 0.27	0.23 ± 0.19a
t 值	0.000	–0.651	–0.509	–2.385	–0.050	–2.887	0.316	–2.900
P 值	1.000	0.517	0.613	0.020	0.961	0.005	0.753	0.005

注：与本组干预 0 天比较，a P<0.01。

2.4 两组患者干预后满意度的比较（详见表 5）

A 组：非常满意、满意、不满意的患者数分别为 28、2、0。B 组：非常满意、满意、不满意的患者数分别为 20、7、3。可见 A 组的满意度明显优于 B 组（P<0.05）。

表 5 两组患者干预后满意度的比较

组别	非常满意（例）	满意（例）	不满意（例）	χ2 值	P 值
治疗组	28	2	0	7.111	0.029
对照组	20	7	3		

3 讨论

丹毒，作为一种急性感染性疾病，表现为患部的皮肤突然灼热、变红、色如涂丹，伴肿胀、疼痛。西医学认为，溶血性链球菌为本病的主要致病菌，当机体存在足癣、疖、或其他感染病灶时，其易从破损的皮肤或黏膜入侵，经由组织间隙进一步侵犯淋巴管，引发表现为局部皮肤组织红肿热痛的急性网状淋巴管炎。中医学将急性下肢丹毒称为“流火”，多因血热内郁，加之外感湿邪、毒邪，其搏结于肌肤；

或因肌肤黏膜破损，湿毒之邪循经而入，营血被灼所致；按照清·高锦庭《疡科心得集》的外科疮疡三焦论治理论，“其在下部者，俱属湿火湿热，水性下趋故也”[5-6]；因此急性下肢丹毒的辨证属湿热蕴结、火毒炽盛，且湿热多夹有瘀血；所以治则当以“清热利湿活血”为纲。本科室施以“清热利湿活血特色诊疗护理”综合干预急性下肢丹毒，取得良好的疗效。

清热利湿活血方是我科自拟用于治疗丹毒的特色方剂，主要成分为蒲公英、紫花地丁、黄柏、虎杖、鸡血藤、赤芍、牡丹皮、生大黄。其中蒲公英、紫花地丁清热解毒，消肿散结；大黄、黄柏行气活血，清热利湿，解毒消肿；虎杖清热利湿，活血化瘀；鸡血藤活血且补血；牡丹皮、赤芍活血散瘀、清热凉血。并且现代研究表明，方剂中的虎杖[7]具有抗菌、扩张血管、改善微循环等作用；鸡血藤[8]具有抗血栓的形成、调节免疫和抗炎氧化等作用；而牡丹皮[9]具有抗菌消炎和保护血管等作用。

作为中医学的特色针刺疗法之一，刺血疗法[10]的发展历史已有数千年之久，至今仍具有非常广阔的临床应用范围，且起效快、效果好，可帮助患者清除体内湿热之气、活跃血气运行、化解瘀阻。疗法所选的穴位及其功用：①委中穴：人体足太阳膀胱经之合穴，属于经络辩证用以治疗丹毒之症的关键穴位，《灵枢·九针十二原》将其描述为“凡用针者，虚则实之，满则泄之，宛陈则除之”，指的是当人体正气不足，脏腑功能低下，气血亏虚时，针灸治疗应采用补法；当人体邪气过盛，出现实证表现，如局部肿胀、疼痛、瘀血等，针灸治疗应采用泻法；对于“宛陈”之类积聚已久的病例产物，针灸治疗应采取直接而有力的刺络放血、拔罐、刮痧等法，以排除体内瘀滞，恢复气血的正常运行。而本文所用委中刺血则属针灸的“泻法”[11]，临床功效包括疏通经络、畅通气血、促进体内湿邪的排出、减轻或消除郁结、清除体内的热毒，恢复机体的阴阳平衡等。②隐白穴：属足太阴脾经，适用于丹毒病灶集中在下肢内侧患者的穴位治疗，结合委中穴效果更佳；③厉兑穴：属足阳明胃经，适用于丹毒病灶集中在下肢外侧患者的穴位治疗，应采取“委中+隐白+厉兑”的模式进行。对于急性下肢丹毒的治疗，应当根据患者病灶所在部位的不同，实施个性化的刺血穴位治疗方案，以帮助患者在接受治疗的同时，促进湿邪排出、经络调整、脏腑改善、湿毒清除、血气活跃。

急性丹毒的临床治疗中，护理干预发挥着至关重要的作用，其在加速疾病康复以及预防疾病复发等方面均具有重要的临床意义，针对患者的饮食指导、诱因预防、心理疏导、皮损护理等环节进行全面的干预，不仅可以加快疾病的康复进程，而且可以减少丹毒复发的高危因素，在一定程度上安抚患者焦虑情绪，促使患者配合诊疗、提高依从性，最终发挥提升临床疗效、提高满意度的作用。在抗生素经验性治疗的西医基础上，每日予清热利湿活血特色诊疗护理，通过以上方法干预急性下肢丹毒，充分发挥中医优势，能在较短时间之内控制炎症的发展，促进炎性病灶消退，有效缩短治疗时间，减少抗生素使用疗程，降低平均治疗费用，减轻患者经济负担；具有良好的社会和经济效益，可广泛应用于临床。

参考文献：

[1] 亓雪，张玥，孙磊．箍围疗法治疗下肢丹毒的研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志，2023,29(04):561-563.

[2] 周淑怡，黎颖娴，卢蔚起，赵先明．中药外敷联合抗生素治疗下肢丹毒的 Meta 及试验序贯分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志，2022,28(01):36-41.

[2] 周唯，连俊红，蒋翔，杨思宇，汪国栋，祁静，刘曦明．硫酸镁湿敷联合头孢唑林钠静滴对足踝部骨折并发丹毒的疗效观察 [J]. 创伤外科杂志，2022,24(04):276-280.

[3] 国家中医药管理局．中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京：南京大学出版社，2003,48.

[4] 李少娟，李文豪．明清外科三大流派对丹毒的论治浅析 [J]. 中国民族民间医药，2023,32(22):82-84.

[5] 叶铭达，胡炜圣，魏开建．从“邪伏三焦募原”理论辨治丹毒理论探骊 [J]. 亚太传统医药，2024,20(02):203-206.

[6]Jia Ke,Meng-Ting Li,Shuyang Xu,Jianpeng Ma,Ming-Yuan Liu,Yan Han. Advances for pharmacological activities of Polygonum cuspidatum - A review[J]. Pharm Biol,2023,61(1):177-188.

[7]Yehua Pan,Xiaomin Luo,Puyang Gong. Spatholobi caulis:A systematic review of its traditional uses,chemical constituents,biological activities and clinical applications[J]. J Ethnopharmacol,2023,317:116854.

[8]Jincai Liu,Xiang Li,Huixin Bai,Xu Yang,Jun Mu,Ruonan Yan,Siwang Wang. Traditional uses,phytochemistry,pharmacology,and pharmacokinetics of the root bark of

Paeonia x suffruticosa andrews:A comprehensive review[J]. J Ethnopharmacol,2023,308:116279.

[9] 吴俊鄙 , 赵征宇 .《针灸秘验》刺血疗法特色探析 [J]. 光明中医 , 2024,39(04):660-663.

[10] 盛青云 , 吴清明 .《针灸甲乙经》委中穴考证 [J]. 河南中医 ,2021,41(05):770-772.

[11] 石天爱 , 谢梦洲 , 李金香 .《针灸大成》委中穴的穴性及临床应用探析 [J]. 中国中医药科技 ,2020,27(06):1003-1005.

作者简介：

丁四萍 (1986—), 女 , 江苏 , 汉 , 本科 , 南京大学医学院附属南京鼓楼医院 , 职称 : 主管护师 , 研究方向 : 中医护理。

通信作者 : 戴玮 , 硕士 , 主治中医师。

基金项目：南京中医药大学自然科学基金项目 (XZR2020054)；2023 年南京鼓楼医院护理科研立项课题 (2023-R179)。

温筋壮骨汤治疗膝骨性关节炎（风寒湿痹证）的临床观察及对关节液炎症因子表达影响

黄少春 蒋 伟 李帮国 程青松 丁子阳 李 威
安徽中医药大学附属太和县中医院 安徽太和 236600

摘 要：目的 观察温筋壮骨汤治疗膝骨性关节炎（寒痹证）的临床观察及对关节液炎症因子表达影响。方法：随机选取符合标准的门诊患者 60 例，随机分成观察组和对照组，每组各 30 例，观察组采用口服自拟温筋壮骨汤，对照组采用口服塞来昔布联合盐酸氨基葡萄糖，治疗 2 个疗程后观察两组患者治疗前后膝关节 VAS 评分、WOMAC 关节功能评分、及在关节滑液中炎症因子 CRP、TNF-α、IL-1、IL-6 表达方面是否具有差异性。结果 两组患者治疗后 VAS 评分，实验组明显低于对照组，且二者差异具有统计学意义（表 1）。两组患者治疗后 WOMAC 评分，在疼痛与活动度方面观察组要优于对照组，且差异具有统计学意义，关节僵直方面二者差异不具统计学意义（表 2、3）。CRP、TNF-α、IL-1、IL-6 结果表明治疗后两组指标均下降，差异具有统计学意义（表 4、5、6）。总体疗效评价方面，观察组总有效率明显高于对照组，但二者差异不具统计学意义（表 7）；结论 温筋壮骨汤能够减轻风寒湿痹型 KOA 患者膝关节疼痛，改善膝关节功能，这些可能与降低膝关节腔炎症反应有关；从代谢组学的角度进一步发现其积极的治疗作用可能与相关代谢物的调控有关。温经壮骨汤适宜用于风寒湿痹型 KOA 患者，安全有效，可以在临床中推广使用。

关键词：膝关节骨性关节炎；温筋壮骨汤；代谢组学；WOMAC 关节功能评分；C 反应蛋白；TNF-α；IL-1、IL-6

膝关节骨性关节炎（Knee Osteoarthritis，KOA）是一种慢性退行性疾病，国内外专家学者普遍认为其病变以关节软骨退行性改变和继发性骨质增生为特点。解剖学上观点认为膝骨关节炎病变位置在关节软骨下骨及关节周围软组织[1]。临床表现以疼痛为主，这种疼痛特点多为活动时疼痛加重，休息后好转，而关节僵硬症状一般持续时间较短，严重者可表现出关节功能障碍等[1]。西医学研究认为膝骨关节炎是一种退行性病变，可能与机体衰老、创伤、炎症、代谢以及发育和遗传有关，是多种致病因素所造成的全身性疾病，而膝关节为全身最大的负重关节，最易病变[2]。对 KOA 流行病学统计显示，目前，全球骨性关节炎的总患病率为 14%-16%，在 50 岁以上的人群中发病率可达到 50%，国内数据显示：我国 40 岁以上的中老年群体中，膝关节骨关节炎总患病率为 17.0%，其中男女比例约为 1:2，差异有统计学意义，在男、女性人群及总体人群中均与年龄呈正相关[3]。治疗上，西医学主要以功能锻炼，非甾体类抗炎止疼药，关节腔注射等，晚期主要以手术治疗[4]，但多局限于对症治疗，方案相同，治疗相同，无法满足个体化治疗的需求，后期手术治疗的围手术期风险及疗效的不确定性，增加了患者的风险及心理负担。中医学对其认识较早，认为本病属于“痹病”范畴。病变在膝，细分为膝痹。早在《肘后备急方中》就有关于其症状的论述“风、寒、湿侵袭关节，痛甚有如虎啮”。在《温病指南》中又首次提出膝痹与痿症的鉴别诊断。随着时间进展骨关节痹症得到了升华[5]。依据 2015 版《膝骨性关节炎中医诊疗专家共识》[6] 将其证型分为肝肾亏虚、气滞血瘀、痰瘀互结、风寒湿痹，其病机特点为“本虚标实”，其中风寒湿痹型又兼见肾气亏虚之证候，以肾阳亏虚为本的，寒湿痹阻为标。治疗上主要以补益肾阳、温经散寒通络为主要原则[7]。《黄帝内经》云：“膝为筋之腑”，遵循《内经》观点，张荆柳学者认为：“本病位于筋脉，加之风寒湿邪等浸于骨节，阻塞脉道而发”[8]。深挖中医药文化，探索中医药治疗膝骨关节炎任重道远。笔者认准肾阳亏虚寒湿痹阻之病因，突出温阳散寒除湿止痛的治疗大法，在临床工作中得到良好反馈。具体如下。

1 资料与方案

1.1 入组标准

1.1.1 纳入标准

①符合上述西医诊断标准；②符合中医膝痹病风寒湿痹证的诊断标准[9]；③影像学分级≤Ⅲ级[10]；④年龄大于 40 岁；⑤自愿签署知情同意书；⑥治疗前 1 个月内无相关治疗；⑦无严重的基础性疾病。

1.1.2 排除标准

①不符合纳入标准；②未遵照治疗标准者；③全身性疾病波及膝关节者或有严重的疾病（肝肾功能不全、心肺功能不全、胃溃疡等）④怀孕或哺乳期妇女；⑤膝关节周围软组织外伤者；

1.1.3 脱落标准

①治疗过程中发现患者依从性较差，不能坚持治疗、服从医嘱者，不能按时随访者；②发生严重不良反应 , 不能接受后续治疗者；③对治疗药物出现过敏者；④治疗中患者症状加重，病情恶化，确须中断治疗者；⑤中途采用其他药物治疗者；⑥患者主动要求终止者。

1.2 一般资料

选取 2022 年 04 月 –2022 年 12 月太和县中医院骨科门诊的 60 例膝骨关节炎患者，随机分为观察组和对照组，在治疗过程中两组患者各脱落 10 例，观察组男性 7 例，女性 13 例 , 平均年龄（58.93 ± 5.88）; 对照组男性 6 例 , 女性 14 例，平均年龄（58.57 ± 6.11）；运用 SPSS21.0 软件对 2 组患者一般资料进行分析，差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者入组一般治疗以休息为主，忌劳累及膝关节负重，平素日常生活不受影响，若治疗期间出现不适症状、过敏等及时告知。

对照组　予塞来西布胶囊（国药准字 J20140072）治疗，100mg/ 次，2 次 /d，餐后口服。盐酸氨基葡萄糖胶囊（国药准字 H20173212）口服，750mg/ 次，2 次 /d，7 天一个疗程，连续服用 2 个疗程。

观察组　予笔者自拟温筋壮骨汤（桂枝 8g，制川乌先煎 6g，川芎 12g，制草乌先煎 6g，炙甘草 5g，当归 20g，炙麻黄 8g，川牛膝 12g，防风 10g，独活 12g，秦艽 12g，茯苓 12g，桑寄生 12g，杜仲 12g，山茱萸 6g，蔓荆子 10g，丹皮 12g），均为太和县中医院煎药房煎煮，服用方法：每日一剂，早晚分服。7 天一疗程，连服 2 个疗程。

1.4 观察指标

两个疗程后观察两组患者治疗前后组间及组内的 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数、及关节滑液中炎症因子 CRP、TNF– α 、IL–1、IL–6 水平的变化，并进行统计分析。疗效评价采用《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》[11]。

1.5 统计学方法

用 SPSS21.0 软件对数据进行统计学分析处理，计量资料以均数 ± 标准差（ ）表示，符合正态分布的组间比较选用 t 检验，组内比较选用配对 t 检验，否则采取非参数检验；分类变量资料采用秩和检验或卡方检验。P<0.05 表示差异有统计学意义，反之亦反。

2 结果

两组患者治疗后 VAS 评分，实验组观察组明显低于对照组，且二者差异具有统计学意义（表 1）。两组患者治疗后 WOMAC 评分，在疼痛与活动度方面观察组要优于对照组，且差异具有统计学意义，关节僵直方面二者差异不具统计学意义（表 2、3）。炎症因子 C– 反应蛋白、TNF– α 、IL–1、IL–6 结果表明治疗后两组指标下降，差异具有统计学意义（表 4、5）。总体疗效评价方面，观察组总有效率明显高于对照组，但二者差异不具统计学意义（表 6）。

表 1 两组患者 VAS 评分比较

组别	人数	治疗前	治疗后
观察组	20	6.85 ± 1.22	1.57 ± 0.90
对照组	20	6.45 ± 1.23	2.14 ± 0.79
P 值		0.74	0.03

两组患者 WOMAC 评分

表 2 两组患者治疗前 WOMAC 评分

组别	人数	WOMAC 评分		
		疼痛	僵直	活动度
观察组	20	12.31 ± 1.92	2.89 ± 1.37	48.89 ± 3.25
对照组	20	12.56 ± 1.67	2.90 ± 1.48	48.20 ± 4.74
P 值		0.69	0.9	0.59

表 3 两组患者治疗后 WOMAC 评分

组别	人数	WOMAC 评分		
		疼痛	僵直	活动度
观察组	20	6.15 ± 1.17	2.0 ± 1.25	20.00 ± 3.35
对照组	20	7.25 ± 1.48	2.2 ± 1.43	23.35 ± 2.81
P 值		0.01	0.6	0.01

表 4 治疗前后两组 TNF-α 水平变化（ ）

组别	人数	治疗前 /ng · L-1	治疗后 /ng · L-1
观察组	20	1056.13 ± 42.42	253.83 ± 16.44
对照组	20	1064.31 ± 35.55	408.08 ± 10.32
P 值		0.51	0.01

表 5 治疗前后两组 C- 反应蛋白及 IL-6 水平变化（ ）

组别	人数	CRP 治疗前 (mg· L-1)	CRP 治疗后 (mg · L-1)	IL-6 治疗前 (pg · mL-1)	IL-6 治疗后 (pg · mL-1)
观察组	20	1602.32 ± 71.53	506.03 ± 50.0	166.97 ± 4.86	78.92 ± 5.22
对照组	20	1622.66 ± 52.21	683.75 ± 40.16	163.90 ± 4.9	104.59 ± 4.27
P 值		0.31	0.01	0.06	0.01

表 6 治疗前后两组 IL-1 水平变化（ ）

组别	人数	治疗前 /ng · L-1	治疗后 /ng · L-1
观察组	20	603.57 ± 26.99	261.60 ± 9.18
对照组	20	603.10 ± 26.33	412.65 ± 8.14
P 值		0.95	0.01

表 7 疗效评价

组别	人数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	20	5	10	3	2	90.0%
对照组	20	2	9	5	4	80.0%

两组总有效率采用卡方检验，得到 P=0.12>0.05，说明总有效率差异不具有统计学意义。

3 讨论

当前，我国已进入人口老龄化社会，随年龄增长膝关节骨性关节炎患病人数越来越多，对于 KOA 的预防、诊断及治疗已不仅仅是一个简单的医学问题，更是一个值得社会关注的问题 [12]。其治疗首先符合临床要求，即安全、有效，其次要满足经济社会、家庭及个人可承担的范围。KOA 作为一种慢性病，若不加以控制，有很高的致残率，从长期来看，目前西医治疗方案中不良反应多 [13]，这就要求我们寻求更优的治疗方案。前文提到，中医药将其归为“痹症”范围，笔者更是从中医经典出发，针对常见的风寒湿痹症，自拟温筋壮骨汤广泛应用于临床。该方由《金贵要略》中乌头汤与独活寄生汤加减化裁而来，方中制川乌、制草乌温补肾气助肾阳，辛、甘、大热，可温经扶阳，散寒除湿止痛，《神农本草经》谓其治“寒湿踒躃，拘挛膝痛，不能步行”[14]。山茱萸益肾精助肾阳，温而不燥，补益又具封藏之功。麻黄、桂枝辛温散寒以温通扶阳，尤其桂枝可外散风寒通经络而止痛，多用于寒凝之痹症 [15]。独活祛风除湿又兼止痛之功，善治下焦风寒湿痹。秦艽祛风通络止痹痛。助乌头攻邪。防风、蔓荆子祛风散寒治风湿痹痛，《本草汇言》曰：“蔓荆子通利九窍，活利关节”。杜仲、牛膝、桑寄生 [16]，补肝肾强筋骨壮腰膝。当归、川芎、丹皮活血补血以通经络，使全方温补而不燥。茯苓利水渗湿，使邪气从下焦而出。炙甘草调和诸药并减轻乌头之毒性 [17]。全方温肾阳助肾气、祛风除湿通络止痛又兼强筋骨壮腰膝之功。温中有补，补而不燥，攻邪又兼利邪。

前文提到，KOA 疾病的发生发展和预后评估中，炎症因子可能为其重要因素 [18]，本文所研究的观察指标 TNF-α、IL-6 为软骨组织损伤的标准性因子，IL-6 的升高可能进一步加重关节软骨的破坏；有学者证实 TNF-α 介导血液中的白细胞，使其聚集到关节腔，破坏关节软骨 [19]。CRP 作为各种炎症反应的始动因素，专家普遍认为在滑膜组织炎症反应中对软骨基质有降解作用，其水平与膝骨性关节炎的病情严重程度呈正相关，所以，临床工作中用其作为疗效随访和预后评估的一个标准 [20]。

本研究通过对安徽中医药大学附属太和县中医院骨科门诊收治的骨性关节炎患者 60 例的临床疗效，关节液中 IL-1、IL-6、CRP、TNF-α，关节疼痛评分、关节功能及不良反应情况进行研究，证实温筋壮骨汤治疗骨性关节炎确有疗效，可明显降低血清炎性因子 IL-1、IL-6、CRP、TNF-α 水平，改善关节疼痛症状及关节功能，安全性高，易被广大患者接受，具有临床推广价值。

参考文献：

[1] 陈孝平，汪建平 . 外科学 [M]. 8 版 . 北京人民卫生出版社，2016:783-784.

[2] 田伟 . 实用骨科学 [M].2 版 . 北京人民卫生出版社，2018:352-355.

[3] 廖建青，吕静，等 . 膝关节骨性关节炎中医药实验研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报，2021，3（23）:89-93.

[4] 陈安民，田伟 . 骨科学 [M].2 版 . 北京人民卫生出版社，2014:232.

[5] 马影蕊，张玉倩 . 中医对膝关节骨性关节炎的认识与研究 [J]. 中医临床研究，2019，11（25）:146-148

[6] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会，中国中医药研究促进会骨科专业委员会 . 膝骨关节炎中医诊疗专家共识（2015 年版）[J]. 中医正骨， 2015，27（7）:4-5

[7] 钱敏，李宁，等 . 膝关节骨性关节炎的中西医结合治疗进展 [J]. 中华医学，2021，13（15）:54–56.

[8] 张荆柳 . 针灸治疗膝关节骨性关节炎临床研究概况 [J]. 实用中医内科杂志，2021，35（6）:116–119.

[9] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会 . 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南（2018 版）[J]. 中华医学杂志，2018，98（45）：3653–3658

[10]Kellgren JH，Lawrence JS.Radiological assessment of osteoarthritis[J].Ann Rheum Dis，1957，16（4）：494–502

[11] 郑筱萸 . 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：352–353

[12] 苏周伟，魏东华 . 中医治疗老年骨性关节炎临床疗效观察 [J]. 世界 最新医学信息文摘，2019，19（18）：9–10

[13] 王奎 . 中西医结合治疗膝关节退行性骨性关节炎的临床研究 [J]. 中外医学研究，2018，16（9）：34–36

[14] 李博聿，卢宏飞，郝 睿 . 实用中医药杂志 [J]. 附子汤加减口服合乌头汤腿浴治疗膝关节骨性关节炎寒湿型疗效观察，2022，38（6）:353

[15] 陈蔚文，高学敏 . 中药学 [M]. 2 版 . 北京：人民卫生出版社，2014：37

[16] 钟赣生 . 中药学 [M]. 3 版 . 北京：中国中医药生出版社，2015：368

[17] 陈俊，林洁，赵忠胜，等 . 乌头汤对膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织 TLR4/NF–κ B 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究，2019，23（27）：4381–4386.

[18] 赵玲 . 炎症细胞因子在膝关节骨性关节炎滑液中的表达及临床意义 [J]. 饮食保健，2018，5（48）：22–23.

[19] 李平，施青，李贺，等 . 真武汤加味联合整脊手法治疗膝骨关节炎发作期寒湿痹阻证的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2019，25（23）:98–103.

[20] 曹淑华，曾华武，梁结玲 . 调神止痛针法治疗膝关节骨性关节炎患者的疗效及对 IL–1、hs–CRP 的影响 . [J]. 现代中西医结合杂志，2019，28（7）： 688–691.

作者简介：

黄少春（1976—），男，汉族，安徽太和，研究生学历，太和县中医院，主任医师，中医药防治骨关节病变。

温肾方治疗自身免疫性甲状腺炎的临床研究

潘友欣　马东芹　李春娥　石礼静
青岛市即墨区中医医院　青岛即墨　266200

摘　要：目的：研究分析自身免疫性甲状腺采取温肾方治疗的疗效及对患者免疫功能和细胞因子表达的影响。方法：选取我院 2021 年 5 月 −2023 年 2 月期间收治的 74 例自身免疫性甲状腺炎患者，将其以随机抽签法分为观察组（n=37）和对照组（n=37）。两组患者均需要予以左旋甲状腺素钠片治疗，在此基础上观察组予以温肾方治疗。对比两组的临床疗效。结果：从两组临床疗效、血清细胞因子水平和免疫功能方面对比，在治疗后的总有效率、TGF−β、CD4+T、CD4+T/CD8+T 水平观察组高于对照组，IL−4、INF−γ、IL−17、CD8+T 低于对照组（P ＜ 0.05）。结论：在自身免疫性甲状腺炎的治疗中，采取温肾方治疗有着良好的应用优势。

关键词：温肾方；自身免疫性；甲状腺炎；免疫功能；细胞因子

自身免疫性甲状腺炎是临床内分泌科常见疾病，是由一组 T 细胞介导器官特异性自身免疫病，其中以格雷福斯病和桥本甲状腺炎较为多见，前者特征为甲状腺功能亢进，后者特征为甲状腺功能低下 [1]。该病在女性群体中的发病率要明显高于男性，并且 30–40 岁是该病的高发时期，随着年龄的增加，疾病的发生概率随之增加 [2]。自身免疫性甲状腺炎具有隐匿性，疾病病程进展缓慢，且病程较长，在发病的早期阶段通常并未表现出典型症状，使得疾病的早期诊断难度较大 [3]。目前，临床对于该病的发病机制尚未完全清晰，主要采取药物治疗，常用甲状腺激素替代等治疗，能够取得一定的疗效，但是整体疗效不理想。随着中医研究的深入，中医药在自身免疫性甲状腺炎的治疗中逐渐得到广泛应用，并具有良好的疗效。鉴于此，本次研究选取我院收治的自身免疫性甲状腺炎患者采取温肾方治疗，观察其临床疗效，内容如下。

1.　资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2021 年 5 月 –2023 年 2 月期间收治的 74 例自身免疫性甲状腺炎患者展开分析，参与研究的患者按照随机抽签法分为 37 例观察组和 37 例对照组。观察组：男女比例 13:24；年龄范围介于 18–65 岁之间，平均（35.78 ± 5.16）岁；最短病程 3 个月，最长 5 年，平均（1.64 ± 0.45）年；合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退分别为 5 例、32 例。对照组：男女比例 11:26；年龄范围介于 19–64 岁之间，平均（35.62 ± 5.07）岁；最短病程 4 个月，最长 5 年，平均（1.68 ± 0.49）年；合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退分别为 3 例、34 例。两组基线资料作比无差异性（P ＞ 0.05）。

1.2 方法

1.2.1 对照组

对照组予以左旋甲状腺素钠片（深圳市中联制药有限公司；国药准字 H20000286；100μg*60 片）治疗，在空腹状态下，采取温水送服给药，开始用药剂量为每次 1 片，每日 1 次，此后每 2–4 周，需要增加药物剂量，增加量以每日 25–50μg 为宜，持续增加至维持剂量。

1.2.2 观察组

在对照组的基础上，观察组采取温肾方治疗，方法如下：组方是由山药 12g、补骨脂 15g、麻黄 6g、党参 12g、益智仁 15g、女贞子 12g、淫羊藿 15g、肉苁蓉 12g 构成，根据患者的病症，适当增减药物，对于存在胸闷患者，应当增加桂枝和白芍，剂量均为 10g；少腹冷痛患者，需要加入干姜和白术，剂量均为 10g。上述药物用水煎服，取汁 300ml，每日 1 剂，分别于早晚各服用 150ml。两组持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

（1）比较两组的临床疗效，按照《中药新药临床研究指导原则》对治疗前后的中医证候进行评分，在经过治疗后，患者的临床症状和体征消失，且与治疗前比较，中医证候积分下降幅度超过了 75% 即为显效；临床症状和体征均得到

了显著改善，与治疗前比较积分下降幅度超过 30% 且低于 75% 即为有效；未达上述标准即为无效。总有效率为显效和有效百分比相加之和。

（2）比较两组的血清细胞因子水平，两组患者在治疗前后，均需要在空腹状态下，采集外周静脉血 5ml，将标本置于离心机下，转速设置为 2000r/min，持续离心 10 分钟，待到血浆分离后取出，留存待检。测量两组的生长因子 -β（TGF-β）、细胞白介素 -4（IL-4）、干扰素 -γ（INF-γ）和细胞白介素 -17（IL-17）水平。

（3）比较两组的免疫功能，在两组治疗前后，处于空腹状态时，采集外周静脉血 4ml，置于 2000r/min 的离心机下，离心 10 分钟，将分离后的上层清液取出，将其存放于 -20℃环境中待检。采用流式细胞仪对血清 CD3+T、CD4+T、CD8+T、CD4+T/CD8+T 进行测定。

1.4 统计学方法

将本次研究中观察组和对照组获取数据输入 SPSS21.0 系统软件中进行计算，血清细胞因子和免疫功能采用（$\bar{x}$ ±s）进行计量统计，临床疗效采用（%）进行计数统计，t 检验和 x2 检验，P ＜ 0.05 则表示有统计学意义。

2. 结果

2.1 比较两组的临床疗效

由表 1 可知，观察组的总有效率高于对照组（P ＜ 0.05）。

表 1 比较两组的临床疗效 [n（%），例]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	37	22（59.46）	12（32.43）	3（8.11）	34（91.89）
对照组	37	14（37.84）	13（35.14）	10（27.03）	27（72.97）
x2		-	-	-	4.573
P		-	-	-	0.032

2.2 比较两组的血清细胞因子水平

由表 2 可知，观察组在治疗后的 TGF-β 指标水平高于对照组，IL-4、INF-γ 和 IL-17 指标水平则要低于对照组（P ＜ 0.05）。

表 2 比较两组的血清细胞因子水平（$\bar{x}$ ±s）

指标	时间	观察组（n=37）	对照组（n=37）	t	P
TGF-β（ng/L）	治疗前	334.78 ± 80.56	336.81 ± 82.14	0.107	0.915
	治疗后	422.58 ± 50.13	385.97 ± 55.87	2.967	0.004
IL-4（μg/L）	治疗前	0.69 ± 0.17	0.72 ± 0.15	0.805	0.424
	治疗后	0.60 ± 0.13	0.67 ± 0.12	2.407	0.019
INF-γ（μg/L）	治疗前	1.20 ± 0.13	1.19 ± 0.14	0.318	0.751
	治疗后	0.89 ± 0.10	1.03 ± 0.09	6.330	0.000
IL-17（ng/L）	治疗前	7.28 ± 1.04	7.31 ± 0.98	0.128	0.899
	治疗后	6.10 ± 0.35	6.47 ± 0.80	2.577	0.012

2.3 比较两组的免疫功能

由表 3 可知，治疗后观察组的 CD4+T、CD4+T/CD8+T 水平高于对照组，CD8+T 低于对照组（P ＜ 0.05）。

表 3 比较两组的免疫功能（$\bar{x}$ ±s）

指标	时间	观察组（n=37）	对照组（n=37）	t	P
CD3+T（%）	治疗前	51.64 ± 3.29	51.57 ± 3.35	0.091	0.928
	治疗后	52.27 ± 3.30	52.50 ± 3.32	0.299	0.766
CD4+T（%）	治疗前	33.41 ± 3.38	33.50 ± 3.59	0.111	0.912
	治疗后	40.38 ± 3.46	36.71 ± 3.40	4.602	0.000
CD8+T（%）	治疗前	24.35 ± 3.32	24.60 ± 3.19	0.330	0.742
	治疗后	21.10 ± 1.29	22.74 ± 1.64	4.781	0.000
CD4+T/CD8+T	治疗前	1.41 ± 0.35	1.37 ± 0.33	0.506	0.615
	治疗后	1.82 ± 0.43	1.61 ± 0.25	2.568	0.012

3. 讨论

自身免疫性甲状腺炎发病因素较为复杂，临床对其发病机制尚未清晰，经过大量的研究证实，该病的发生是由于多种因素共同作用所引起的，如环境、免疫、激素和遗传等[4-5]。IL-4 在人体的细胞免疫调节中有着非常重要的作用，IL-17 能够对抗乙酰胆碱产生作用，从而参与到免疫疾病的发生过程中，能够促进机体的炎症因子释放[6]。TGF-β 能够对 B 细胞增殖产生加强的抑制作用，并拮抗 Th1/Th2 细胞因子，在机体免疫耐受的维持中有着积极作用[7]。INF-γ 是 Th1 细胞的典型代表，能够参与机体的免疫调节。

中医将自身免疫性甲状腺炎划分至“郁证”“水肿”等范畴，认为该病的发生是由于先天禀赋不足或后天情志失调所引起的肝郁气滞、脾肾两虚[8]。肾为先天之本，作为人体的重要构成器官，能够发挥出温润五脏的功效，脾为后天之本，在两者均处于虚弱状态时，将会造成水谷精微运输受阻，从而对机体的气血运行造成影响，促使机体的各项功能减退[9]。因此，中医认为对于该病的治疗应当以补肾安神、活血行气为原则。温肾方是由多种中药材构成，方剂中的补骨脂和益智仁能够发挥出补肾温阳的功效，淫羊藿、肉苁蓉具有强精补肾的作用，山药和麻黄则有着滋肾益精、利水消肿的功效，党参、女贞子和当归则有着补中益气、补益肝肾的作用，多种药物联合起到协同作用，有助于改善机体的免

疫功能。本次研究结果显示，观察组的总有效率、血清细胞因子水平和免疫指标水平都要明显高于对照组（$P < 0.05$），表明与单纯西药治疗相比较，在此基础上采用温肾方治疗能够减轻机体的炎症反应，维持机体免疫调节，提高整体疗效。现代药理研究发现，补骨脂能够扩张冠状动脉，改善机体的局部血液循环，并且其提取物在增强免疫功能方面有着确切效果；肉苁蓉能够保护肝脏；女贞子能够增强体液免疫[10]。

综上所述，在自身免疫性甲状腺炎的临床治疗中，采取温肾方治疗有助于维持机体的免疫调节，降低细胞因子表达，促使机体的炎症反应得以减轻，具有较高的推广价值。

参考文献：

[1] 姜越，王铮，邓博，等 . 地塞米松联合甲状腺素钠治疗自身免疫性甲状腺炎对患者血清细胞因子、Th1/Th2 相关细胞因子的影响 [J]. 临床医学工程 ,2021,28(8):1065-1066.

[2] 金红梅，王飞娟 . 中西医结合治疗自身免疫性甲状腺炎疗效及对血清标志物、细胞因子水平变化分析 [J]. 中华中医药学刊 ,2020,38(12):245-247.

[3] 陈轼，丁丽娜，查敏 . 温肾消瘿方联合西药对桥本甲状腺炎甲状腺功能减退患者的临床疗效及对 25(OH)D3 的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘（连续型电子期刊）,2020,20(50):143-144,147.

[4] 王翠英，任丽萍，范琳 . 补硒治疗对自身免疫性甲状腺炎免疫功能的影响 [J]. 解放军医药杂志 ,2020,32(5):46-48.

[5] 陈号，杨文娟，秦书彦，等 . 疏肝温肾方对桥本甲状腺炎并发亚临床甲状腺功能减退症患者甲状腺功能和甲状腺自身抗体的影响 [J]. 河北中医 ,2021,43(3):416-419.

[6] 侯丽萍，耿建林，谷巍，等 . 维生素 D3 对实验性自身免疫性甲状腺炎 Th1/Th2 细胞平衡和 MCP-1/CCR2 信号的影响 [J]. 重庆医科大学学报 ,2021,46(8):921-926.

[7] 楼鹏飞，乔佳君，王悦竹，等 . 补中益气汤对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠甲状腺抗体及 Th 相关细胞因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报 ,2022,45(10):1037-1043.

[8] 曹宇峰，张琳琳，吕丽丽，等 . 健脾补肾方对再生障碍性贫血患者免疫 T 细胞亚群及相关细胞因子的影响 [J]. 河北医药 ,2020,42(4):508-511,516.

[9] 阚广迪，衣芳亮 . 夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗甲状腺功能亢进症疗效观察及对患者甲状腺激素、骨代谢指标和免疫相关细胞因子的影响 [J]. 河北中医 ,2020,42(6):892-895,901.

[10] 靳永辉，张丽莉，王俊鹤 . 西药联合温肾扶脾方治疗原发性甲状腺功能减退 65 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药 ,2021,30(10):105-108.

作者简介：

潘友欣（ 1973 年 9 月 - ），男，本科，主任医师，研究方向：内分泌相关疾病的诊治，邮箱：xinxin0831@126.com，电话：18561709318，通讯地址：青岛市即墨区兰岙路 1281 号。

基金项目：齐鲁中医药优势专科集群建设项目（鲁卫函 [2022]46 号）

社区老年眩晕发病及相关风险分析

王芳 [1]　方华媛 [2]

1. 浙江湖州市长兴县中医院　浙江湖州　313100

2. 浙江湖州市长兴县雉城街道社区卫生服务中心　浙江湖州　313100

摘　要: 目的 对本院所属医共体辖区内 800 位社区老年眩晕发病患者进行问卷调查，收集其一般情况及眩晕发作病史并分析，初步探讨本地社区老年眩晕发病情况的流行病学特征，为老年眩晕的临床诊疗和三级预防提供相关资料。 方法 对长兴中医院医共体所属 4 大社区 60~80 岁老年人的眩晕发作情况进行问卷调查，记录个人基本情况、既往病史、家族史、对眩晕的认知程度、疾病发作的特点、精神情绪因素、心理介入情况等并计算调查人群中眩晕在老年人中的患病率，分析影响患病的因素。 结果 问卷调查的老年眩晕患者中，60~80 岁占 64.81%，男性 158 例（31.5%），女性 343 例（68.4%），多发于 60~70 岁年龄段（64.27%），职业分布以农民最多见（54.69%）。性别、年龄段与职业类别在眩晕发病的差异有统计学意义 ($p<0.05$)，而性别、年龄对眩晕发作的诱发因素、主要表现、持续时间及发作频率均没有差异性 ($p>0.05$)。不同职业在眩晕发作的持续时间（$H=16.250$）中表现出显著性差异 ($p=0.003<0.01$)。慢性疾病在社区老年眩晕的发生有统计学意义 ($p<0.05$)。眩晕发病受慢性疾病及精神因素影响，提高对老年眩晕的认知与重视，为今后基层医院老年眩晕疾病的诊治提供依据。

关键词：老年人；眩晕；社区医学；流行病学

眩晕是指对平衡及位向的感知错觉，也是一种运动性幻觉，在无外界刺激前提下，出现的旋转、前后、升降错觉，随着对眩晕疾病的不断研究和了解，眩晕疾病致认知功能损害对老年人的身心健康及日常生活的影响不断凸显，其发病与神经系统、全身多器官有一定联系，病因涉及多门学科。在一般人群中，眩晕的患病率高达 20% ~ 30%[1]，而在 60 岁以上老年人群中，眩晕发生率为 25.3%[2]，为了更好的了解社区老年眩晕患者的对眩晕的知晓情况，本研究统计了社区老年眩晕的发病率，分析其发病与患者本人慢性疾病、精神情绪因素之间的联系，探索老年眩晕发病合理干预的有效方法，对提高老年人群和社会对老年性眩晕的认知度。

1 资料与方法

1.1 研究对象

调查时间为 2019 年 7 月 ~ 2022 年 12 月，后因新冠疫情影响，课题延期至 2023 年 7 月。调查对象选取本院所属医共体集团的社区医院（雉城、画溪、吕山、虹星桥四大社区）60 岁及以上有眩晕发作病史的老年人。制定纳入和排除标准，筛选和确定符合要求的研究对象。纳入标准：男性，60 ~ 80 岁；女性，60–80 岁；有眩晕发作病史；具体如下：①至少含有 1 个危险因素：A. 高血压病，B. 糖尿病，C. 冠心病，D. 中风史，E. 血脂异常，F. 颈椎病；②至少含有 1 个情绪因素：A. 焦虑，B. 失眠，C. 烦躁，D. 生气，E. 紧张，F. 抑郁；③其他要点：A. 有眩晕家族史，B. 有反复的眩晕发作。排除标准：①近期有过特殊治疗，可能会对研究造成干扰：A. 抗生素治疗，B. 放射治疗，C. 耳部手术，D. 化疗；②有严重的疾病，可能会影响干预研究的能力：A. 梅毒，B. 免疫缺陷或 HIV 阳性，C. 非法使用药物或慢性酗酒者，D. 参与过相关试验或药物试验。研究人群随机入组，每个社区为 200 人，确定为研究对象。

1.2 研究内容

以巴拉尼学会、美国理疗学会神经科分会近年发布部分眩晕疾病诊疗标准 [3] 为指导，参考改进并加以运用，设计本地区研究所适用的《老年人眩晕知晓与发病情况调查问卷》。对患有心、脑血管疾病、糖尿病等老年人，探讨原发病、慢性病对眩晕患病率的影响；结合《综合医院焦虑抑郁量表（HADS）量表》，针对焦虑（A）和抑郁（D）问题，对应严重程度分值，根据指数情况，确定研究对象可能有的感觉和情绪，分析老年人群中精神相关因素对眩晕发病的影响；根据患者的实际操作能力，结合《活动能力评定》，对老年患者进行评定，分析老年人群中个人、社会因素对眩晕发病

及预后情况。就眩晕对调查对象进行问卷调查，小规模、多次开展老年社区患者眩晕知晓率的实用性研究，主要包括社区老年眩晕患者的性别、年龄、职业、眩晕知晓情况、眩晕发作史与特点、既往病史、家族史等，并归纳整理，探索常见慢性病、情绪变化等相关风险因素对老年眩晕发病的影响规律。

1.3 统计学处理

问卷收集整理后导入 SPSS 25.0 进行处理，年龄、性别、职业等计数资料采用例（%）描述，高血压病、糖尿病、冠心病等慢性疾病及各类情绪相关因素的数据分类后，采用字母编码描述性分析；半定量资料使用单样本 Wilcoxon 符号秩和检验发病情况，采用 Mann-Whitney、K-W 检验人口学特征与发病情况的关系，以 $p<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

本次调查共计发放问卷 800 份，有效回收问卷 773 份，选取 60 ~ 80 岁的问卷进行统计分析（501 例，64.81%），其中男性 158 例（31.5%），女性 343 例（68.4%），平均年龄（68.39 ± 5.45）岁，60~70 岁年龄段人数最多（64.27%），职业分布集中在农民与其他职业（72.85%）；不同性别、年龄段与职业类别在社区老年眩晕发病的差异有统计学意义（$p<0.05$）。见表 1。

表 1 社区老年眩晕问卷调查一般资料的分布情况

指标	分类	N（个）	比例分布（%）	z 值	p
性别	男性	158	（31.54）	20.306	
	女性	343	（68.46）		
年龄分段	60~70 岁	322	（64.27）	20.193	
	71~80 岁	179	（35.73）		
职业	农民	274	（54.69）		0.000
	工人	85	（16.97）		
	离退人员	49	（9.78）	19.832	
	商业人员	2	（0.40）		
	其他职业	91	（18.16）		

在社区老年眩晕的诱发因素中，因站起来时、过于疲劳时、紧张压力大时发作的有 376 例（75.05%），其次为头部运动时、声音很大时、睡觉翻身时 86 例（17.17%），咳嗽或喷嚏时、与饮食有关、乘车船时 39 例（7.78%）。眩晕发病最多表现为天旋地转（48.50%），其次为倾斜不稳（26.75%）、头晕头痛（10.58%）、晕厥昏倒（4.79%）、头昏脑胀（4.59%）、醉酒感（3.59%），定向混乱（1.20%）。12.18% 受访者表示曾发生过 1 次眩晕，56.96% 不止一次，31.14% 频繁发作。其中 478 人（95.41%）有其他伴随症状发生，以头痛、耳鸣多见占 70.65%，见图 1。眩晕发生时间较短，在几秒、几分钟、几小时之内有 425 例（84.83%），发作持续 1 天及以上的有 76 例（15.17%）。

不同性别在社区老年眩晕的诱发因素（$z=-0.007$）、主要表现（$z=-0.825$）、持续时间（$z=-0.405$）及发作频率（$z=-1.139$）中无明显差异（$p>0.05$）。不同年龄眩晕发作的诱发因素（$H=17.365$）、主要表现（$H=18.036$）、持续时间（$H=20.189$）及发作频率（$H=19.560$）均没有差异性（$p>0.05$）。不同职业在诱发因素（$H=2.397$）、主要表现（$H=6.283$）及发作频率（$H=6.055$）上无差异性（$p>0.05$），而在持续时间（$H=16.250$）中表现出显著性差异（$p=0.003<0.01$）。

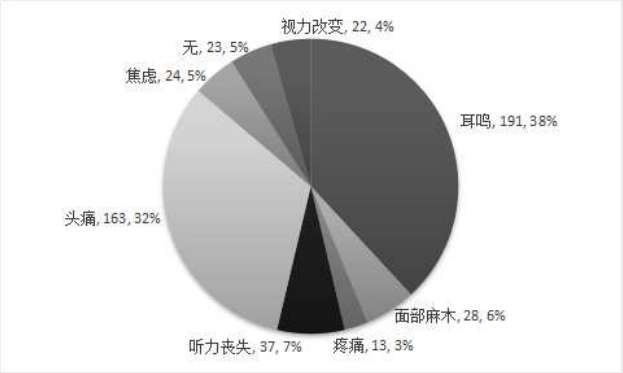


图 1 社区老年眩晕发作的伴随症状

发作眩晕的老年人中患有慢性疾病有 307 人（61.27%），以高血压、高血脂最多见（51.49%）其次为精神性疾患、糖尿病、脑卒中（脑梗或脑出血病史）、冠状动脉粥样硬化性心脏病病和偏头痛；同时患有两种及以上慢性疾病的有 94 人（18.16%）。罹患慢性疾病在社区老年眩晕的发生有统计学意义（$p<0.05$），见表 2。社区老年眩晕患者直系亲属中患有偏头痛的有 149 人（29.74%），患有晕动症和美尼尔症的占 32.13%，焦虑抑郁 14.57%，听力丧失 3.79%。

表 2 社区老年眩晕罹患慢病的情况

	高血压	高血脂	糖尿病	卒中史	冠心病	偏头痛	精神性疾患
罹患慢性病的人数	143	115	47	41	13	8	48
眩晕发生率（%）	34.46	27.71	11.33	9.88	3.13	1.92	11.57
$\chi 2$	90.122						
p 值	0.000						

本次调查中，有 282 位受访者自我感觉目前眩晕发作的严重程度较轻（56.29%），有 27 位感觉比较严重（5.39%）。

102 例（20.36%）发作时可以继续原有动作不受影响，118 例（23.55%）效率欠佳，176 例（35.13%）需要停下来休息，59 例（11.78%）需要休息较长时间，29 例（5.79%）不能离开房间，17 例 (3.39%) 有其他功能残障发生。对于眩晕的预后和转归，223 例感觉无变化（44.51%），111 例感觉在好转（22.16%），27 例（5.39%）感觉发作时间变短，65 例感觉加重（12.97%）。

老年眩晕患者的性别与年龄在残障程度（z=–0.462，H =20.142）、病程转归 (z=–0.084，H =18.299)、严重程度评分（–0.941，H =17.896) 中均未表现出显著性差异 (p>0.05)。而不同职业在残障程度，严重程度评分未表现出显著性差异，但在病程转归的差异有统计学意义 (H =10.007，p=0.040<0.05)。

3 讨论

眩晕作为一种常见的主观感觉障碍性疾病，占内科门诊常见症状之第三位 [4]，许多损伤可能会产生眩晕的症状，包括听觉功能受损、视力下降和前庭功能障碍等。眩晕患者通常表现有明显的外物或自身运动感，在发病时通常会出现运动错觉 [5]，比如天旋地转、偏斜、晃动或滑动的感觉，严重时甚至会有反胃、恶心呕吐等伴随症状。前庭眩晕在人群中颇为多见 [6]，前庭性眩晕又称真性眩晕，由前庭神经系统功能障碍引起的；非前庭性眩晕又称一般性眩晕，多是由全身性疾病导致的，如颈性眩晕、眼性眩晕、植物神经紊乱等，常表现为头晕眼花、头胀、头重脚轻等症状，患者可能会感受到颅内转动感，但与前庭性眩晕感觉完全不同，无外界或自身的旋转感。

我国人口老龄化速度逐渐加快，社区老龄服务需求持续上升 [7]，随着年龄增长，老年人的各个器官包括前庭功能也逐步退化，同时慢性疾病伴随以及主观精神心理因素影响等，眩晕发生的概率也会随之增加，眩晕在老年人群中的患病率越来越高，已经引起广大学者的关注，眩晕在老年人群的发病率较高。眩晕的发作，不仅引起老年人群行走等日常活动行为质量的下降，还会对身心健康造成负面影响，而且由于眩晕造成的站立不稳、失衡等引起的跌倒及意外事件，给老年人及子女的家庭生活带来更大负担等严重影响。因此关注眩晕在老年人群的患病率，了解与自身慢性疾病、精神情绪因素之间的联系，探索对老年眩晕合理干预的有效方法，提高老年人群和社会对老年性眩晕的认知度和重视程度非常重要。通过对我院附属医共体 4 大社区老年眩晕患者进行问卷调查，分析讨论老年眩晕在社区的发病情况。

本次调查的 501 份资料中，男女比例为 0.46:1，社区老年眩晕的发病在女性中多见，与郭振平等 [8] 研究结论类似，高发年龄在 60 ~ 70 岁年龄组（64.27%），提示老年人在日常生活中要注意保持健康的生活方式，均衡饮食，适量锻炼。发病最多的职业为农民 274 人（54.69%），在不同职业中眩晕发作的持续时间表现出显著性差异，这提示特定职业群体的老年人在预防和治疗眩晕症状时需要注意其职业特点及身体状况。眩晕发作的特异性诱发因素占 49.3%，非特异性占 50.69%，建议积极查找老年眩晕患者反复发作的诱发因素 [9]，并进行个体化诊疗，诊治老年患者的眩晕。

社区老年眩晕的发病与多种因素有关。其中，因站起来时、过于疲劳时、紧张压力大时发作的比例最高，达到了 75.05%，这提示老年人在日常生活中要注意保持平稳，避免过度疲劳和压力。头部运动时、声音很大时、睡觉翻身时发生眩晕的比例为 17.17%，咳嗽或喷嚏时、与饮食有关、乘车船时发生眩晕的比例为 7.78%，这些因素提示老年人在日常生活中要格外小心。眩晕症状具有一定的复发性和持续性，56.96% 的受访者不止一次发生过眩晕症状，有 31.14% 的人频繁发作，老年人发生眩晕时需要及时就医治疗，以避免对身体的负面影响。在眩晕的主要表现方面，社区老年眩晕的表现形式多种多样，其中天旋地转为最常见的表现，占比达到了 48.50%，其次为倾斜不稳、头晕头痛、晕厥昏倒、头昏脑胀、醉酒感和定向混乱。这些表现形式提示老年人在发生眩晕时要及时就医，进行针对性的处理和治疗。调查结果还显示，眩晕发病的持续时间较短，发作持续 1 天及以上的仅有 76 例（15.17%）。这表明老年人的眩晕症状通常具有短暂和自限性的特点，在症状出现时应及时诊治，以避免症状加重和对日常生活的影响。

眩晕同样也受多种疾病和精神因素的影响 [10]，研究老年眩晕慢性疾病患病率达 61.27%，“三高”疾病是老年人的常见病、多发病，且常常两种或多种疾病并存，伴有高血压、颈椎病、脑供血不足、糖尿病、耳源性疾病等的老年人眩晕发病率较高 [11]，如后循环缺血性眩晕 [12] 等，其潜在的风险可能造成生命危险 [13]；对老年眩晕患者进行系统性的血管性风险因素筛查，如 CT 或 MR 的筛查 [14]，可早期发现脑血管病变，积极予以相应处理，可有效降低血管源性眩晕

造成的残障，减少因血管风险引起眩晕的不良后果。

值得关注的是，本次调查中患有精神疾患病史占11.57%，有报道表示24.5%老年性（大于60岁）眩晕发作是由精神源性因素引起[15]，精神源性眩晕由行为因素介导，或心理因素参与，或产生不良心理后果，不但发病率高，而且长期困扰患者生活和工作。BIGELOW, ROBIN T. 等人结合美国健康访谈调查（NHIS）做了研究表明，有眩晕的患者更可能伴有认知共病（特别是记忆丧失和混乱）和精神共病（尤其是抑郁、焦虑、惊恐障碍和心理困扰）[16]。同时，在慢性眩晕的老年患者中，由于眩晕造成的不稳感、失衡状态等严重影响老年人的精神状态，产生焦虑抑郁、睡眠障碍、烦躁、愤怒生气、精神紧张等精神不良情绪。有学者指出在眩晕常规治疗及康复中使用认知行为疗法（CBT）提前进行心理干预，对眩晕的治疗可有额外效应[17]。不少老年人健康知识尚未普及，由于对眩晕了解不足而产生的问题仍然存在，建议及时向患者进行眩晕相关的健康宣教十分重要[18]，鼓励调动患者内在动力，可缓解眩晕患者主观感觉性症状和精神情绪问题[19]。

老年人的眩晕患病率较高[20]，常因忽视预防，在发作早期不够重视，往往到了眩晕发作频繁，程度剧烈，以至于不能自行缓解时，才会选择就医，延误了早期检查、早期诊断和早期治疗。老年人应当加强身体锻炼，保持健康的生活方式，以延缓身体机能的老化，提高身体健康水平。

本次调查研究眩晕在社区老年人群的发病特点，以医共体的合作形式为基础展开，通过家庭签约医生与专科专家合作，加强了社区家庭与专科专家的联系，旨在提高社会对老年性眩晕的认知和重视程度，同时探索对老年眩晕合理干预的有效方法，推广普及眩晕相关知识，防病、治疗相结合，逐渐积累经验，为今后基层医院老年眩晕疾病的预防和干预提供客观依据。

参考文献：

[1] 樊春秋，黄小钦，李存江，宋海庆，眩晕相关知识调查对眩晕教学查房的启示，北京医学，2018 40(5):401–405.

[2] 孙中治，老年眩晕的社区调查与相关因素分析，中国卫生产业，2015, 12(35):194–196.

[3] Staab JP,Eckhardt–Henn A,Horii A,et a1.Diagnostic criteria for persistent postural—perceptual dizziness(PPPD):consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bfirfiny Society[J].J Vestib Res,2017,27 (4):19l–208.

[4] Lo AX,Harada CN.Geriatric dizziness:evolving diagnostic and therapeutic approaches for the emergency department [J].Clin Geriatr Med,2013,29(1):181–204..

[5] 郭建斌，李涛，马晓东．定向药透疗法治疗颈性眩晕的疗效观察 [J]. 宁夏医科大学学报，2014,36(9):1021–1023.

[6] Neuhauser H.K.,Von Brevern M.,Radtke A., 樊慧婷．前庭性眩晕的流行病学：一项普通人群的神经耳科学调查 [J]. 世界核心医学期刊文摘（神经病学分册），2006,01:51–52.

[7] 吴浩，发挥社区心理服务优势，北京观察，2018, (9):15.

[8] 郭振平，伊海金，梁思超，卢曼林，李赟硕，李欣，许嘉，陈雯婧，高娟娟．不同年龄及职业人群良性阵发性位置性眩晕临床特征分析 [J]. 北京医学，2022,08:717–721.

[9] 单希征，王恩彤，王鹏，王宁．眩晕发病诱因及应对策略 [J]. 北京医学，2022,44(8):671–674,681.DOI:10.15932/j.0253–9713.2022.08.001.

[10] 刘旭辉，冯亚群，郑常龙．老年人眩晕的流行病学调查与相关因素分析 [J]. 临床医学工程，2013,07:895–896.

[11] 高清祎，李心童，李亚雯，王子洋，谢加阳．老年眩晕的社区流行病特征和相关影响因素调查研究 [J]. 养生保健指南，2018,(11):348.DOI:10.3969/j.issn.1006–6845.2018.11.328.

[12] 谷春杰．神经内科老年眩晕患者发病原因分析及临床治疗方法 [J]. 大健康，2022,(22):73–75.

[13] 帕丽哈·巴依道列提，朱雪莲，乔飞，神经内科老年眩晕患者的病因分析及治疗，中国保健营养 .2019 29(4):312–313.

[14] 张道宫，樊兆民，李建峰，于刚，王海波，颅脑 MRI 在老年急性眩晕患者诊断中的应用价值，医学影像学杂志，2009,19(7):809–811.

[15] Nagaratnam N, Ip J, Bou– Haidar P. The vestibular dysfunction andanxiety disorder interface: a descriptive study with special referenceto the elderly. Arch Gerontol Geriatr, 2005, 40(3): 253– 264.

[16]BIGELOW, ROBIN T., SEMENOV, YEVGENIY R., DU LAC, SASCHA, et al. Vestibular vertigo and comorbid cognitive and psychiatric impairment: the 2008 National Health

Interview Survey[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,2016,87(4):367–372. DOI:10.1136/jnnp–2015–310319.

[17] Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, et al. One–year follow–up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo[J]. J Neurol, 2007,254: 1189–1192

[18] 王密 , 卢伟 , 前庭康复治疗对平衡障碍患者的疗效分析 , 听力学及言语疾病杂志 ,2015, (3):230–233.

[19] 李晓莉 , 综合干预对良性阵发性位置性眩晕患者心理状态及生活质量的影响研究 , 现代诊断与治疗 ,2018, 29(21):3571–3573

[20] 骆涵泳 , 崔檬 , 王佳贺 . 老年人常见未分化疾病 : 头晕 / 眩晕的流行病学和治疗进展 [J]. 实用老年医学 ,2022,03:232–236.

作者简介：

王芳（1968—），女，浙江中医药大学，本科，副主任医师，擅长头晕、眩晕、头痛、脑血管病、痴呆、帕金森病及周围神经疾病、睡眠障碍、焦虑抑郁等疾病的中西医结合综合治疗。

基金项目：课题来源：湖州市科技局 2019GY71。

干细胞在心血管疾病的研究现状

王丹 [1,2]　杨萌甜 [1,2]　何端 [1,2]　王星玉 [1,2]　潘军强 [2*]

1. 延安大学　陕西延安　716000

2. 西安市中心医院　陕西西安　710000

摘　要：心血管疾病是当前全球死亡的主要原因，在当前治疗中，重点内容涉及介入治疗、基础药物治疗、外科治疗及心脏移植，然而药物治疗和介入治疗、外科治疗等治疗，对心脏纤维化、心室重构、心肌病无明显效果。心脏移植则是终末期心力衰竭的有效解决方案，但供体少，花费大，有能力开展心脏移植的医疗机构少。近年来，干细胞治疗已成为一个非常有发展前途科学研究课题。干细胞在诱导和分化作用下，能以定向分化的方式产生收缩功能心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等，使其能直接进入缺血坏死心肌区域，促进心肌和心脑血管再生反应，不断提升心功能，所以干细胞将成为生物医学研究的重点方向[1]。本文就干细胞在心血管疾病的应用现状作一综述，同时开展心血管机制的研究、诊断工作，为治疗方案的规划提供方向。

关键词：干细胞；冠状动脉粥样硬化性心脏病；心肌梗死；心力衰竭

1996 年，利用核移植培育出 Dolly 羊，这一策略得到了推广[2]。尽管 2004 年的一份报告欺骗性地声称成功地产生了核移植 hESCs[3]，但其他研究小组已经成功地产生了干细胞；绵羊体细胞克隆的成功，以及体细胞与小鼠 ESCs 之间的细胞融合成功的重编程，都鼓舞了我们[4]。人类多能干细胞 (hipsc) 于 2007 年产生[5-6]。干细胞在细胞治疗和其他方面使用中有极大潜力。目前 14 种疾病和损伤细胞疗法已进入临床试验阶段：造血干细胞中分化治疗白血病中的造血干细胞，主要作用在肝衰竭的类肝器官、治疗肾衰竭类肾器官等方向[7]；目前，治疗心血管疾病的干细胞主要有诱导多能干细胞 (iPSC) 、间充质干细胞 (MSC) 、心脏干细胞 (CSC) 和胚胎干细胞 (ESC) 。

在老龄化社会中，心血管疾病的发病率正在上升。其中，在美国，心力衰竭的患病率估计在 2012 年至 2030 年间将增加 46%[8]。目前，心脏移植是治疗药物治疗和器械治疗难以治疗的严重心力衰竭的唯一方法。美国器官共享联合网络的一项研究报告称，2011 年至 2017 年，美国心脏移植的平均等待期约为 200 天，死亡率为 7.0%[9]。捐助者短缺是日本的一个严重问题。每年心脏移植数量 <100 例，平均等待时间约为 5 年[10]。利用人多能干细胞进行心脏再生治疗，如人胚胎干细胞[11] 和人诱导多能干细胞[12]，有望成为心脏移植的替代品。人多能干细胞向心肌细胞 (CMs) 的分化可以模拟正常的心脏发育。在这篇综述中，我们概括了干细胞的功能，特别是干细胞在心血管疾病治疗的应用现状，尤其在冠状动脉粥样硬化性心脏病使用情况。

1 定义及分类

干细胞即具有自我更新复制能力和多向分化潜能的细胞。干细胞的生物学特征：自我更新、分化潜能、自动归巢、低免疫原性、高端粒酶活性。在分化潜能角度看，能将其细化成全能干细胞、亚全能干细胞、多能干细胞、单能干细胞。在全能干细胞中，能通过分裂和分化作用，成为整个机体细胞。全能性的分化潜能最大，能满足细胞生成胚胎和胚胎外结构等方面的需求。胚胎干细胞就是一个例子。从其他例子看，植入胚胎外胚层诱导 iPSCs。2006 年，Takahashi 则把 Oct4、Sox 、c-Myc、Klf4 等转录因子与小鼠成纤维细胞进行结合，以此产生类 ESC 多能干细胞。多能干细胞的分化范围比 iPSCs 窄，但是能将其分化成固定细胞离散细胞。在造血干细胞分化作用下生成寡能细胞。其分化能力也直接限制在相关谱系细胞内。在寡能干细胞中，可将其进行多个细胞类型的分化，例如骨髓干细胞，可直接将其分裂成为白细胞，但是无法将其分裂为红细胞。单能干细胞保留最狭窄的分化能力，其特殊细胞特点也出现反复分裂。在其特殊细胞点反复分裂中，让其成为再生医学治疗用途最终的候选人。在上述细胞中，最后仅产生一种类型的细胞，即皮肤细胞[13]。

2 缺点及克服情况

我们遇到限制其使用的实际问题 , 包括致瘤性、免疫原性和异质性 [14]。

2.1 致瘤性的克服情况

因 c-Myc 这一常见原癌基因的加入和病毒的参与 ,iPSC 在分化过程中有向肿瘤细胞分化的风险。研究者为了攻克致瘤性做了大量研究。重编程因子引起的致瘤性 :c-Myc、p53、EBNA1。因此 , 人们应该小心地排除这些致癌转基因整合到 hiPSC 中用于临床细胞治疗的可能性。例如 2009 年 ,Yu [14] 等通过新的编程方法 , 去除病毒载体和原癌基因 c-Myc 而获得 iPSC, 解决了病毒载体和原癌基因 c-Myc 导致癌变的难题。Zhao 等人在 2011 年报道了来源于 C57/BL6(B6) 小鼠的 iPSCs 在皮下移植到 B6 小鼠体内后往往不能产生畸胎瘤 [15]。最近的一项研究报告描述了使用水杨酸二胺从 ipsc 衍生的心肌细胞中去除残留的未分化细胞。发现水杨酸二胺通过抑制氧耗率在多能干细胞中发挥其特异性细胞毒活性。与未经处理的细胞相比 , 畸胎瘤的形成也被消除了 [16]。

2.2 免疫原性的克服情况

近年来 , 低免疫原性的干细胞得到了发展。Araki 等人从 B6 小鼠中获得了多个 ESC 和 iPSC 系 , 并将其分化为皮肤或骨髓组织 [17]。将这些分化的细胞移植到 B6 小鼠体内后 , 他们没有观察到 ESC 和 iPSCs 在植入或 T 细胞浸润方面的差异。自体多能干细胞和衍生移植物可以为移植提供一个理想的选择 , 以规避免疫反应。在第一个与年龄相关的黄斑再生的临床研究中 , 通过成像分析在手术后年多的时间里检测到移植细胞的证据 , 没有明显的排斥迹象。例如 ,Lu 等人通过破坏 HLA I 类轻链 β 微球蛋白生成 HLA I 类缺陷 hESCs。它们逃避 T 细胞的攻击 , 但由于缺乏 HLA I 类而受到 NK 细胞的攻击。Xu 等人生成了缺乏 HLA- a、HLA-b 和 HLA- II 类以及表达 HLA- c 的 hPSCs。由于 HLA-C 抑制 NK 细胞 ,hPSCs 可以逃避 T 细胞和 NK 细胞的攻击。此外 ,Deuse 等人报道了 MHC I 类和 MHC II 类的 hPSCs 失活 ,CD47 过表达 , 这可能使这类 hPSCs 逃避 T 细胞和 NK 细胞的攻击。目前正在研究另一种方法。在这种方法中 , 当治疗性供体 hPSC 衍生物移植时 , 产生调节宿主免疫系统的供体 hPSC 衍生细胞并将其移植到宿主中 [7]。研究者评估了移植从诱导 iPSCs 分化的视网膜色素上皮细胞 (RPE) 片作用在新生血管性年龄相关性黄斑变性患者可行性。结论如下：体多能干细胞能在多能干细胞无排斥细胞方案中创造全新机会 [18]。然而 , 目前 , 因为综合分析货币价值、时间等方面的费用，同种异体移植方法与自体移植方法相比备受欢迎。反观心力衰竭和脊髓损伤为例的严重适应症 , 生产临床级自体细胞产品所需的时间延长将无法对急性疾病进行有效治疗。从传统角度看，同种异体移植排斥反应将结合免疫抑制剂方式配合解决问题。器官移植时患者则要求终生免疫抑制。在进行药物组合和方案设计中尽管已经取得较大的突破，但是患者依然面临较为明显的副作用风险，包括感染。然而 , 在免疫特权器官中 , 如中枢神经系统和眼睛 [19], 免疫抑制剂持续时间可能会有所减少。事实上 , 有报道 24 年前 , 一名帕金森病患者接受胎儿神经干细胞 , 并进行了长期植入 [20]。在该患者中 , 免疫抑制治疗 (强的松龙、硫唑嘌呤和环孢素) 逐渐减少 , 并在移植后 64 个月停止。同样 , 在其他帕金森病患者的多项研究中也报道了长达 20 年的长期植入 [20]。同样 , 在与脊髓损伤、帕金森病和角膜上皮干细胞衰竭综合征 (hESCs 或 hiPSCs) 相关的临床试验中 , 免疫抑制剂也被短暂给予。但是免疫特权必将会被创伤、疾病、损伤等要素影响，在年龄的持续增长下，免疫特权也会同步减少。不仅如此，非免疫特权组织移植中 , 可能需要终身免疫抑制 [14]。

2.3 异质性的克服情况

正在开发敏感的体外系统 , 如器官芯片模型 , 以预测致瘤性 [21], 并且已经确定了可以减少异质性的因素 [22]。异质性也是诱导多能干细胞的一个重要问题。早期研究对比分析 hESC 和 hiPSC 系 , 观点认为：两种 hPSC 系对应的分化潜力、基因表达、表观遗传状态等存在差异性。但是在后续的研究样本中，直接对前期研究结论进行反驳。对比 hESC 和 hiPSC 后发现 ,ESCs 和 ipsc 都有重叠变异。Hochedlinger 研究后发现 , 基因匹配的 hESCs 和 hiPSCs 是无法区分的。他们发现遗传背景是决定基因表达异质性的最大因素。另一项研究通过测量 hipsc 在肝脏分化中的克隆差异 , 由此判断遗传背景重要意义。部分 iPSC 株系分化潜能较低 , 并伴有表观遗传状态异常。所以表观遗传变异将有效提升异质性。为妥善处理异质性的问题，研究人员则把 " 启动 " 状态下的人造血干细胞转化为 " 初始 " 状态。在纤维母细胞生长因子 (FGF) 常规培养中，人乳头状细胞从表观遗传、基因表达的角度看，较为贴合干细胞移植外胚层的特点。相比之下 , 小鼠 ESCs 和 iPSCs 类似于囊胚或着床前外胚层的内细胞团。

从晚期外胚层干细胞和指定外胚层干细胞 (EpiSCs) 中也建立了引物小鼠干细胞，它们在形态、基因表达和培养条件上与人类 ESC 和 iPSC 相似 [23]。与小鼠胚胎干细胞和 iPSCs 相比，EpiSCs 的分化潜不足，并且在注射至小鼠囊胚后，不会形成嵌合体。抑制剂诱导基态下，将不断提升小鼠 PSCs 分化潜能。结合上述发现可判断：人造血干细胞调整成初始态和基态，能保持更强的分化能力。

另外一个问题：基因突变下是否会对多能性细胞治疗疾病有所影响，例如：脊髓损伤、帕金森病、心力衰竭，上述问题需要进行更深入的探索和分析。

3 干细胞的制备

一般来说，干细胞可以相对容易地培养，然而，最普及的干细胞培养方法中，重点选择二维技术。这些培养物并不能很好地代表体内的干细胞龛，这是一个微妙的微环境，不仅由干细胞组成，还包括支持基质细胞、细胞外基质和生长因子。所以研究人员、临床医生等在积极探索关于临床应用、基础研究下最理想的干细胞制剂，而这些可能通过干细胞的 3D 培养来实现。3D 培养能总结归纳体内细胞与细胞和细胞与基质的相互影响关系，基于 3D 培养细胞，能呈现更理想的特征。干细胞 3D 培养不仅需要选择细胞，同时还需要考虑不同基质或支架，以此满足复杂结构的需求。本期特刊主要工作是整合干细胞 3D 培养的最新研究成果，以增加对干细胞和培养技术的基本了解，并强调干细胞制备可能的新治疗应用 [1]。

4 在心血管疾病中干细胞的应用

干细胞是一种潜在的修复受损心脏组织的方法。除了骨骼肌母细胞、骨髓来源的细胞和间充质干细胞外，多能干细胞 (PSCs) 来源的心血管细胞，包括心血管祖细胞 (CPCs)、心肌细胞 (CMs)、内皮细胞 (ECs) 和平滑肌细胞 (SMCs), 也得到了广泛的研究 [24]。

4.1 冠心病

有研究表明间充质干细胞是最早在成人骨髓中发现的多能细胞。脂肪源性干细胞 (ADSC) 移植目前被认为是理想的组织选择。它们的特点是新生血管和分化成多种细胞系的能力，包括脂肪细胞、成骨细胞和成软骨细胞。此外，已知它们可以分化为心肌细胞并导致新形成的心脏组织 [25]。而且间充质干细胞移植对缺血心肌有积极作用。SPECT–CT 的应用可以清晰地评估梗死后存活心肌的质量和数量，为心血管疾病的研究开辟了新的评估方式。从临床角度来看，MSCT 可能是有益的，当伴有心肌血运重建术 [26]。间充质干细胞是多种心血管疾病组织修复和再生的前瞻性治疗选择。此外，越来越多的证据表明，干细胞治疗通过 ev 介导的信号转导途径是有效的 [27]。外泌体作为一种无细胞疗法用于动脉粥样硬化治疗可以减轻与免疫反应、肿瘤发生风险和远端微血管闭塞相关的风险；一些研究表明，msc 衍生的外泌体通过调节泡沫细胞中的胆固醇流入和流出来改善异常胆固醇积累。此外，msc 来源的外泌体还能减少炎症并发挥免疫调节作用，最终防止不稳定斑块的形成。因此，对 msc 衍生外泌体的深入理解将有助于开发动脉粥样硬化的创新治疗方法 [25]。

4.2 心肌梗死

据估计，每年有超过 500 万人死于心肌梗死 (MI)。尽管溶栓、冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术显著改善了心肌梗死的预后，但与心肌梗死相关的高发病率和死亡率表明，目前的治疗策略远不能令人满意 [24]。

骨髓间充质干细胞是非造血干细胞的一个子集，在培养条件下具有多能性和可塑性粘附性 [28]。值得注意的是，最近一项包括 58 项临床前研究的荟萃分析表明，在急性心肌梗死 (AMI) 和慢性缺血性心肌病 (ICM) 动物模型中，骨髓间充质干细胞移植后，梗死面积总体减少了约 7%, 心功能改善了约 11%。与此相一致的是，Karantalis 等人证明，在接受 CABG 的患者中，心肌内注射 MSCs 可以减少疤痕大小，并主要改善注射部位的组织灌注和区域功能 [29]。然而，MSCs 在临床环境中对整体心功能的有益作用仍不确定。几项随机对照临床试验显示 MSC 移植后 LVEF 显著改善 [30], 而其他试验未观察到 SC 治疗组与对照组之间的差异 [31]。此外，最近的临床前研究荟萃分析 [32] 和比较临床研究 [33] 均未发现自体骨髓间充质干细胞与异体骨髓间充质干细胞在心功能上的显著差异。而且也有研究表明，移植 hPSC–CM 可提升心肌梗死动物模型的心功能。

4.3 心力衰竭

心脏病学中一个非常相关的问题是心脏纤维化。在 Blyszczuk 等人的研究中，通过转化生长因子 β 1 或使用心力衰竭患者的心脏成纤维细胞，利用 ipsc 衍生的心肌细胞和心脏成纤维细胞生成纤维化心脏微组织模型。作者证明，活化的心脏成纤维细胞可以通过直接刺激 β – 肾上腺素受体信号，促进心脏收缩速率 [34]。在心脏再生领域，骨骼肌母细胞

是第一个在临床前和临床试验中进行测试的细胞类型。几项小型非随机研究表明 , 骨骼肌成细胞移植后左心室射血分数和纽约心脏协会功能分级有所改善 , 局部壁运动增强 [35–37]。基于不一致的治疗效果和心律失常的风险 , 对骨骼肌成细胞治疗心脏病的关注已经减少。

4.4 心律失常

我们展示了 hiPSC–CMs 如何概括在成人 CMs 中观察到的心律失常机制 , 例如异常冲动形成和传导异常 , 以及由于通道病变 (如 LQT 综合征) 或心肌病 (如 HCM 和 DCM) 引发心律失常行为的疾病表型。然而 , 可以认为 , 到目前为止 , 他们只提供了有限的心律失常机制的新见解。还有一些问题需要解决，例如我们如何克服 hiPSC–CMs 的流动性和可变性 [38]。

5 应用途径

一般情况下，干细胞输入心脏，可通过静脉输注、经冠脉输注、直接心外膜注射等方式实现。在干细胞的模型中还有在心外膜上植入 hPSC–CM 贴片。心肌梗死患者在治疗时，可选择多个移植途径 , 但是最终的治疗效果显著不同。其中，心内膜移植手术治疗效果最为明显，能有效改善患者的病情，所以在临床推广中能大面积推广 [39] 。心肌梗死应用骨髓间充质干细胞治疗，通过多个移植途径将使治疗效果有所影响。经冠脉注射及经心外膜注射两种方法都需要开胸。相反 , 经导管冠状动脉内注射和经导管心内膜注射是侵入性较小的方法 , 在许多临床试验中 , 它们已被用于将骨髓来源的单个核细胞和间充质干细胞移植到心脏中 [40–43]。他们也报道了冠状动脉内给药分散的 hPSC–CMs 或 hpsc 来源的心脏球 (hPSC–CSs) 进入食蟹猴的心脏。冠状动脉内注射分散的 hPSC–CMs 并不能提高移植物的存活率。虽然移植的 hPSC–CSs 是部分移植的 , 但由于心脏缺血损伤 , 它们也会诱导瘢痕形成。他们指出 ,hPSC–CSs 冠状动脉内移植是一种低效的治疗方法 [44]。

但移植后心律失常 hPSC–CM 移植临床应用必须解决移植后心律失常问题。尽管许多临床试验的详细论文尚未发表，但一些记录 hscs – cm 移植安全性的病例报告已开始发表 [45–46]。移植后心律失常是移植后的不良反应之一 , 尤其是心肌内注射。临床试验建立了一个方案 , 在该方案中 , 胺碘酮和伊伐布雷定被用于出现超过 100 bpm 的心室节律加速的患者 [47]。在动物实验中 , 这些药物已被证明对移植后心律失常有效 [48]。

而且 Kawamura 等报道 , 在猪心肌梗死模型心外膜上植入 hPSC–CM 贴片可恢复心功能 , 但 8 周后很少有 hPSC–CM 存活 [49]。然后 , 他们发现与主要组织相容性复合体 (MHC) 匹配的 hPSC–CM 贴片可以在 8 周后植入猴子的心脏中 [50]。在另一项研究中 , 植入裸鼠心脏的 hPSC–CM 贴片存活了 220 天 [51]。斑块的 HPSC–CMs 肌节结构更发达 , 连接蛋白 43 表达更强 , 表明移植的 HPSC–CMs 成熟。

6 小结与展望

因此 , 在临床生物医学研究领域 , 干细胞在多个系统疾病中都卓见成效 , 尤其是在心血管疾病方面。值得强调的是 iPSC–CMs 是人类体内心脏细胞最接近的替代品 , 可以在培养中进行操作和研究 , 因此似乎是人类心脏毒性的更预测性模型 , 对遗传性心肌病基因分型有一定的指导作用 [52]。由于 hiPSC–CMs 的功能改善受到 (a) 其他细胞类型 (如人间充质干细胞) 的共同移植、(b) 移植细胞数量 (剂量)、(c) 移植部位 (梗死和梗死周围) 和 (d) 递送途径 (心肌内注射、贴片型心外膜递送和水凝胶介导递送) 的影响 [53]。但基因的表型和严重程度的可变表达 , 甚至在同一家族的携带者中也是如此因此 , 即使在同一家族中有明确的变异 , 也会有 1 名家庭成员表现出严重的疾病 , 而其他成员则完全没有症状。这使得仅基于基因型的风险分层具有挑战性。在治疗各种疾病时 , 如何诱导基因的表达及信号的转导是未来的一大挑战。

参考文献：

[1] 张海峰 , 韦植 . 干细胞在心血管疾病治疗中的应用研究 [J]. 微创医学 , 2022, 17 (03): 267–271.

[2]Campbell K H S, McWhir J, Ritchie W A, et al. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line[J]. Nature, 1996, 380(6569): 64–66.

[3]Hwang W S, Ryu Y J, Park J H, et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst[J]. Science, 2004, 303(5664): 1669–1674.

[4]Tada M, Takahama Y, Abe K, et al. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells[J]. Current Biology, 2001, 11(19): 1553–1558.

[5]Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. cell, 2007, 131(5): 861–872.

[6]Yu J, Vodyanik M A, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. science, 2007, 318(5858): 1917-1920.

[7]M ü ller P, Lemcke H, David R. Stem cell therapy in heart diseases - cell types, mechanisms and improvement strategies[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 48(6): 2607-2655.

[8]Tsao C W, Aday A W, Almarzooq Z I, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2022, 145(8): e153-e639.

[9]Bakhtiyar S S, Godfrey E L, Ahmed S, et al. Survival on the heart transplant waiting list[J]. JAMA cardiology, 2020, 5(11): 1227-1235.

[10]Soma Y, Tani H, Morita-Umei Y, et al. Pluripotent stem cell-based cardiac regenerative therapy for heart failure[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2024, 187: 90-100.

[11]Thomson J A, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. science, 1998, 282(5391): 1145-1147.

[12]Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. cell, 2007, 131(5): 861-872.

[13]Zakrzewski W, Dobrzy ń ski M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. Stem cell research & therapy, 2019, 10(1): 1-22.

[14]Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges[J]. Cell stem cell, 2020, 27(4): 523-531.

[15]Zhao T, Zhang Z N, Rong Z, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells[J]. Nature, 2011, 474(7350): 212-215.

[16]Aboul-Soud M A M, Alzahrani A J, Mahmoud A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)—roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening[J]. Cells, 2021, 10(9): 2319.

[17]Araki R, Uda M, Hoki Y, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells[J]. Nature, 2013, 494(7435): 100-104.

[18]Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell - derived retinal cells for macular degeneration[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(11): 1038-1046.

[19]Taylor A W. Ocular immune privilege and transplantation[J]. Frontiers in immunology, 2016, 7: 172518.

[20]Li W, Englund E, Widner H, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016, 113(23): 6544-6549.

[21]Sato Y, Bando H, Di Piazza M, et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider[J]. Cytotherapy, 2019, 21(11): 1095-1111.

[22]Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, et al. H1foo has a pivotal role in qualifying induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Reports, 2016, 6(6): 825-833.

[23]Tesar P J, Chenoweth J G, Brook F A, et al. New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells[J]. Nature, 2007, 448(7150): 196-199.

[24]Gao Y, Pu J. Differentiation and application of human pluripotent stem cells derived cardiovascular cells for treatment of heart diseases: Promises and challenges[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 658088.

[25]Jiang Y, Yu M, Song Z F, et al. Targeted Delivery of Mesenchymal Stem Cell-Derived Bioinspired Exosome-Mimetic Nanovesicles with Platelet Membrane Fusion for Atherosclerotic Treatment[J]. International Journal of Nanomedicine, 2024: 2553-2571.

[26]Koutela A, Loudos G, Rouchota M, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation Has a Regenerative Effect in Ischemic Myocardium: An Experimental Rat Model Evaluated by SPECT-CT Assessment[J]. Diagnostics, 2024, 14(4): 401.

[27]Deng Y, Li Y, Chu Z, et al. Exosomes from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells combined with gelatin methacryloyl inhibit vein graft restenosis by enhancing endothelial functions[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 380.

[28]Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. science, 1999, 284(5411): 143-147.

[29]Karantalis V, DiFede D L, Gerstenblith G, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: the Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial[J]. Circulation research, 2014, 114(8): 1302–1310.

[30]Mathiasen A B, Qayyum A A, Jørgensen E, et al. Bone marrow–derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo–controlled trial (MSC–HF trial)[J]. European heart journal, 2015, 36(27): 1744–1753.

[31]Chullikana A, Majumdar A S, Gottipamula S, et al. Randomized, double–blind, phase I/II study of intravenous allogeneic mesenchymal stromal cells in acute myocardial infarction[J]. Cytotherapy, 2015, 17(3): 250–261.

[32]Jansen of Lorkeers S J, Eding J E C, Vesterinen H M, et al. Similar effect of autologous and allogeneic cell therapy for ischemic heart disease: systematic review and meta–analysis of large animal studies[J]. Circulation research, 2015, 116(1): 80–86.

[33]Hare J M, DiFede D L, Rieger A C, et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON–DCM trial[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69(5): 526–537.

[34]Błyszczuk P, Zup**er C, Costa A, et al. Activated cardiac fibroblasts control contraction of human fibrotic cardiac microtissues by a β–adrenoreceptor–dependent mechanism[J]. Cells, 2020, 9(5): 1270.

[35]Menasch é P, Hag è ge A A, Vilquin J T, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2003, 41(7): 1078–1083.

[36]Smits P C, van Geuns R J M, Poldermans D, et al. Catheter–based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six–month follow–up[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2003, 42(12): 2063–2069.

[37]Herreros J, Pr ó sper F, Perez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle–derived stem cells in patients with non–acute myocardial infarction[J]. European Heart Journal, 2003, 24(22): 2012–2020.

[38]Paci M, Penttinen K, Pekkanen–Mattila M, et al. Arrhythmia mechanisms in human induced pluripotent stem cell – derived cardiomyocytes[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2021, 77(3): 300–316.

[39] 李莉 . 心肌梗死应用骨髓间充质干细胞治疗时不同移植途径对疗效的影响分析 [J]. 中国医药指南 , 2012, 10 (35): 402–403. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2012.35.245.

[40]Mathiasen A B, Qayyum A A, Jørgensen E, et al. Bone marrow–derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo–controlled trial (MSC–HF trial)[J]. European heart journal, 2015, 36(27): 1744–1753.

[41]Traverse J H, Henry T D, Pepine C J, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial[J]. Jama, 2012, 308(22): 2380–2389.

[42]Perin E C, Willerson J T, Pepine C J, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS–CCTRN trial[J]. Jama, 2012, 307(16): 1717–1726.

[43]Bartunek J, Terzic A, Davison B A, et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham–controlled CHART–1 clinical trial[J]. European heart journal, 2017, 38(9): 648–660.

[44]Kobayashi H, Tohyama S, Kanazawa H, et al. Intracoronary transplantation of pluripotent stem cell–derived cardiomyocytes: Inefficient procedure for cardiac regeneration[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2023, 174: 77–87.

[45]Menasch é P, Vanneaux V, Hag è ge A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell – derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular

dysfunction[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 71(4): 429–438.

[46]Miyagawa S, Kainuma S, Kawamura T, et al. Case report: Transplantation of human induced pluripotent stem cell–derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy[J]. Frontiers in cardiovascular medicine, 2022, 9: 950829.

[47]Zhang H, Xue Y, Pan T, et al. Epicardial injection of allogeneic human–induced–pluripotent stem cell–derived cardiomyocytes in patients with advanced heart failure: Protocol for a phase I/IIa dose–escalation clinical trial[J]. BMJ open, 2022, 12(5): e056264.

[48]Nakamura K, Neidig L E, Yang X, et al. Pharmacologic therapy for engraftment arrhythmia induced by transplantation of human cardiomyocytes[J]. Stem Cell Reports, 2021, 16(10): 2473–2487.

[49]Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell–derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model[J]. Circulation, 2012, 126(11_suppl_1): S29–S37.

[50]Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Cardiomyocytes derived from MHC–homozygous induced pluripotent stem cells exhibit reduced allogeneic immunogenicity in MHC–matched non–human primates[J]. Stem cell reports, 2016, 6(3): 312–320.

[51]Riegler J, Tiburcy M, Ebert A, et al. Human engineered heart muscles engraft and survive long term in a rodent myocardial infarction model[J]. Circulation research, 2015, 117(8): 720–730.

[52]Dababneh S, Hamledari H, Maaref Y, et al. Advances in Hypertrophic Cardiomyopathy Disease Modeling using Human iPSC–derived Cardiomyocytes[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2023.

[53]Sarı E Ç K, Ovalı E. Factors Affecting the Population of Mesenchymal Stem Cells in Adipose–Derived Stromal Vascular Fraction[J]. Balkan Medical Journal, 2022, 39(6): 386.

作者简介：

王丹，女，主治医师，延安大学研究生。

社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率及相关因素

谭大勇　李质彬
上海市嘉定区精神卫生中心　上海　201800

摘　要：目的 分析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率及相关因素。方法 选取 2019 年 5 月 –2022 年 4 月本社区 107 例康复期甲基苯丙胺滥用者为研究对象，采用匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）调查患者的睡眠状况，观察睡眠障碍发生率。根据患者有无睡眠障碍划分为无睡眠障碍组、睡眠障碍组，采用一般资料调查问卷、焦虑自评量表（SAS）、抑郁自评量表（SDS）进行调查，并进行对比，采用多因素 Logistic 回归分析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的危险因素。结果 经调查发现，107 例患者的 PSQI 总分为（16.87±2.26）分，睡眠障碍发生率为 50.47%（54/107）。经多因素 Logistic 回归分析显示，吸烟≥ 15 支 /d、经常饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间长、SAS ≥ 50 分、SDS ≥ 53 分是析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的独立危险因素（P<0.05）。结论 社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率较高，而睡眠障碍的发生多与吸烟≥ 15 支 /d、经常饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间长、存在焦虑和抑郁情绪等有关。

关键词：甲基苯丙胺滥用；康复期；睡眠障碍；多因素 Logistic 回归分析

甲基苯丙胺又被称为冰毒，是世界范围内最为常见的毒品之一，具有兴奋、致幻、抑制食欲等毒理学特性 [1–2]。一般情况下，小剂量甲基苯丙胺具有短暂的兴奋抗疲劳作用，而长期反复使用甲基苯丙胺可使人亢奋不已，听到音乐后摇头不止，且时间长达 6–8h，多伴随幻觉和性冲动 [3–4]。滥用甲基苯丙胺对人健康危害极大，反复使用会成瘾，使用过量会导致死亡。因此，甲基苯丙胺滥用者往往需接受戒毒。但由于甲基苯丙胺对神经的损害，戒毒后患者处于康复期时可可出现不同程度的的睡眠障碍，而睡眠障碍可影响康复期患者的正常生活和工作，这不仅严重影响其身心健康，还会增加复吸概率，导致脱毒失败 [5]。因此，了解康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍相关影响因素，有助于及时采取相关干预措施，改善患者的睡眠质量。本次研究选取 2019 年 5 月 –2022 年 4 月本社区 107 例康复期甲基苯丙胺滥用者为研究对象，旨在分析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率及相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月 –2022 年 4 月本社区 107 例康复期甲基苯丙胺滥用者为研究对象，患者及其家属对此次研究均知情同意，且已签署知情同意书；本院伦理委员会已批准本次研究开展。纳入标准：（1）符合 DSM–IV 甲基苯丙胺依赖诊断标准 [6]；（2）甲基苯丙胺使用时间≥ 3 个月；（3）处于康复期，无明显戒断症状；（4）年龄在 18–50 岁范围内；（5）具备正常理解、阅读、沟通交流等能力者。排除标准：（1）目前或既往患有神经系统疾病、颅脑损伤等；（2）存在反社会性人格障碍或边缘性人格障碍者；（3）合并支气管哮喘、心肝肾功能疾病或恶性肿瘤等疾病者；（4）除烟草、饮酒外其他物质成瘾者；（5）临床资料不全者。107 例患者共有 75 例男性，32 例女性；年龄 19–50 岁，平均年龄（33.18 ± 10.57）岁；文化程度：小学 10 例，初中 45 例，高中或中专 29 例，大专及以上 23 例。

1.2 研究方法

采用“匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）”[7] 调查 107 例患者的睡眠状况，该问卷包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间睡眠功能障碍，每个项目采用 0–3 分评分法，总分为 0–21 分，分值越高代表患者的睡眠质量越差。睡眠障碍判定标准：PSQI ＞ 7 分。

根据患者有无睡眠障碍划分为无睡眠障碍组、睡眠障碍组，采用一般资料调查问卷、焦虑自评量表（SAS）、抑郁自评量表（SDS）进行调查：（1）一般资料调查问卷：该问卷由本院自制，内容包括性别、年龄、文化程度、婚姻状况、体质量指数（BMI）、吸烟史、饮酒史、甲基苯丙胺首次使用年龄、甲基苯丙胺累及使用时间、戒断时间等。（2）

SAS[8]：该量表包括焦虑、害怕、惊恐、发疯感、不幸预感等维度，共 20 个条目，各条目采用 4 级评分法，无或偶有计 1，少有计 2，常有计 3，绝大部分或持续有计 4，SAS 标准分的分界值为 50 分，其中 50~59 分为轻度焦虑，60~69 分为中度焦虑，69 分以上为重度焦虑。（3）SDS[9]：该量表包括包括精神病性情感症状、躯体性障碍、精神运动性障碍等维度，共 20 个条目，各条目采用 4 级评分法，无或偶有计 1，少有计 2，常有计 3，绝大部分或持续有计 4，SDS 标准分的分界值为 53 分，其 53~62 分为轻度抑郁，63~72 分为中度抑郁，72 分以上为重度抑郁。

1.3 统计学方法

本次研究处理数据采用 SPSS 22.0 统计学软件，（$\overline{X} \pm s$）代表计量资料，行 t 检验；（%）代表计数资料，行 $\chi 2$ 检验；社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析；P<0.05 说明比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 107 例患者的睡眠状况

经调查发现，107 例患者的 PSQI 总分为（16.87 ± 2.26）分，见表 1；其中，有 54 例患者的 PSQI 总分＞ 7 分，睡眠障碍发生率为 50.47%（54/107）。

表 1 107 例患者的 PSQI 评分

PSQI 项目	分值
睡眠质量	2.55 ± 0.35
入睡时间	2.18 ± 0.33
睡眠时间	2.61 ± 0.36
睡眠效率	2.54 ± 0.35
睡眠障碍	2.65 ± 0.38
催眠药物	1.86 ± 0.27
日间睡眠功能障碍	2.48 ± 0.34
总分	16.87 ± 2.26

2.2 单因素分析

经单因素分析显示，无睡眠障碍组和睡眠障碍组在性别、年龄、文化程度、婚姻状况、BMI、甲基苯丙胺首次使用年龄、甲基苯丙胺累及使用时间、戒断时间对比差异无统计学意义（P>0.05）；而睡眠障碍组和无睡眠障碍组在吸烟、饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间、SAS ≥ 50 分、SDS ≥ 53 分方面对比差异具有统计学意义（<0.05）；见表 2。

表 2 单因素分析

单因素		无睡眠障碍组（n=53）	睡眠障碍组（n=54）	t/χ2	P
性别（n，%）	男	38（71.70）	37（68.52）	0.129	0.885
	女	15（28.30）	17（31.48）		
年龄（X ± s，岁）		32.54 ± 10.48	33.97 ± 10.72	0.698	0.487
文化程度（n，%）	小学	4（7.55）	6（11.11）	1.988	0.575
	初中	24（45.28）	21（38.89）		
	高中或中专	16（30.19）	13（24.07）		
	大专及以上	9（16.98）	14（25.93）		
婚姻状况（n，%）	未婚	28（52.83）	29（53.70）	0.728	0.695
	已婚	14（26.42）	11（20.37）		
	离异	11（20.75）	14（25.93）		
BMI（X ± s，kg/m^2）		23.15 ± 2.74	22.69 ± 2.57	0.896	0.372
吸烟（n，%）	无	27（50.94）	17（31.48）	7.782	0.020
	＜ 15 支 /d	14（26.42）	11（20.37）		
	≥ 15 支 /d	12（22.64）	26（48.15）		
饮酒（n，%）	无	18（33.96）	10（18.52）	8.189	0.017
	偶尔	19（35.85）	13（24.07）		
	经常	16（30.19）	31（57.41）		
甲基苯丙胺首次使用年龄（X ± s，岁）		25.14 ± 7.42	26.89 ± 7.61	1.204	0.231
甲基苯丙胺累及使用时间（X ± s，个月）		45.18 ± 12.26	50.38 ± 13.42	2.091	0.039
戒断时间（X ± s，个月）		33.26 ± 10.05	34.19 ± 10.17	0.476	0.635
SAS（n，%）	＜ 50 分	22（41.51）	8（14.81）	9.447	0.002
	≥ 50 分	31（58.49）	46（85.19）		
SDS（n，%）	＜ 53 分	23（43.40）	10（18.52）	7.761	0.005
	≥ 53 分	30（56.60）	44（81.48）		

2.3 多因素 Logistic 回归分析

将上述单因素分析中具有统计学意义的数据作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析中，结果显示，吸烟≥ 15 支 /d、经常饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间长、SAS ≥ 50 分、SDS ≥ 53 分是析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的独立危险因素（P<0.05）。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wx2	P 值	OR 值	95%CI
吸烟≥ 15 支 /d	1.381	0.614	2.865	0.027	3.421	1.558–4.915
经常饮酒	1.452	0.683	2.964	0.0123	3.589	1.623–5.229

甲基苯丙胺累及使用时间长	2.108	0.953	4.215	0.017	5.321	2.381–8.053
SAS ≥ 50 分	2.115	0.961	4.325	0.015	5.472	2.415–8.116
SDS ≥ 53 分	2.121	0.965	4.338	0.014	5.529	2.437–8.134

3 讨论

3.1 社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率

睡眠障碍是指睡眠 – 觉醒过程中表现出来的各种功能障碍，为甲基苯丙胺滥用者脱毒后长时间存在且难以忍受的截断症状。本次研究对 107 例甲基苯丙胺滥用患者康复期睡眠障碍发生率进行观察发现，107 例患者的 PSQI 总分为（16.87 ± 2.26）分，睡眠障碍发生率为 50.47%（54/107）。该结果提示，甲基苯丙胺滥用患者康复期的睡眠障碍发生率较高。周鸿影等 [10] 学者同样发现甲基苯丙胺滥用患者在戒断期睡眠问题明显，尤其是在睡眠持续性方面。这可能与甲基苯丙胺的滥用对患者的大脑功能造成了一定损害，导致其睡眠习惯改变 [11–12]。同时，睡眠与心理健康密切相关，而甲基苯丙胺滥用患者的人际关系较差，心理健康问题较为严重，在康复期不良的心理状况可降低其睡眠质量 [13]。

3.2 社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的影响因素

经由上述结果得知甲基苯丙胺滥用患者在康复期的睡眠障碍发生率较高，而对该症状发生的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析发现，吸烟≥ 15 支 /d、经常饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间长、SAS ≥ 50 分、SDS ≥ 53 分是析社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生的独立危险因素（P<0.05）。（1）吸烟≥ 15 支 /d：烟草中含有尼古丁，而这种物质导致患者的神经异常兴奋。吸烟≥ 15 支 /d 属于过度吸烟，而过度吸烟的患者神经往往处于异常兴奋状态，这种状态可严重影响其睡眠质量 [14–15]。（2）经常饮酒：虽然酒精会让人昏昏欲睡，表面上似乎有益于睡眠，实际上会干扰睡眠。当酒精作用消失后可引起失眠或多梦，严重降低睡眠质量。对于长期饮酒的患者，极易出现酒精依赖性睡眠障碍。故处于康复期甲基苯丙胺滥用者经常饮酒会增加睡眠障碍发生概率。（3）甲基苯丙胺累及使用时间长：对于甲基苯丙胺累及使用时间长的患者，其大脑功能受到甲基苯丙胺损害更为严重，在康复期其戒断反应则更加明显，从而极易导致患者出现睡眠障碍 [16]。（4）SAS ≥ 50 分和 SDS ≥ 53 分：心理健康与睡眠关系密切，二者可相互作用相互影响。不良心理状况可引起睡眠障碍，而长期睡眠障碍会引起大脑皮层功能紊乱，引起焦虑、抑郁等情绪。孟丽等 [17] 学者研究发现，男性甲基苯丙胺强制隔离戒断者的抑郁评分为（56.22 ± 10.13）分高于全国常模，SDS 标准分≥ 53 者占 69%。梁军成等 [18] 学者则发现，无论急性期还是康复期，中重度甲基苯丙胺成瘾患者戒断后均有不同程度的精神病性症状，抑郁、焦虑、睡眠障碍的临床表现。经由上述研究可见，康复期甲基苯丙胺滥用者普遍存在焦虑、抑郁等负性情绪。而负性情绪的存在更容易引起睡眠障碍。通过上述诸多影响分析，本次研究建议针对社区康复期甲基苯丙胺滥用患者，可加强其心理干预、运动干预、使用阿戈美拉汀等药物等，以预防并改善患者在康复期的睡眠质量，尽可能降低复吸的可能性。

综上所述，社区康复期甲基苯丙胺滥用者睡眠障碍发生率较高，而睡眠障碍的发生多与吸烟≥ 15 支 /d、经常饮酒、甲基苯丙胺累及使用时间长、存在焦虑和抑郁情绪等有关。但本次研究不足在于纳入的研究样本量过少，导致研究数据存在一定偶然性，后续还需加大样本量开展更多高质量研究予以验证。

参考文献：

[1] 李丹阳 , 宋丽珍 , 吴惠雯 , 等 . 福建省女性甲基苯丙胺成瘾者健康状况、流行病学特征及中医证素分布特点研究 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2020,29(4):295–299.

[2]Rezaei–Ardani A,Rezaei–Talab F,Afshari–Saleh L,et al.Polysomnographic survey of sleep architecture in patients with methamphetamine dependence during remission[J].Sleep Science,2021,14(4):379–384.

[3] 江永燕 , 景璐石 , 武宾宾 , 等 . 甲基苯丙胺依赖女性青年注意缺陷的认知训练干预效应 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志 ,2022,31(5):407–413.

[4] 陈钰 , 张尧 . 棕榈酸帕利哌酮长效针剂用于甲基苯丙胺成瘾者复吸的预防效果观察 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2022,31(2):126–130.

[5] 孙远征 , 刘越 , 李鹏 , 等 . 耳穴贴压配合心理疗法治疗甲基苯丙胺戒断后睡眠障碍临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志 ,2021,36(8):5084–5087.

[6]First MB,Spitzer RL,Gibbon M,et al.User’s guide for the Structured clinical interview for DSM–IV axis I disorders SCID–I:

clinician version[M].American Psychiatric Pub,1997.

[7] 刘敏 , 秦文 . 阿戈美拉汀对甲基苯丙胺依赖者脱毒后睡眠障碍的干预研究 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2020,29(1):69-72,77.

[8] 罗银利 , 周亚男 , 杨栋 , 等 . 经皮穴位电刺激对气郁质甲基苯丙胺依赖者戒断后焦虑抑郁情绪及心理渴求的影响 [J]. 中医药导报 ,2021,27(3):58-61.

[9] 陈艳玲 , 张俊杰 , 顾琼 , 等 . 甲基苯丙胺使用障碍戒毒者生活满意度与戒毒意愿和抑郁症状的关系 [J]. 中国心理卫生杂志 ,2022,36(8):669-674.

[10] 周鸿影 , 孔志 , 邓小亮 , 等 . 有无精神病史的甲基苯丙胺依赖者戒断期睡眠状况及其相关因素研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志 ,2021,27(6):814-818,826.

[11] 李瑞华 , 陈天真 , 江海峰 , 等 . 针对甲基苯丙胺依赖探索并建立基于评估的精准综合干预模式 [J]. 中华精神科杂志 ,2022,55(2):83-89.

[12] 赵琦 , 毛永 , 周成林 , 等 . 有氧运动对女性甲基苯丙胺成瘾者注意偏向影响的电生理特征 [J]. 中国运动医学杂志 ,2022,41(1):33-42.

[13] 余萍 , 陈家言 , 熊贤鹏 , 等 . 武汉市甲基苯丙胺依赖患者戒毒意向及相关因素分析 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2021,30(6):418-423.

[14] 杨根梦 , 沈宝玉 , 王婵 , 等 . 甲基苯丙胺和 HIV-Tat 蛋白通过 Nrf2/NQ01/HO-1 通路协同诱导小胶质细胞氧化应激和自噬 [J]. 中国药理学与毒理学杂志 ,2021,35(9):664.

[15] 彭波 , 陈佳尘 , 苏锐 , 等 . 抗阻运动对甲基苯丙胺类毒品依赖者心理渴求及诱发因素的影响及其剂量效应 [J]. 中国运动医学杂志 ,2021,40(1):46-54.

[16] 李刚荣 , 焦西强 , 陈平力 , 等 . 甲基苯丙胺依赖者强制隔离康复戒断期 Th/Treg 细胞表达水平变化分析及其意义 [J]. 中国药物滥用防治杂志 ,2021,27(1):31-35.

[17] 孟丽 , 梁睿雯 , 张成霜 , 等 . 男性甲基苯丙胺强制隔离戒断者抑郁状况及其影响因素 [J]. 济宁医学院学报 ,2020,43(5):342-346.

[18] 梁军成 , 李静 , 李素霞 , 等 . 甲基苯丙胺成瘾患者戒断后精神症状的临床变化特征 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2020,29(4):274-278,284.

作者简介：

谭大勇（1980—），男，汉，江苏扬州，本科，上海市嘉定区精神卫生中心，主治医师，精神卫生物质成瘾。

基金项目：上海市嘉定区科委卫生系统科研项目（JDKW-2017-W35）；“嘉医新星”青年人才培养计划（2019JDJYXX013）；上海市卫生健康委科研项目（202040427）。

龙血竭外敷治疗皮下注射低分子肝素致皮下硬结的效果观察

章慧敏　舒丽云　涂悦
江西省人民医院　江西南昌　330000

摘　要：目的：观察龙血竭外敷治疗皮下注射低分子肝素致皮下硬结的效果。方法：采用随机对照试验设计，研究共纳入 80 名因使用低分子肝素而出现皮下硬结的患者。患者随机分配至对照组和实验组，每组 40 人。对照组接受常规的 50% 硫酸镁湿敷治疗，而实验组则应用龙血竭胶囊粉末外敷。治疗持续 3 天，每天 3 到 5 次，每次 30 分钟。结果：治疗结束后，实验组在硬结直径减小、疼痛缓解和硬结消退方面均优于对照组，且统计学上具有显著性差异（P<0.05）。实验组的总有效率达到 100%，显著高于对照组的 82.5%。安全性方面，实验组未观察到如红疹或药疹等严重副作用，显示出较高的耐受性和安全性。结论：龙血竭外敷是一种有效且安全的治疗低分子肝素引起的皮下硬结的方法。该治疗方案不仅改善了硬结的临床症状，还提高了患者的生活质量，建议在临床上更广泛地应用此疗法。未来研究应继续验证龙血竭的其他潜在治疗效果和机制。

关键词：龙血竭；硫酸镁；皮下硬结；低分子肝素

低分子肝素是一种由普通肝素通过亚硝酸分解强化而成的新型有效的抗凝药物，是仅可以通过皮下注射的肝素类药物[1]。常用于心肌梗死、急性冠脉综合征、下肢静脉血栓、急性脑梗死等，但低分子肝素的使用也带来一些不良反应，如皮下出血、疼痛、血肿等，其发生率为 20.6%–88.9%[2]。而心内科患者同时服用抗凝药物，皮下硬结发生率更是高于其他人群，皮下硬结的出现给患者带来了痛苦，对于已出现皮下硬结的患者应该尽早采取有效补救措施，以加快硬结的消散。龙血竭作为一种传统的中药材，含有多种有效成分，如树脂、苯酚类等，具有显著的抗炎、促进血液循环及修复组织的作用。龙血竭不仅能起到活血化瘀、止血和镇痛效果，而且还具有消肿、抗感染及软坚散结等作用[3]。尽管其在口服或外用治疗多种炎症性疾病中显示出良好的疗效，但在低分子肝素引起的皮下硬结治疗中的应用和效果尚未被广泛研究。本研究通过对龙血竭外敷治疗皮下注射低分子肝素致皮下硬结的效果进行观察，以期找到治疗的有效方法。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我科 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日住院期间使用低分子肝素引起皮下硬结的患者，其中符合纳入标准的患者 80 例。对照组 40 例其中男 28 例，女 12 例；年龄（60.1 ± 20）岁；皮下硬结直径（1.5 ± 0.4）cm；皮下硬结分级：Ⅰ级 12 例，Ⅱ级 19 例，Ⅲ级 9 例。实验组 40 例其中男 26 例，女 14 例；年龄（60.1 ± 20）岁；皮下硬结直径（1.5 ± 0.4）cm；皮下硬结分级：Ⅰ级 10 例，Ⅱ级 20 例，Ⅲ级 10 例，两组病因、年龄、性别、体重等一般资料比较。统计学处理差异无显著意义。

纳入标准：①注射部位皮下淤血；②血小板计数正常，无凝血机制障碍；③语言表达、理解能力正常者；④愿意参与本研究。

排除标准：①皮下淤血或血肿需要外科处理者；②血肿部位皮肤破损；③服用华法林患者；④凝血功能障碍或患有出血性疾病；⑤精神障碍无法配合研究。

1.2 方法

为了确保研究的科学性和可靠性，采用了随机对照试验的方法。研究对象在经过严格的筛选后，随机分为两组：对照组和实验组，以评估和比较两种不同处理方法对低分子肝素注射后引起的皮下硬结的治疗效果。

对照组的治疗方案采用了常规的 50% 硫酸镁纱布湿敷法。硫酸镁具有良好的抗炎和镇痛作用，通过湿敷可以减轻患者的疼痛并促进硬结吸收。在实际操作中，参与者将硫酸镁纱布直接敷在患处，每天 3 到 5 次，每次持续 30 分钟。这种方法简便易行，是临床上常用的非药物治疗方式。

实验组则采用了创新的龙血竭外敷治疗方法。龙血竭是一种传统中药，具有明显的活血化瘀、消肿止痛的效果。在本研究中，根据皮下硬结的大小，选取 1 到 2 粒龙血竭胶囊，取出胶囊内的粉剂，并以 75% 的酒精调成糊状。之后，使用无菌棉签将调制好的糊状物涂抹在患处，确保外涂的范围超过淤血周边 2 厘米，厚度约为 2 毫米，同样是每天 3 到 5 次，每次 30 分钟。这种治疗方法的目的是利用龙血竭的药理作用，加速硬结的消散和缓解患者不适。

1.3 结局指标

（1）治疗前后两组患者皮下硬结最大直径变化：治疗后第 1、2、3 天评价两组皮下硬结直径，皮下硬结大小采用十字法测量硬结直径，按最大直径分为三度：I 度：直径 1.5–2.0cm；1I 度：直径 2.0–2.5cm；11I 度：硬结直径 >3.0cm。在治疗前后分别由 2 名专科护士对患者皮下硬结进行测量取平均值。（2）治疗前后两组疼痛评分比较：疼痛程度评价参考国际常用疼痛评分方法，采用疼痛强度数字分级量表（NRS）评分系统评定，使用 0–10 分描述疼痛强度，数字越大疼痛程度越严重。(3)治疗前后硬结消退情况对比: 从使用龙血竭湿敷硬结处开始，皮下硬结完全消失吸收为有效，有硬结缩小为显效，无硬结缩小为无效，并记录。（4）治疗前后临床疗效比较：治愈 : 皮下硬结消退，局部压之不痛。显效 : 皮下硬结面积缩小≥ 80%，局部重压略感疼痛。有效 : 皮下硬结面积缩小 50% ~ 80%，压之质软，触压疼痛感明显减轻。无效 : 皮下硬结面积缩小≤ 50% 或无变化，结节软硬度及疼痛程度无明显缓解。（5）治疗前后药物安全性观察：观察使用龙血竭湿敷时皮肤周围有无红疹，药疹等过敏情况。

1.4 统计学方法

在本研究中采用 SPSS 22.0 统计软件对收集到的数据进行了全面的分析 , 为了确保数据分析的准确性和科学性，对不同类型的数据采用了相应的统计方法。定性数据，即以百分比表示的分类数据，通过卡方（$\chi 2$）检验进行分析，以评估不同治疗组间的差异是否具有统计学意义。此外，对于符合正态分布的定量数据 , 如测量值的均值和标准差（$x \pm s$），采用了 t 检验来比较两个独立样本之间的平均数差异。在统计分析中，设定 P 值小于 0.05（$P < 0.05$）作为判断差异是否具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 两组皮下硬结直径变化比较

在治疗一天后，P 值为 0.529，两组无明显差异，治疗二天后，P 值为 0.003，治疗三天后 P 值为 <0.001。实验组的硬结直径缩小显著，显示龙血竭外敷在持续治疗中效果更加突出。这些数据说明，在治疗低分子肝素引起的皮下硬结问题时，龙血竭外敷不仅能有效减小硬结的直径，还能显著加速硬结的消散速度，与传统的硫酸镁湿敷方法相比，具有更好的治疗效果。此外，龙血竭作为一种天然药材，在安全性和耐受性方面表现优异，未观察到明显的不良反应。见表 1。

表 1 两组皮下硬结直径变化比较

组别	对照组	实验组	P–value
人数	40	40	
治疗前淤血直径	3.39 ± 0.69	3.63 ± 0.76	0.144
治疗一天淤血直径	2.90 ± 0.69	2.81 ± 0.62	0.529
治疗两天淤血直径	2.50 ± 0.67	2.08 ± 0.56	0.003
治疗三天淤血直径	2.06 ± 0.71	1.42 ± 0.53	<0.001

2.2 两组治疗前后疼痛评分比较

两组在治疗前的疼痛评分分别为对照组的 6.23 ± 0.92 和实验组的 6.35 ± 0.71，显示初始时两组疼痛程度相当。治疗后，两组的疼痛评分均显示出显著下降，特别是实验组在各个时间点的疼痛减轻程度更为明显。两组治疗 1 天、治疗 2 天与治疗 3 天后采用疼痛强度数字分级量表（NRS）评分系统评定，两组疼痛均有不同程度的降低。两组治疗 1 天、治疗 2 天与治疗 3 天后的 VAS 评分较治疗前显著降低（$P < 0.05$）；且观察组显著低于对照组（$P < 0.05$）。本研究表明，龙血竭外敷在治疗低分子肝素注射引起的皮下硬结相关疼痛中具有显著效果。通过对疼痛评分的显著降低，可以看出龙血竭不仅加速了硬结的消散，还显著改善了患者的疼痛症状，从而提高了患者的治疗依从性和生活质量。见表 2。

表 2 两组治疗前后疼痛评分比较

组别	N	治疗前	治疗一天后	治疗二天后	治疗三天后
对照组	40	6.23 ± 0.92	5.13 ± 0.68	4.83 ± 1.62	2.45. ± 1.21
实验组	40	6.35 ± 0.71	4.28 ± 0.35	2.92 ± 0.48	1.23 ± 0.42
t		1.46	15.718	15.986	13.471
P		0.145	0	0	0

2.3 两组治疗前后硬结消退情况对比

对照组：在 40 例中，10 例硬结完全吸收消退，显示出治疗的初步效果。23 例显示硬结有所缩小，而 7 例硬结无任何变化，表明传统治疗方法在一部分患者中效果有限。实

验组: 该组表现出更加显著的改善, 26 例硬结完全吸收消退, 14 例硬结有缩小，而无一例硬结无变化，显示出龙血竭外敷的治疗效果明显优于对照组。实验组在硬结完全吸收消退的比例显著高于对照组，这一差异统计上具有显著性。这表明龙血竭外敷不仅可以加速硬结的消退，而且可以有效防止硬结的持续存在。这可能与龙血竭中的活性成分有关，它们可能通过促进局部血液循环和抗炎作用来加速硬结的吸收。

2.4 两组治疗前后临床疗效比较

显效率指的是治疗后症状完全消失的患者比例，对照组为 57.50%，实验组为 35.00%。有效率是指治疗后症状有明显改善但未完全消失的患者比例，对照组为 25.00%，实验组高达 65.00%。无效率指未见任何改善的患者比例，对照组为 17.50%，而实验组为 0.00%，表明所有实验组患者均有不同程度的改善。总有效率结合了显效和有效的患者比例，对照组为 82.50%，实验组为 100.00%。观察组治疗有效率为 83.33%，显著高于对照组的 60.00%，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。见表 3。

表 3 两组治疗前后临床疗效比较

组别	N	显效	有效	无效	总有效率
对照组	40	23（57.50）	10（25.00）	7（17.50）	33（82.50）
实验组	40	14（35.00）	26（65.00）	0（0.00）	40（100.00）
X2					2.143
P					0.012

2.5 两组治疗前后药物安全性比较

实验组在所有考察的副作用瘀斑、红疹、药疹发生率上都低于对照组，特别是在红疹和药疹方面实验组未出现任何案例，这一结果显示出实验组所使用的治疗方法，在安全性方面表现更优，引发副作用的可能性更小。瘀斑的卡方值为 5.56，红疹为 4.923，药疹为 4.641，所有的 P 值均小于 0.05，表明实验组在这些副作用的发生率上显著低于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后药物安全性比较

组别	N	瘀斑	红疹	药疹
对照组	40	3(7.5%)	1(2.5%)	3(7.5%)
实验组	40	2(5%)	0(0%)	0(0%)
X2		5.56	4.923	4.641
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

低分子肝素是心内科应用最广的药物，也是心内科护士最常见的操作之一，其作用机制为低分子肝素通过与抗凝血酶Ⅲ结合，进而抑制活化因子 Xa，由此起到抗血栓形成的作用 [4]。低分子肝素的生物利用度较高 , 半衰期长 , 不需要监测凝血时间 , 且作用强度是普通肝素的 2~3 倍 , 每隔 12h 皮下注射 1 次 , 每日注射 2 次即可发挥抗凝、抗血栓作用，因此 , 在临床中应用非常广泛。同时也容易出现一些不良反应比如皮下硬结，有可能是因为操作不当，皮下脂肪层薄、毛细血管网或淋巴网少、局部血液淋巴循环受阻等因素导致皮下硬结 [5]，从而导致增加患者痛苦，焦虑等情况发生。低分子肝素发生注射部位皮下硬结的主要原因在于注射操作不当，腹部皮下脂肪层薄、毛 ; 细血管网和淋巴网少，注射局部皮肤的血液、淋巴循环受阻等。皮下硬结不仅影响药物的吸收和患者的治疗依从性，而且导致患者痛苦和焦虑情绪，甚至引发医疗纠纷，一旦出现皮下硬结应采取有效补救措施，能加快硬结的消散 [6]。

我国传统医学认为，穿刺后皮下硬结是由于穿刺伤及脉络，导致局部血脉不和，血行不畅，淤血阻滞，久而化热，血益肌肤 , 治疗当以活血化瘀消肿为主 [7-8]。《本草纲目》记载，龙血竭属于中药材 , 为传统名贵中药 , 内含龙血竭皂甙和植物防卫素等多种活性有效成分，龙血竭性温、平、无毒，具有消肿止痛、活血化瘀、软坚散结等功效 [9-12]。在我国已有 1500 多年的应用历史 , 是以热带雨林中珍贵的龙血树为原料 , 粉状呈褐色 , 溶于酒精 [13-16]，75% 酒精调和龙血竭胶囊粉末会加快血管扩张，改善血液循环。龙血竭外敷方法简单、药源充足、价格适中，患者易于接受，且无需特殊中医技术（如针灸、穴位注射）操作技能、大型专业仪器、及中药配制及煎熬过程，不受人员、场地、时间约束 [17-19]。

在本研究中，系统地评估了龙血竭外敷治疗皮下注射低分子肝素致皮下硬结的临床效果。通过比较对照组和实验组在治疗期间的多项指标 , 得到了以下结论: （1）治疗效果: 实验组在皮下硬结的直径减小、疼痛评分降低以及硬结消退情况方面，均显著优于对照组。尤其在硬结直径的缩小上，实验组在治疗后一天、二天及三天的改善程度显著，显示出龙血竭外敷治疗的立即和持续效果。在疼痛评分方面，实验组的疼痛减轻程度在所有测量时间点上均优于对照组，这表明龙血竭不仅在物理上促进硬结消散，还能显著减轻患者的疼痛感受。（2）临床疗效: 虽然对照组的显效率高于实验组，但实验组的总有效率达到了 100%，这反映了龙血竭外敷的高效性和对患者的普遍适用性。实验组的治疗有效率显著高

于对照组，这进一步验证了龙血竭在提高治疗效果方面的优势。（3）药物安全性：实验组在药物安全性方面表现更佳，几乎没有观察到任何药物副作用，如红疹和药疹。这一点对于提升患者的治疗体验和减少治疗相关的不适至关重要。对照组虽然也显示出相对较低的副作用发生率，但与实验组相比，其瘀斑、红疹和药疹的发生率仍有所高出。

综上所述，龙血竭治疗低分子肝素所致的皮下硬结疗效较好，方便简单易操作，安全无创伤。龙血竭外敷治疗不仅在临床上显示出对低分子肝素注射后引起的皮下硬结有显著的治疗效果，同时也展示了较高的安全性和患者的良好耐受性[20]。基于本研究的结果，建议在临床上更广泛地采用龙血竭外敷作为低分子肝素引起的皮下硬结的治疗手段，尤其是在传统治疗方法无效或不足以解决患者问题的情况下。进一步的研究应当关注龙血竭的具体作用机制和最优化的使用方法，以便在更广泛的临床环境中推广其使用。

参考文献：

[1] 方雪娥，廖晓琴 . 低分子肝素皮下注射并发症预防的循证护理 [J]. 护理管理杂志 ,2019,19(03):216-220.

[2] 徐文芳，胡月，张静 . 循证护理在冠心病皮下注射低分子肝素致皮下出血中的应用研究 [J]. 当代护士 (下旬刊),2023,30(02):119-122.

[3] 叶红 . 龙血竭酒精湿敷治疗Ⅱ期压疮的临床疗效观察 [J]. 中国保健营养，2020，30（21）：274-2755

[4] 吴琪，季梅丽，张蓉，等 . 老年不稳定心绞痛及伴有衰弱患者皮下注射低分子肝素后出血的危险因素分析 [J]. 国际老年医学杂志 ,2024,45(02):147-151.

[5] 杨英洁 . 中药外敷在孕妇皮下注射低分子肝素钠致局部硬结中应用 [J]. 现代诊断与治疗 ,2022,33(09):1283-1285.

[6] 樊利萍，沈芳 . 蜡疗治疗低分子肝素注射所致皮下硬结效果观察 [J]. 中国乡村医药 ,2022,29(02):22-23.

[7] 张静斐 . 龙血竭治疗静脉输注脂肪乳致静脉炎的临床效果 [J]. 临床医学 ,2021,41(12):124-125.

[8] 盖大圣 . 龙血竭乙醇液外用在急性软组织损伤中治疗的临床效果研究 [J]. 世界最新医学信息文摘（连续型电子期刊）,2021,21(7):168-169,174.

[9] 刘亦凤 .50% 硫酸镁湿敷护理对低分子肝素注射致皮下出血的预防效果分析 [J]. 吉林医学 ,2021,42(06):1530-1532.

[10] 叶子翔，李军文，童禹浩，等 . 不同治疗方法对注射性硬结疗效的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 基层医学论坛 ,2021,25(13):1793-1797.

[11] 高丽霞，王瑶，刘军肖 . 规范化操作对皮下注射低分子肝素所致不良反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志 ,2020,29(32):3639-3642.

[12] 陈江琼，傅仕敏，咎利萍，等 . 中药与硫酸镁外敷治疗注射性皮下硬结效果的系统评价 [J]. 全科护理 ,2020,18(25):3269-3275.

[13] 陆娜，张洁，褚文婷，等 . 金黄膏预防低分子肝素注射局部不良反应的效果观察 [J]. 天津护理 ,2019,27(04):466-468.

[14] 乔清奎 . 活血疏肝汤治疗 TKA 术后（气滞血瘀证）下肢肿痛和瘀斑的临床研究 [D]. 湖南中医药大学 ,2019.

[15] 漆红梅，颜琼，易小红，等 . 复方桐叶烧伤油在低分子肝素皮下注射并发症中的应用 [J]. 护理研究 ,2019,33(08):1414-1415.

[16] 陈虹羽，覃艳芬 .THA 使用那曲肝素钙依从性的分析 [J]. 世界最新医学信息文摘 ,2018,18(80):145+147.

[17] 宋宝梅 . 减少老年重症患者皮下注射低分子肝素并发症的护理干预 [J]. 实用临床护理学电子杂志 ,2018,3(11):155+157.

[18] 王丽娜 . 硫酸镁联合鸡蛋清湿敷对皮下硬结患者的疗效评价 [J]. 当代护士 (上旬刊),2018,25(03):154-156.

[19] 赵冬娇 . 浅谈皮下注射低分子肝素钙的护理体会 [J]. 世界最新医学信息文摘 ,2017,17(60):200+202.

[20] 袁慧 . 低分子肝素皮下注射时间及局部按压时间对不良反应的影响 [D]. 郑州大学 ,2017.

作者简介：

章慧敏（1979—），女，汉族，湖北，本科，江西省人民医院，主管护师，心血管护理；

舒丽云（1990—），女，汉族，江西，本科，江西省人民医院主管护师，心血管护理

涂悦（1992—），女，汉族，江西，本科，江西省人民医院，护师心血管护理。

线粒体相关的程序性细胞死亡基因在慢阻肺中的鉴定

靖志涛　周 广　谢文丽　邱诗林 *
广西医科大学第一附属医院　广西南宁　530000

摘　要：目的：为了研究线粒体相关的程序性细胞死亡基因在慢性阻塞性肺疾病（COPD）中的表达，探讨线粒体相关的程序性细胞死亡基因在慢阻肺中的可能发病机制。方法：先从 GEO 数据库下载慢阻肺数据集 GSE76925，然后用 WGCNA 选出关键的 blue 模块，将得到的 blue 模块与 PCD 相关基因与线粒体相关基因取交集得到 12 个关键基因。然后对 12 个关键基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。对 12 个关键基因进行 Lasso 分析，选出 8 个关键基因。在数据集 GSE76925、GSE38974、GSE42057、GSE20257、GSE11784 分别验证 8 个关键基因的表达情况，选出最有意义的 2 个关键基因 GHITM、CISD1，并用 CIBERSORT 算法计算这两个基因在与 COPD 相关的免疫细胞中的相关性。结果：关键基因 GHITM、CISD1 在慢阻肺人肺数据集 GSE76925、GSE38974 中表达有统计学意义。GHITM 在慢阻肺人血数据集 GSE42057 中有统计学意义，CISD1 在慢阻肺人血数据集 GSE42057 中无统计学意义。GHITM、CISD1 在慢阻肺人肺上皮细胞数据集 GSE20257、GSE11784 中表达有统计学意义。GHITM 与 γδT 细胞、M2 型巨噬细胞正相关，且具有统计学意义。发现 CISD1 与 γδT 细胞、初始 B 细胞正相关，且具有统计学意义。 结论：线粒体与程序性细胞死亡关键基因 GHITM、CISD1 参与了 COPD 的发生发展，可能是预防吸烟相关 COPD 的潜在靶点。

关键词：慢阻肺；线粒体；程序性细胞死亡；加权基因共表达网络分析；生物信息学

研究背景：

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种终末期肺病，目前临床无法治愈，且会造成严重的医疗负担，重症患者也会因为器官衰竭死亡。目前慢阻肺主张以预防为主，慢阻肺病因复杂，目前不能完全认知，可能与多种因素综合作用有关。现已证明吸烟是慢阻肺的主要危险因素，吸烟者慢阻肺的患病率比不吸烟者高 2 –8 倍，慢阻肺的主要病理特征是肺气肿。但是不吸烟也会引起慢阻肺，比如 α1– 抗胰蛋白酶缺乏也会引起慢阻肺，目前新的慢阻肺预防靶点正在研究中。香烟烟雾 (CS) 诱导的线粒体损伤积累与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的发病机制有广泛的关系 [1]。线粒体结构和功能完整性受损伴随着活性氧 (ROS) 的过量产生，导致 CS 暴露过程中程序性细胞死亡 (PCD）[2,3]。研究发现肺泡破坏主要与线粒体结构功能障碍、氧化应激发生、蛋白酶 / 抗蛋白酶的平衡破坏和细胞凋亡等过程有关 [4]。香烟烟雾可引起内质网产生应激和线粒体功能障碍，导致 NLRP3 炎性小体活化，激活的 NLRP3 炎性小体引起 Caspase–1 介导的 IL–1β 和 IL–18 的释放，导致炎症爆发 [5, 23]。由此可见，线粒体功能障碍与肺泡破坏、慢性炎症、细胞凋亡均有一定关系。最近几年，生物信息学的快速发展引起了人们对疾病发展过程中基因表达的关注，关注基因表达对疾病发生发展的影响。目前高通量基因数据库（GEO）和人类基因数据库（GeneCards）被大规模用于研究人类疾病的发生发展 [24]。加权基因共表达网络分析（WGCNA）算法可以通过研究基因组与临床表型的关联关系，选出与疾病临床表型密切相关的基因模块，为下一步实验研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 数据来源

从 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）下载数据集 GSE76925。包含 111 例 COPD 吸烟者和 40 例健康吸烟者的肺组织中的基因。

1.2 得到特征基因（ME）模块

先计算软阈值，然后用动态剪切法得到 10 个特征基因（ME），然后对特征基因进行模块 – 临床表型的相关性分析，选出二者相关性最大的蓝色模块。然后分析 blue 模块中的基因与疾病临床表型相关性，发现二者相关性好。

1.3 得到关键基因

从 GEO 数据库中得到与 18 种 PCD 相关的 1548 个基因。

将与 COPD 表型相关的 bule 模块与线粒体相关基因与程序性死亡基因交集得到 12 个关键基因。

1.4 富集分析

对 12 个关键基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。

1.5 Lasso 回归算法

对 12 个关键基因进行 Lasso 分析，选出 8 个关键基因。

1.6 验证关键基因

在数据集 GSE76925、GSE38974、GSE42057、GSE20257、GSE11784 分别验证 8 个关键基因的表达情况，选出具有统计学意义的 2 个关键基因 GHITM、CISD1，并用 CIBERSORT 算法计算这两个基因在与 COPD 相关的免疫细胞中的相关性。

2 结果

2.1 软阈值计算

计算软阈值，使构建的网络更符合无标度网络特征。一般取 R2 ＞ 0. 8，且稳定。本数据集中软阈值取 5 满足条件。

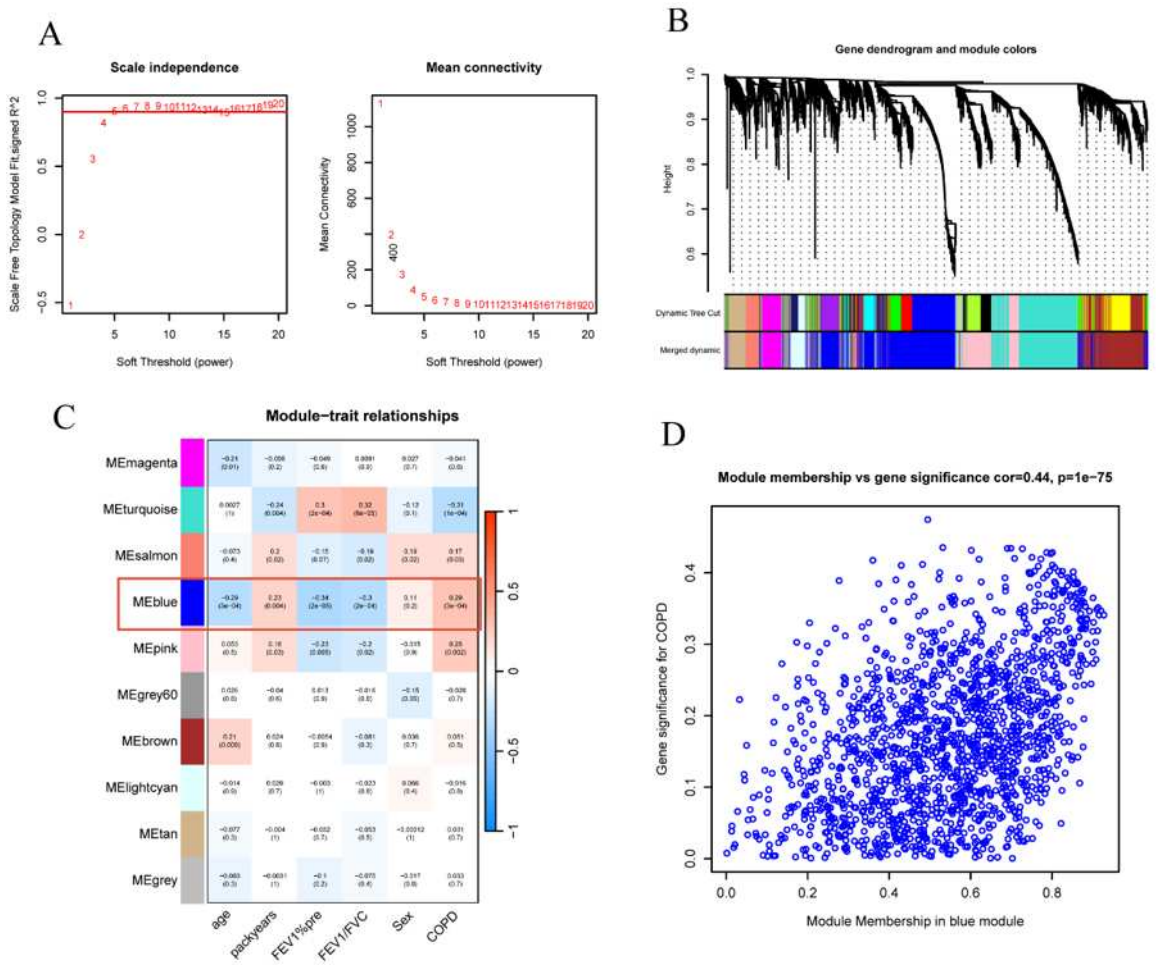


图 1　图 1A 对 1 ~ 20 的软阈值进行网络拓扑分析。1B 用动态剪切法创造疾病相关基因模块。1C 对基因模块与疾病临床表型的相关性分析。1D blue 蓝色模块内基因与临床表型的关联性。

2.2 WGCNA 选择基因共表达模块

使用动态剪切法选择特征基因（ME）相似度高的模块，得到 10 个模块基因，不同的基因模块使用不同的颜色，聚合基因较多的模块为蓝色、蓝绿色，可以从中找到与疾病相关的关键基因。

2.3 基因模块与临床表型的相关性分析

使用热图分析 10 个基因模块与疾病临床表型相关性，选出与 COPD 临床表型相关性最大的 blue 模块，r 值最大为

0.29，提示二者相关性最大。

2.4 blue 模块中的疾病基因与临床表型的相关性分析

分析 blue 蓝色模块内基因与临床表型的关联性， 二者相关性好。

2.5 得到关键基因

从 GEO 数据库中得到与 18 种 PCD 相关的 1548 个基因。将与 COPD 表型相关的 bule 模块与线粒体相关基因与程序性死亡基因交集得到 12 个关键基因。

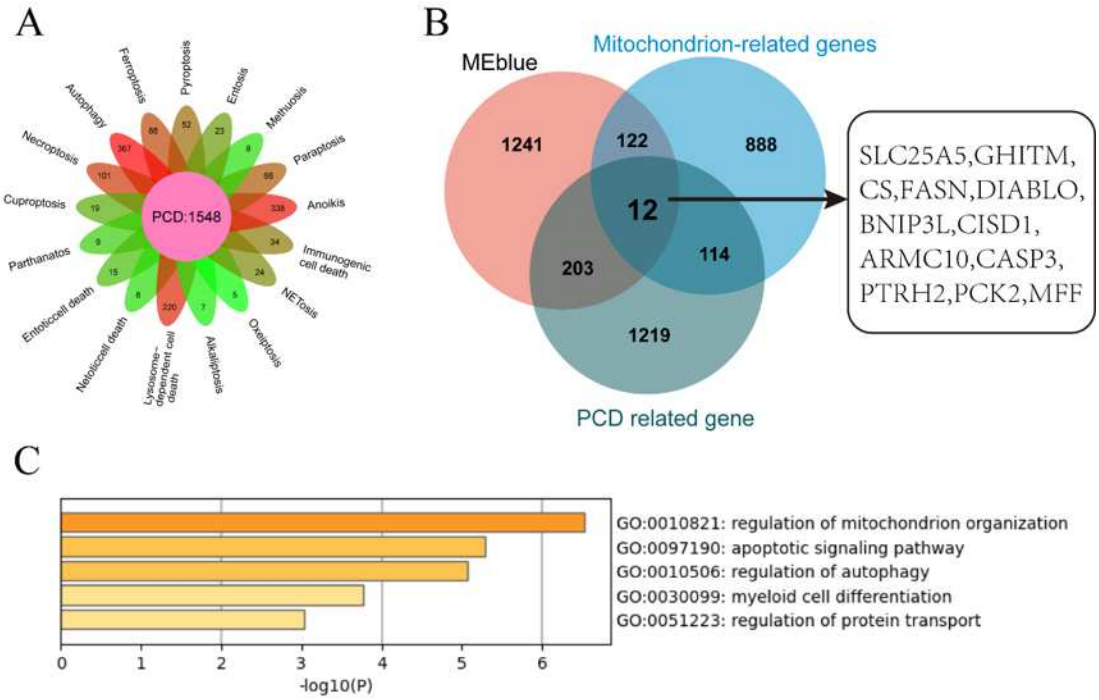


图 2A 18 种 PCD 相关的 1548 个基因。2B 与 COPD 表型相关的 blue 模块基因与程序性细胞死亡与线粒体相关基因之间的韦恩图。

2.6 富集分析结果

对 12 个关键基因进行 GO 基因富集分析和 KEGG 基因富集分析。

GO 基因分析结果如下图所示，其中生物过程最显著富集的是纤毛组织（cilium organization），细胞组成最显著富集的是微管（microtubule），分子功能最显著富集的是作用于 DNA 的催化活性（catalytic activitiy,acting on DNA）。KEGG 富集分析结果表明最显著的是氮代谢信号通路，见图。

2.7 Lasso 回归算法

对 12 个关键基因进行 Lasso 分析，选出 8 个关键基因。

2.8 关键基因的验证

将得到的 8 个关键基因在 GSE76925 数据集中再次验证，结果提示 ，GHITM、CS、FASN、BNIP3L、CISD1 上调，在 GSE38974 数据集中的验证结果为 SLC25A5、GHITM、CISD1 下调，最后选择在两个验证数据集均有显著差异的两个关键基因 GHITM、CISD1。在与 COPD 相关的 PBMC 差异基因数据集 GSE42057（包含 94 例 COPD 患者和 42 例吸烟肺功能正常患者）进一步验证两个关键基因，发现 GHITM 表达有统计学差异（$p<0.05$）、CISD1 无意义。在与 COPD 相关的支气管上皮细胞差异基因数据集 GSE11784（包含 157 例样本）进一步验证两个关键基因，发现 GHITM、CISD1 表达均有统计学差异。在与 COPD 相关的支气管上皮细胞差异基因数据集 GSE20257（包含 23 例 COPD、59 例吸烟肺功能正常、53 例不吸烟肺功能正常）进一步验证两个关键基因，发现 GHITM、CISD1 表达均有统计学差异。

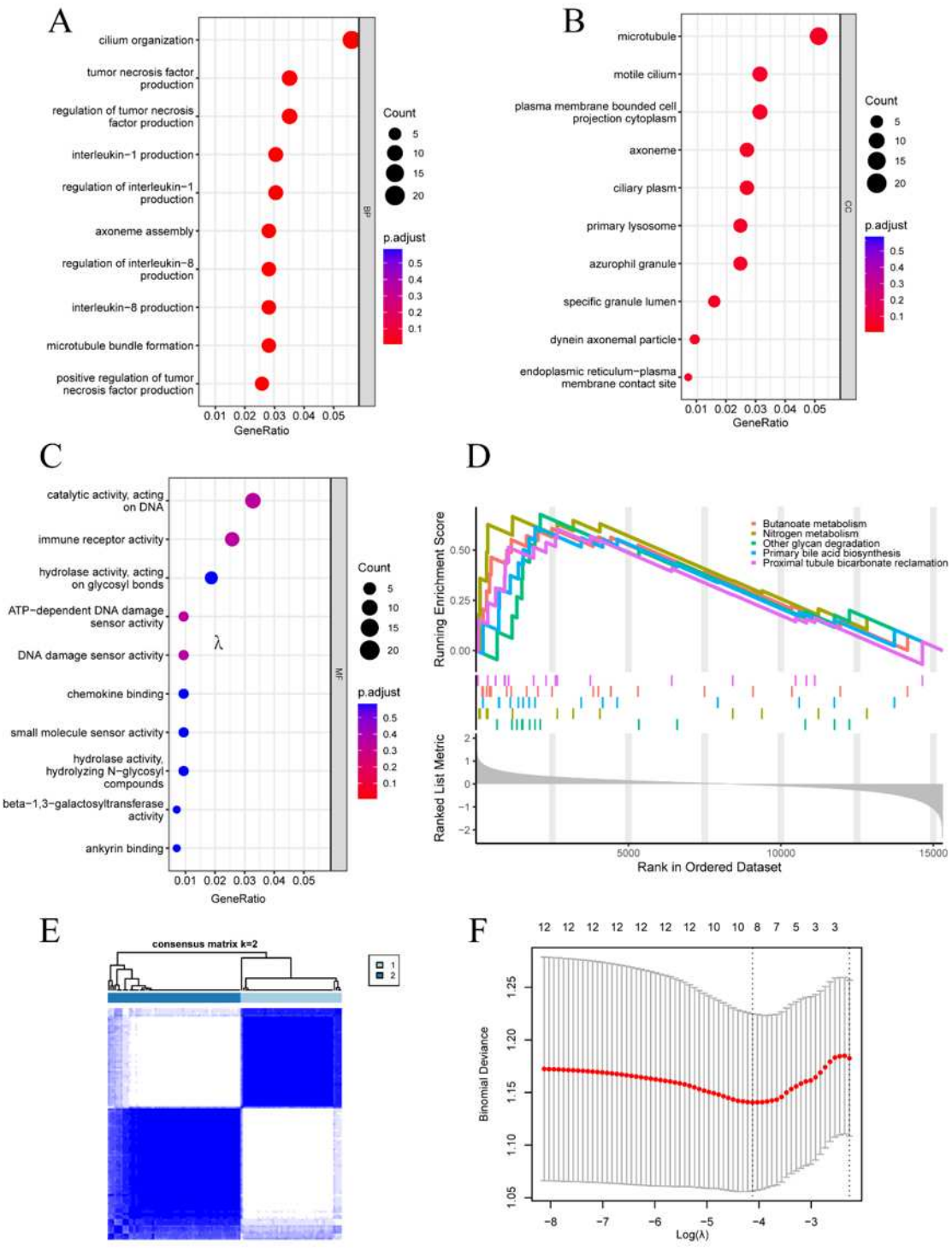


图 3A,B,C GO 富集分析。3D KEGG 富集分析。3F 根据十折交叉验证结果选择最优 λ 值，在 λ 值最小时筛选出 8 个基因，横坐标：λ 的对数值，纵坐标：模型均方误差。

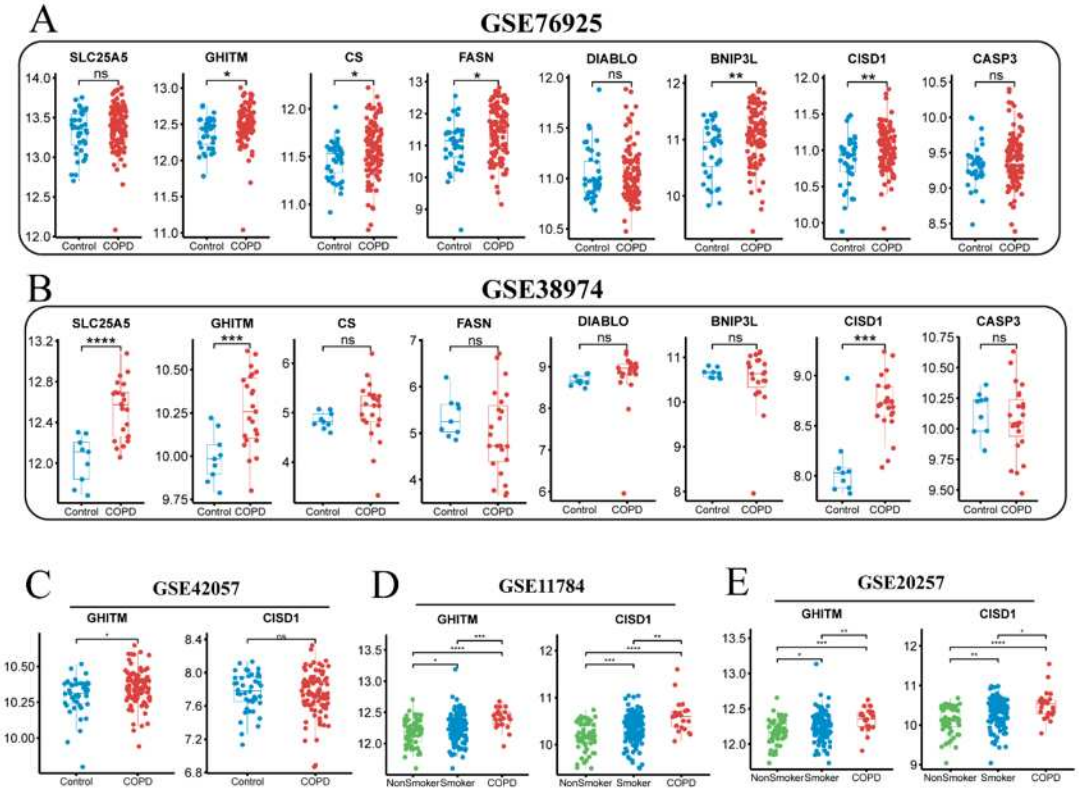


图 4A,B8 个关键基因在数据集 GSE76925、GSE38974 中的表达情况。4C,D,E2 个关键基因在数据集 GSE42057、GSE11784、GSE20257 中的表达情况。

2.9 免疫浸润验证

本研究使用 CIBERSORT 算法，研究了 22 个免疫细胞亚群中 COPD 与吸烟肺功能正常患者之间免疫浸润的差异。结果显示 CD8T 细胞（P=0.002），滤泡辅助性 T 细胞（P=0.031），γ δ T 细胞（p=0.015），单核细胞（p=0.047），M1 型巨噬细胞（p=0.042），静息树突细胞（ p=0.029），有统计学差异。将两个关键基因与 22 种免疫细胞进行相关性分析，发现 GHITM 与 γ δ T 细胞、M2 型巨噬细胞正相关，且具有统计学意义。发现 CISD1 与 γ δ T 细胞、初始 B 细胞正相关，且具有统计学意义。

3 讨论

最近几年与生物信息学相关的基因研究方法成为疾病研究的热门，生物信息学也可以用于研究慢阻肺，为慢阻肺的防治提供新的方向。我用生物信息学相关研究方法发现，线粒体相关程序性细胞死亡基因 GHITM、CISD1 与慢阻肺的关系密切。线粒体作为真核生物能量代谢的主要场所，线粒体功能障碍会释放过多的活性氧导致支气管上皮细胞程序性死亡，破坏肺泡壁结构。线粒体功能障碍也会激活的 NLRP3 炎性小体引起 Caspase-1 介导的炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的释放，引起慢性炎症，可见 COPD 的发生与线粒体功能障碍、支气管上皮细胞程序性死亡均有一定关系。

生长激素诱导的跨膜蛋白基因 (GHITM) 首次发现是在小鼠的肩胛间棕色脂肪组织，由生长激素诱导产生，并参与细胞程序性死亡 [6]。JNAGEL 等 [7]2004 年报道 GHITM 基因的 mRNA 可由 T 细胞中的趋化因子 CXCL12 and CXCL10 所诱导改变。GHITM 有 6 ~ 7 个跨膜结构域，是一个典型的跨膜蛋白，因为生长激素诱导产生而取名生长激素诱导的跨膜蛋白。Reimers 等人 [8] 在研究该跨膜蛋白的氨基酸序列特点时发现，其 C 末端有特别结构域，为 BI-1 样超家族的结构域，所以将它分类为 BI-1 样超家族的新成员 TMBIM5。有研究发现，所有的 BI-1 样超家族成员有促进 BCL-2 或抑制 BAX 的作用，从而抑制细胞凋亡 [9]。Henke 等人研究发现 ,GHITM 可以维持线粒体内的细胞色素 C，通过抑制细胞色素 C 的凋亡 , 保持线粒体的结构功能正常 [10]。Kim 等人 (2012) 研究发现 BI-1 样超家族成员有抑制抗肿瘤药物依托

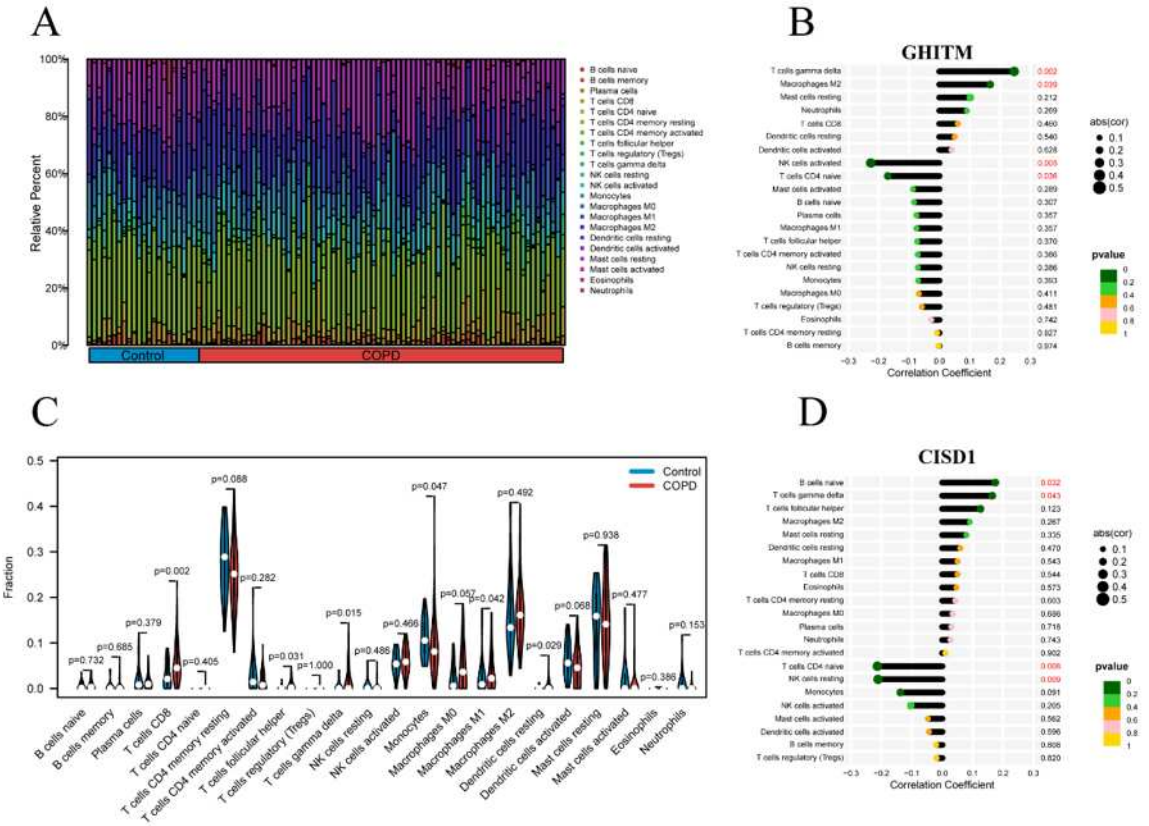


图 5A，C22 个免疫细胞亚群中 COPD 与吸烟肺功能正常患者之间免疫浸润的差异。5B,D 两个关键基因与 22 种免疫细胞进行相关性分析。

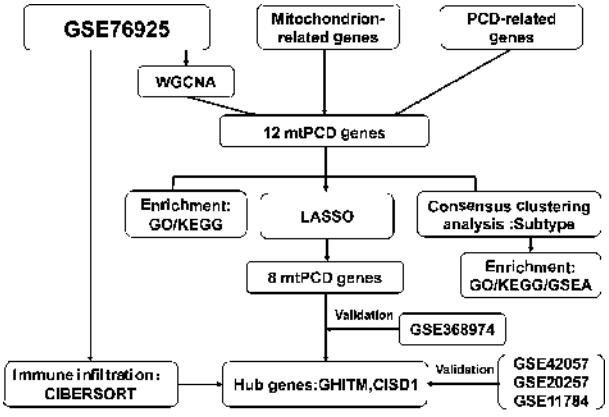


图 6 流程图

泊苷和抑制应激反应引起的细胞凋亡，表明所有的 BI–1 样超家族成员都有抗细胞凋亡作用 [11]。GHITM 蛋白在线粒体基质中高度表达，并与线粒体氧化呼吸功能密切相关。有研究发现，GHITM 基因敲除会导致线粒体内膜嵴紊乱和线粒体断裂，严重影响线粒体功能 [12]。L.Orliaguet[13] 等研究发现促炎因子 IRF5 可抑制线粒体基质成分生长激素诱导跨膜蛋白 (GHITM) 基因的转录，从而抑制线粒体氧化呼吸。Bruno Seitaj 等 [14] 研究发现，与野生型相比，TMBIM5 敲除细胞体积更小，增殖速度更慢 . 细胞线粒体膜电位降低，呼吸减弱，线粒体 ATP 生成减少。TMBIM5 敲除细胞对 Staurosporine 和 BCL–2 和 BCL–XL 诱导的凋亡更敏感。

CISD1 基因编码 mitoNEET 蛋白。线粒体外膜蛋白

mitoNEET 最开始是研究糖尿病治疗药物吡格列酮被发现，因为它来源于线粒体且结构中含有 Asn-Glu-Glu-Thr 氨基酸序列而被取名为 mitoNEET[15]。NEET 蛋白家族成员还包括 CISD2 和 CISD3，三者有共同的 CDGSH 结构域，该结构域参与铁的转运 [16]。Stauch KL 等 [17] 研究表明，mitoNEET 蛋白在调节线粒体功能时发挥关键作用。Wiley 等人 [18] 研究表明，mitoNEET 基因敲除小鼠分离的心肌线粒体氧化能力明显降低，氧化磷酸化和电子传递过程的发生明显障碍，这说明 mitoNEET 是一种重要的含铁蛋白，参与线粒体的氧化供能。Habener 等人 [19] 实验结果提示，利用 siRNA 技术干扰 mitoNEET 蛋白表达后小鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡量增加 1.9 倍，而 mitoNEET 蛋白高表达后细胞凋亡率下降 53%，提示 mitoNEET 蛋白对氧化应激引起的细胞凋亡具有很强的抑制作用。Vernay 等人 [20] 研究提示，细胞中缺乏 mitoNEET 蛋白将会引起细胞内线粒体总量减少，细胞的氧化呼吸功能减弱，提示 mitoNEET 蛋白参与维持线粒体的功能。Lipper 等 [21] 研究表明，mitoNEET 能够结合在电压依赖性阴离子通道 (VDAC) 的中心腔内，并以氧化还原依赖性的方式调节其门控。通过连接 VDAC 功能，mitoNEET 和铁凋亡、细胞凋亡和铁代谢关系密切。Werner J 等 [22] 研究表明，从缺乏 mitoNEET 的小鼠中分离的线粒体功能失调，表现为活性氧 (ROS) 升高和产生 ATP 的能力降低。步态分析显示，敲除 mitoNEET 小鼠的步幅缩短，平衡、握力和运动协调性能下降，与帕金森临床表型相似。

总之，GHITM、CISD1 在线粒体中均有表达，而线粒体功能障碍与癌症、糖尿病研究报道较多，与 COPD 研究报道较少。但是线粒体功能障碍会释放过多的活性氧破坏肺泡壁结构。线粒体功能障碍也会激活的 NLRP3 炎性小体引起 Caspase-1 介导的炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的释放，引起慢性炎症。GHITM、CISD1 与慢阻肺的报道几乎没有，后续可敲除 GHITM、CISD1 两个基因分别观察它们与慢阻肺、线粒体功能的关系。

参考文献：

[1]Araya J, Tsubouchi K, Sato N,et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis. Autophagy.2019;15(3):510-526.

[2]van der Toorn M, Rezayat D, Kauffman HF, et al. Lipid-soluble components in cigarette smoke induce mitochondrial production of reactive oxygen species in lung epithelial cells.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009;297(1):L109-L114.

[3]Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD.J Clin Invest.2014;124(9):3987-4003.

[4]Kosmider B, Lin CR, Karim L, et al. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar typeII cells in emphysema. EBioMedicine. 2019;46:305-316.

[5]Mahalanobish S, Dutta S, Saha S, Sil PC. Melatonin induced suppression of ER stress and mitochondrial dysfunction inhibited NLRP3 inflammasome activation in COPD mice.Food Chem Toxicol. 2020;144:111588.

[6]Li Y, Kelder B, Kopchick JJ. Identification, isolation, and cloning of growth hormone (GH)-inducible interscapular brown adipose complementary deoxyribonucleic acid from GH antagonist mice.Endocrinology. 2001;142(7):2937-2945. doi:10.1210/endo.142.7.8233.

[7]NAGEL J E, SMITH R J, SHAW L, et al. Identification of genes differentially expressed in T cells following stimulation with the chemokines CXCL12 and CXCL10 [J]. BMC Immunology，2004，5 (1) : 17.

[8]REIMERS K，CHOI C Y，BUCAN V，et al. The growth-hormone inducible transmembrane protein (Ghitm) belongs to the Bax inhibitory protein-like family [J].International Journal of Biological Sciences，2007，3 (7) : 471.

[9]IHARA-OHORI Y，NAGANO M，MUTO S，et al. Cell death suppressor Arabidopsis bax inhibitor-1 is associated with calmodulin binding and ion homeostasis [J]. Plant Physiology，2007，143 (2) : 650.

[10]Henke N，Lisak D A，SchneiderL，eta1.The ancient cell death

Suppressor BAX inhibitor-1[J].CellCalcium，2011，50(3)：251—260.

[11]Kim J.H., Lee E.R., Jeon K., Choi H.Y., Lim H., Kim S.J., Chae H.J., Park S.H., Kim S., Seo Y.R., Kim J.H., and Cho S.G., 2012, Role of BI-1 (TEGT)-mediated ERK1/2 activation in mitochondria-mediated apoptosis and splenomegaly in BI-1 transgenic mice, Biochimica et Biophysica Acta, 1823 (4): 876-

888.

[12]Oka, T. et al. Identification of a novel protein MICS1 that is involved in maintenance of mitochondrial morphology and apoptotic release of cytochrome c. Mol. Biol. Cell 19, 2597 – 2608 (2008).

[13]Orliaguet L, Ejlalmanesh T, Humbert A, et al. Early macrophage response to obesity encompasses Interferon Regulatory Factor 5 regulated mitochondrial architecture remodelling. Nat Commun. 2022;13(1):508[14]Seitaj B, Maull F, Zhang L, et al. Transmembrane BAX Inhibitor–1 Motif Containing Protein 5 (TMBIM5) Sustains Mitochondrial Structure,Shape, and Function by Impacting the Mitochondrial Protein Synthesis Machinery. Cells. 2020;9(10):2147.

[15]Colca JR, McDonald WG, Waldon DJ, et al. Identification of a novel mitochondrial protein (“mitoNEET”) cross–linked specifically by a thiazolidinedione photoprobe. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;286(2):E252–E260.

[16]Sengupta S, Nechushtai R, Jennings PA, et al. Phyloge. netic analysis of the CDGSH iron–sulfur binding domain reveals its ancient origin[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4840.

[17]Stauch KL, Villeneuve LM, Totusek S, et al. Quantita. tive proteomics of presynaptic mitochondria reveal an overexpression and biological relevance of neuronal mitoNEET in postnatal brain development[J]. Dev Neurobi. ol, 2019, 79(4): 370–386.

[18]Wiley SE, Murphy AN, Ross SA, et al. MitoNEET is an iron– containing outer mitochondrial membrane protein that regulates oxidative capacity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(13): 5318–5323.

[19]Habener A, Chowdhury A, Echtermeyer F, et al. MitoNEET protects HL– 1 cardiomyocytes from oxidative stress mediated apoptosis in an in vitro model of hypoxia and reoxygenation[J]. PLos One, 2016, 11(5): e0156054.

[20]Vernay A, Marchetti A, Sabra A, et al. MitoNEET–dependent formation of intermitochondrial junctions[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(31): 8277–8282.

[21]Lipper CH, Stofleth JT, Bai F, et al. Redox–dependent gating of VDAC by mitoNEET[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(40): 19924–19929.

[22]Geldenhuys WJ, Benkovic SA, Lin L, et al. MitoNEET (CISD1) Knockout Mice Show Signs of Striatal Mitochondrial Dysfunction and a Parkinson’s Disease Phenotype.ACS Chem Neurosci. 2017;8(12):2759–2765.

[23]易晓菲,马南,何志义.加权基因共表达网络分析鉴定间质性肺疾病关键节点基因[J].广西医科大学学报,2020,37(01):29–36.DOI:10.16190/j.cnki.45–1211/r.2020.01.004.

[24]周舟,周广,梁彩霞,等.基于生物信息学方法筛选及验证慢性阻塞性肺疾病中的焦亡相关基因[J].广西医科大学学报,2023,40(03):362–368.DOI:10.16190/j.cnki.45–1211/r.2023.03.004.

作者简介：

靖志涛（1991—），男，汉族 湖北武汉人 硕士研究生 广西医科大学第一附属医院 住院医师 研究方向：慢阻肺。

基金项目：青年科学基金项目（No.81800037）。

重复经颅磁刺激治疗偏头痛疗效观察

张明之　陈 莉　邢晓娜 *
广东省深圳市罗湖区人民医院　广东深圳　518000

摘　要： 目的 观察重复经颅磁刺激（rTMS）治疗偏头痛的疗效和安全性。方法 随机纳入 rTMS 治疗组及假刺激组各 51 人，rTMS 组给予重复经颅磁刺激治疗，隔日 1 次，15 次为一疗程，假刺激组使用伪线圈，不产生磁场效应。记录治疗前后头痛持续时间，头痛发作频率、视觉模拟评分量表评分、整体印象量表评分等。结果 rTMS 组治疗后头痛发作频率、VAS 评分、临床症状及生活质量明显改善（P <0.05），且无明显不良反应。结论 rTMS 是治疗偏头痛有效且安全的治疗方法。

关键词： 重复经颅磁刺激；偏头痛；疗效；安全性

偏头痛是一种常见的慢性发作性脑功能障碍性疾病，长期反复发作会导致严重的健康损失、生活质量下降和生产力的损耗，现已成为全球公共卫生的主要问题之一[1]。临床治疗偏头痛多以药物治疗为主，但效果不理想。且药物使用不当产生的耐药性、成瘾性现象常见，进一步损害病人的生理及心理健康。重复经颅磁刺激（high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）是一种无创、无痛、安全可靠的神经调控技术，其原理是利用时变磁场产生感应电流，以此影响大脑皮层神经元电活动、血流量和新陈代谢。近年来 TMS 广泛应用于评估偏头痛患者皮质功能、疗效评价以及偏头痛的治疗。目前国内外研究认为 TMS 治疗偏头痛有效，但仍有部分学者对该疗法的疗效持怀疑态度[2]。本研究观察重复经颅磁刺激治疗偏头痛的疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 9 月 –2023 年 9 月在我院门诊及住院部确诊的偏头痛患者共 102 例。纳入标准：（1）符合国际头痛协会关于偏头痛的诊断标准[3]；（2）年龄：18–65 岁；（3）每月头痛发作超过 4 次以上 。同时排除其他颅脑疾病（如外伤、血管性、癫痫、变性或感染性疾病等）、控制不佳的高血压病、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤、怀孕及体内有金属植入物者。入选患者按随机数字表法分为经颅磁刺激组（rTMS 组）和假刺激组。本研究经过医院伦理委员会批准，所有入选患者均签属知情同意书。

1.2 治疗方法

治疗组采用依瑞德公司 YRDCCY–I 型磁场刺激仪，选用空气冷却的“8”字形磁刺激线圈，直径 7cm，被放置运动皮质区，与颅骨平行，刺激频率 20Hz， 刺激强度为 100% 运动阈值，刺激量为每日 10 次，60 脉冲 / 次，2 次之间间歇 60s，隔日 1 次，15 次为一疗程， rTMS 假刺激组使用伪线圈，不产生磁场效应，余治疗同 rTMS 组。两组患者均接受 1 个疗程治疗。

1.3 观察指标

记录 2 组治疗前后的头痛发作频率、视觉模拟评分量表 (visual analogue scale，VAS) 评分（0–10 分）、急性期药物的使用次数、患者整体印象量表（PGIC）以及不良事件的发生。疼痛评定选用视觉模拟评分量表，0 分表示无痛，10 分表示无法忍受的剧烈疼痛，嘱患者根据其疼痛程度在横线上做标记并计分。临床症状及生活质量评估选用患者总体印象变化量表（1–7 分），该量表主要反映患者治疗后疼痛及生活质量总体变化情况，与治疗前相比较，1 分：极大程度改善；2 分：较大程度改善；3 分：稍微有点改善，4 分：无变化，5 分：稍微有点恶化；6 分：较大程度恶化；7 分：极大程度恶化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析，计量资料以“ ”表示，比较采用 t 检验，计数资料用 [n(%)] 表示，比较采用 χ 2 检验，以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

rTMS 治疗组及假刺激组各入组病人 51 人，两组病人年龄、性别、病程、受教育程度、头痛持续时间，头痛发作频率、

止痛药物使用频率、VAS评分等基线资料比较无统计学差异(P >0.05），见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

基本资料	rTMS 组 (n=51)	假刺激组 (n=51)	t 值或 χ 2 值	P 值
年龄 (岁 ,)	35.16 ± 8.44	34.31 ± 9.91	0.46	0.65
女性 (n,%)	36(70.5%)	38(74.5%)	0.19	0.66
平均病程 (年 ,)	6.86 ± 3.67	7.35 ± 3.75	−0.67	0.51
受教育程度 (年 ,)	13.22 ± 3.47	13.16 ± 3.33	0.09	0.93
头痛持续时间 (天 ,)	1.99 ± 0.59	2.03 ± 0.64	−0.32	0.75
头痛发作频率 (次 / 月 ,)	18.90 ± 4.57	20.24 ± 2.80	−1.78	0.08
止痛药物使用频率 (次 / 月 ,)	26.78 ± 3.87	28.39 ± 4.97	−1.82	0.07
VAS(分 ,)	6.51 ± 0.99	6.57 ± 0.94	−0.31	0.76

2.2 两组患者治疗后评价指标比较

治疗后 rTMS 治疗组头痛持续时间较假刺激组明显缩短，头痛发作频率、止痛药物使用频率及 VAS 评分较假刺激组明显降低（P < 0.05）。治疗后对两组患者在头痛发作频率改善 >50%、VAS 改善 >50% 患者数目进行比较，rTMS 治疗组均有所改善（P < 0.05）。两组患者整体印象量表评分比较，rTMS 治疗组治疗后临床症状及生活质量明显改善（P < 0.05）。见表 2。

表 2 两组患者治疗后评价指标比较

评价指标	rTMS 组 (n=51)	假刺激组 (n=51)	t 值或 χ 2 值	P 值
头痛持续时间 (天 ,)	0.97 ± 0.39	1.64 ± 0.55	−7.06	0
头痛发作频率 (次 ,)	9.35 ± 2.41	17.75 ± 3.09	−15.3	0
止痛药物使用频率 (次 / 月 ,)	11.55 ± 2.21	24.86 ± 3.58	−22.58	0
VAS(分 ,)	2.80 ± 0.69	4.59 ± 0.98	−10.59	0
PGIC (分 ,)	2.02 ± 0.68	3.78 ± 0.70	−12.92	0
头痛发作频率改善 (≥ 50%) (n,%)	13(25.4%)	0	38.59	0
VAS 评分改善 (≥ 50%) (n,%)	51(100%)	0	54.02	0

2.3 不良反应事件

两组治疗过程中及治疗后均未出现严重不良事件。rTMS 治疗组 3 例患者治疗中出现头昏症状，休息后好转，未停止 rTMS 治疗。

3 讨论

偏头痛的发病机制至今尚未完全阐明，目前的研究认为可能与感觉致敏、三叉神经血管通路、皮层扩散性抑制 (CSD) 及血管源性炎症等有关 [4]。CSD 是多个神经元和神经胶质细胞的缓慢传播的去极化波，速率约为 2–5mm/min，持续约 1min 左右，随后产生向周围脑区扩散的脑电活动抑制，可导致多种神经功能障碍 [5]。研究认为离子浓度失衡 (细胞内外 K+ 的浓度变化) [6]、血管直径的变化等引起 CSD，CSD 触发脑部神经元和小胶质细胞去极化，随后去极化沿着皮层传播，激活三叉神经血管系统，诱发与头痛发病相关的神经炎性级联反应，进而引发头痛 [7,8]。重复经颅磁刺激近年来广泛用于神经病理性疼痛的治疗。研究表明 TMS 可以抑制 CSD 来治疗偏头痛，它通过刺激大脑皮层不同部位，引起局部兴奋或抑制效应，调整大脑皮层的异常兴奋性，可显著抑制丘脑神经元的自发放电和诱发放电，从而抑制伤害性感受的信号传递，因而改善偏头痛网络的结构和功能 [11]，这可能是 rTMS 治疗偏头痛的理论依据 [9,10]。rTMS 治疗偏头痛的可能机制有 [11]：（1）改善大脑血流及代谢；（2）改变大脑皮层的兴奋性 , 降低中枢敏化。（3）调节神经递质水平。（4）改善神经的可塑性发挥镇痛作用。

本研究结果表明，对于重复经颅磁刺激治疗无先兆偏头痛病人，可以减少治疗组病人头痛发作频率，改善头痛程度（VAS 评分治疗后较前明显减低），减少急性期止痛药应次数，改善病人的生活治量（PGIC 评分治疗后较前明显减低），且 rTMS 治疗组无明显不良反应。目前临床研究表明接受高频 rTMS 治疗能显著改善偏头痛患者的头痛频率，VAS 评分及功能障碍 [12,13]。影响 rTMS 治疗效果的因素包括刺激频率，刺激强度，线圈的类型 (圆形和 8 字形线圈) 和刺激的部位等。本研究中 rTMS 刺激部位选择初级运动皮质区（primary motor cortex，M1）。运动皮质高频 rTMS 治疗对神经病理性疼痛有明显的镇痛作用 [14]，rTMS 治疗时通过电磁感应在大脑中产生电流，这种次级电流在不会使病人感到疼痛的同时 , 能够有效刺激大脑的运动皮质 [15]。其中“8 字形”线圈最大电流值位于 2 个线圈的交叉点上，能够最大程度确保皮质刺激的精度，在临床中的应用也最为广泛 [16]。rTMS 有 3 种形式：低频 (1Hz)、高频 (5–20Hz) 和极高频 (50Hz) [17]。本研究中 rTMS 刺激强度选择高频（20Hz）, 低频经颅磁刺激会降低神经组织的兴奋性，而高频经颅磁刺激会增加神经组织的兴奋性 [17]，高频 rTMS 通过影响皮层网络中抑制性和兴奋性相互作用之间的平衡来影响远端脑区，诱导这些区域去参与疼痛的处理和调节。临床研究结果表明高频 rTMS（10 或 20 Hz）较低频 rTMS 镇痛效果更好 [18]。

目前的偏头痛治疗方案并不能满足临床需要且常伴有各种不良反应。本研究结果表明 rTMS 治疗偏头痛安全有效，

可作为偏头痛治疗的辅助手段，并有望取代或部分取代镇痛药物的使用，成为安全、有效的规范化的偏头痛治疗方案。

参考文献：

[1] 中华医学会神经病学分会 , 中华医学会神经病学分会头痛协作组 . 中国偏头痛诊断与治疗指南（中华医学会神经病学分会第一版）. 中华神经科杂志 ,2023,56(6):591-613

[2] 陈月秋 , 石静萍 . 经颅磁刺激在偏头痛的预防及治疗方面的应用 . 中国疼痛医学杂志 .2018,24(6):451-455

[3]Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949. 2018; 38: 1-211.

[4]Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J Headache Pain. 2019 Dec 23;20(1):117. doi: 10.1186/s10194-019-1066-0. PMID: 31870279; PMCID: PMC6929435.

[5]Kissoon NR, Cutrer FM. Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine[J]. Headache, 2017,57:1179-1194.

[6]Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature[J].Physiol Rev, 2015, 95:953-993.

[7] 杨梦丽 唐闻晶 于生元 . 皮层扩布性抑制与偏头痛的相关研究进展 . 中国疼痛医学杂志 , 2019, 25 (8):614-623

[8]Levy D，Labastida-Ramirez A，MaassenVanDenBrink A. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache[J]. Cephalalgia，2019，39（13）:1606-1622.

[9]Barr MS, Farzan F, Davis KD, et al . Measuring GABA-Aergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 2013,8(3):5

[10]Andreou AP，Holland PR，Akerman S，et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine[J]. Brain，2016，139(7):2002-2014.

[11] 郭雨 , 李安然 , 姚刚 . 经颅磁刺激治疗慢性头痛的研究进展 . 中风与神经疾病杂志 , 2020, 37(6): 565-567

[12]Misra UK，Kalita J，Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized，placebo-controlled study. J Neurol，2013，260(11):2793-2801.

[13]Kumar S，Singh S，Kumar N，et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of migraine comorbid with depression: A retrospective open study[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci，2018，16(1):62-66.

[14]Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al . Neuromodulation for chronic pain[J]. Lancet, 2021, 397 (10289):2111-2124.

[15] 马奕然 , 庞森一 , 王怡然等 . 运动皮质刺激治疗神经病理性疼痛研究进展 . 中国疼痛医学杂志 , 2023, 29(5):324-331

[16]Lefaucheur J, Nguyen J. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain[J]. Neurophysiol Clin, 2019, 49(4):301-307.

[17]Stilling JM，Monchi O，Amoozegar F，et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache:A systematic review[J]. Headache，2019，59(3):339-357.

[18]Zhong J, Lan W, Feng Y, Yu L, Xiao R, Shen Y, Zou Z, Hou X. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis. Front Neurol. 2022 Nov 24;13:1050090. doi: 10.3389/fneur.2022.1050090. PMID: 36504667; PMCID: PMC9730425.

作者简介：

张明之 (1980—)，男，本科，深圳大学附属第三医院，深圳市罗湖区人民医院，神经内科。

基金项目：罗湖区软科学研究计划，项目编号：LX20210703，LX20210705。

磁引导纳米颗粒在结直肠癌中增强积累的研究

卢国芝　刘坤　曹俪馨　常宗钰
西安医学院　陕西西安　710021

摘　要：目的：探究磁引导纳米颗粒在结直肠癌中的积累效果。方法：首先构建原位结直肠癌 BALB/c 小鼠模型，之后将负载 IR-780 的铁基纳米颗粒通过尾静脉注射至模型小鼠体内，最后评估其分别在非磁引导和磁引导条件下的体内分布情况及靶向递送效果。结果：在普通情况下，铁基纳米颗粒可有效积累在肿瘤部位，但是时间较慢，需 24 小时才能达到峰值。在磁引导下，铁基纳米颗粒在肿瘤部位的积累效果大大增强，在 6 小时即可在结直肠肿瘤病灶高度积累，远优于在自行积累的效果。结论：在体外磁场引导的条件下，铁基纳米颗粒可以缩短药物靶向递送至肿瘤部位的时间，提高药物在肿瘤部位的积累效果。此研究为结直肠癌治疗新方法的开发提供一定实验依据。

关键词：结直肠癌；铁基纳米颗粒；磁引导

1.　前言

结直肠癌是临床上最常见的消化道恶性肿瘤之一，且其在全球范围内的癌症相关死亡中位居第三，病死率较高[1]。治疗结直肠癌的现有方法预后不能令人满意[2]。在结直肠癌的靶向治疗中，由于肿瘤血管结构不规则且通透性差，靶向药物难以在结直肠肿瘤区域有效积累，且无法达到有效治疗浓度，继而影响药物对肿瘤细胞的治疗效果[3]。而纳米药物载体技术可以有效解决这一问题，目前已有多种类型的纳米载体被相继报道，如脂质体、聚合物纳米颗粒或金属基质纳米颗粒等[4]。其中，铁基纳米颗粒是具有磁性特性的纳米尺度颗粒，这种磁场引导的特性使得磁性纳米颗粒能够将药物高效聚集在肿瘤病灶区域，从而提高药物的局部浓度并增强治疗效果[5]。本研究通过构建一种负载近红外荧光分子的铁基纳米颗粒，利用原位结直肠癌小鼠模型来评估铁基纳米颗粒在结直肠肿瘤病灶中的递送效果。

2. 材料与方法

2.1. 材料

IR-780 购自上海麦克林有限公司。RPMI-1640 培养基、胰蛋白酶购自 Cytiva hyclone PLC。铁基纳米颗粒由本实验室制备。所有其他试剂均购自国药控股有限公司。CT-26-luc（携带荧光素酶报告基因的小鼠结肠癌细胞系）购自武汉华尔纳生物科技有限公司。BALB/c 小鼠购自北京 HFKBio 有限公司。

2.2. 方法

复苏 CT-26-luc 细胞，用 RPMI-1640 完全培养基于 37°　C、5% CO_2 环境中进行培养。细胞生长至 80%-90% 密度时，用胰蛋白酶消化细胞，扩大培养，使细胞具有良好的状态，进一步用于后期构建肿瘤模型

构建皮下结直肠癌 BALB/c 小鼠模型，将 BALB/c 小鼠放入 SPF 环境至少一周。实验开始前，对小鼠需注射部位进行脱毛备皮、消毒，制作浓度为 1 × 107 cells/mL 的 CT-26-luc 细胞悬液。使用 1 mL 无菌注射器，将 100 μL 细胞悬液注入小鼠已备皮消毒的部位。注射后，将小鼠放回笼中。定期检查，待皮下肿瘤达到 300 mm3 的体积，用于下一步结直肠癌原位的构建。

构建原位结直肠癌 BALB/c 小鼠模型，在无菌操作下，取构建成功的皮下结直肠癌小鼠的瘤块，将新鲜瘤块切分为 1 mm^3, BALB/c 小鼠麻醉后对下腹部进行备皮消毒，沿中线切开，翻出结肠。使用 8-0 外科缝合线将 1 mm^3 大小的肿瘤碎片缝入肠壁。然后小心将肠放回腹腔，分别缝合腹膜和外皮。最后局部消毒与镇痛处理。持续观察 6-8 天后，将配置好的荧光素溶液腹腔注射注入小鼠体内，待 8 min 后，用小动物成像仪 (Visque，in vivo Smart-LF，韩国) 进行成像，若结直肠部位生物发光信号较强，则原位结直肠癌小鼠模型建模成功。

铁基纳米颗粒肿瘤积累测试，随机取两组已成功构建的原位结直肠癌小鼠，分别尾静脉注射负载 IR-780 的铁基纳米颗粒和相同剂量的 IR-780，通过小动物成像系统分别在 1、6、12、24、48、72、96 小时对小鼠成像。在 780 nm

和 820 nm 的激发发射下，观察荧光信号在小鼠体内的分布。

铁基纳米颗粒肿瘤磁引导积累测试，随机取两组已成模的结直肠癌小鼠，均通过尾静脉注射相同剂量的铁基纳米颗粒，用永磁铁对结直肠肿瘤区域进行磁引导，另外一组不做任何处理。使用小动物成像系统分别在 1、3、6 小时观察小鼠体内荧光信号的分布。

3. 结果

3.1. 铁基纳米颗粒肿瘤非磁引导测试结果

取原位结直肠癌 BALB/c 小鼠，分别尾静脉铁基纳米颗粒和相同剂量 IR-780。从图 1 可以看出，在 1 小时内，两只小鼠在肝脏区域均有信号，表明铁基纳米颗粒首先积累在肝脏。在 6 小时与 12 小时，可以在肿瘤区域观察到荧光信号。随后的时间段内，铁基纳米颗粒组的荧光信号开始在肿瘤区域逐渐积累，并迅速上升，直至 24 小时达到最高峰。之后，肿瘤区域荧光信号开始逐渐减弱，信号持续时间超过 96 小时，而 IR-780 虽在肿瘤区域也有积累 [6]，但在 48 小时后已经很难观察到荧光信号。相较之下，铁基纳米颗粒组的信号明显较强，充分证明铁基纳米颗粒能够更有效地靶向递送至肿瘤区域。

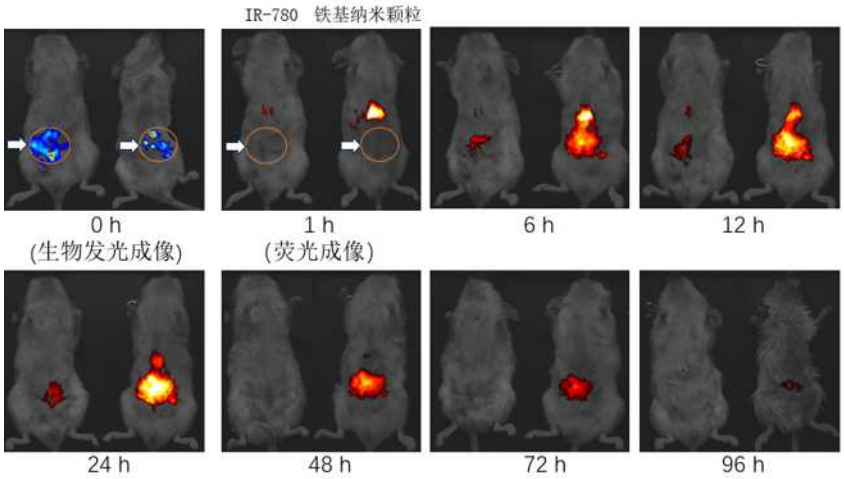


图 1 铁基纳米粒在正常情况下的体内实时分布和肿瘤递送效果。0 h 是结肠肿瘤生物发光信号，用于标识肿瘤位置。1~96 h 是观察铁基纳米颗粒在体内的分布情况。左侧鼠为 IR-780 组，右侧鼠为铁基纳米颗粒组。肿瘤区域被白色箭头所指的黄色曲线标记。

3.2. 铁基纳米颗粒肿瘤磁引导测试结果

取原位结直肠癌 BALB/c 小鼠，分为两组。分别尾静脉注射相同剂量的铁基纳米颗粒。对其中一组小鼠的结直肠肿瘤区域用永久磁铁进行磁性引导。根据图 2 的可以看出，随着时间的推移，在同等观察条件下受磁引导的小鼠肿瘤区域信号快速增强，且明显高于未使用磁引导的小鼠的肿瘤区域。这一结果显示，在仅 6 小时内，铁基纳米颗粒能够在小鼠的结直肠肿瘤部位有效积累，相较于没有磁引导的情况，显著缩短了靶向肿瘤病灶的时间。这表明铁基纳米颗粒在磁场的引导下显示出了高效的肿瘤靶向能力，为纳米药物的靶向治疗提供了有效的解决方案。

4. 讨论

由于结直肠癌的治疗分子往往难以有效递送到肿瘤病灶，因此靶向治疗效果通常不佳。提高药物的有效递送至肿瘤部位是改善治疗效果的关键。磁性纳米颗粒作为纳米药物载体系统中的一部分，能够在本身具备靶向递送的基础上，通过体外磁场的引导进一步提升药物的递送效率。本研究通过构建一种负载 IR-780 的铁基纳米颗粒，利用原位结直肠癌小鼠模型来评估铁基纳米颗粒在结直肠肿瘤病灶中的递送效果。研究结果表明，铁基纳米颗粒能在结直肠肿瘤病灶中有效累积，最高峰是 24 小时，显著高于游离染料组。而在施加体外磁场的情况下，铁基纳米颗粒能够在短短 6 小时内显著积累于结直肠肿瘤病灶，远高于非磁引组纳米颗粒的积累。这一发现表明，通过使用磁体引导，铁基纳米颗粒可以更迅速地积聚在结直肠肿瘤部位，显著提高药物的局部浓度和治疗效果。

综上所述，通过磁性纳米颗粒的体外磁场引导，显著提高了结直肠癌治疗分子的递送效率。临床上，这意味着能够更快、更有效地将药物集中到肿瘤部位，可能提升治疗效果并减少副作用。通过这种磁性引导的策略，可以显著改善

靶向药物递送的效率，为结直肠癌的治疗提供了实验依据。

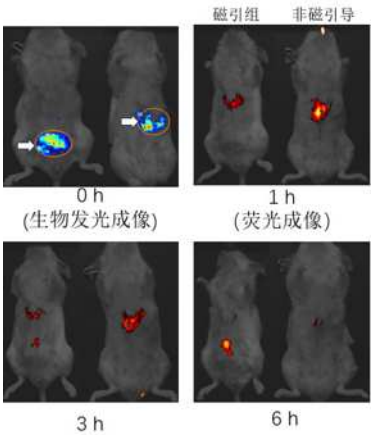


图 2 铁基纳米颗粒靶向磁引导递送结果。0 h 是生物发光信号，用于标识肿瘤位置。1~6 h 是铁基纳米颗粒在磁引导与非磁引导条件下的体内分布。左侧鼠为磁引导组，右侧鼠为非磁引导组。肿瘤区域被黄色曲线标记。

参考文献：

[1] A. S. R. B. S. Rai, N. R. A. T. P. T. Chawla, and K. S. P. M. G. Singh, "Colorectal cancer: A comprehensive review on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment," Journal of Gastrointestinal Oncology, vol. 14, no. 4, pp. 1021–1038, Aug. 2023.

[2] 赵磊 , 李明 , "结直肠癌治疗现状与挑战" , 《中国肿瘤临床》, vol. 48, no. 3, pp. 123–130, 2022.

[3] M. T. K. Wong, D. L. Chan, and K. J. h. Chen, "Challenges in targeted drug delivery to colorectal cancer: Overcoming barriers to effective drug accumulation and penetration," Biomaterials Science, vol. 8, no. 4, pp. 1152–1167, Apr. 2021.

[4] 王佳 , 李云 , "纳米药物载体技术在结直肠癌治疗中的应用与进展" , 《中国药物化学》, vol. 31, no. 4, pp. 312–321, 2023.

[5] T. M. Li, Y. Zhang, and J. R. huang, "Magnetic nanoparticles for targeted drug delivery: Recent advances and future directions," Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 176, pp. 113–130, Sep. 2021.

[6] Y. Zhao, L. Yang, Y. Zhang, L. Zhang, and h. Liu, "IR–780 dye: A potential photothermal and photodynamic agent for cancer imaging and therapy," Journal of Nanobiotechnology, vol. 18, no. 1, p. 158, Jul. 2020.

大学生创新训练计划项目（编号：121524055）

西安医学院 2023 年大学生开放科研实验项目（编号：2023DXS09）

早期清除血性脑脊液在重型脑外伤治疗中的应用效果

李建飞

湖北省襄阳市老河口市第一医院 湖北襄阳 441800

摘　要：目的：分析早期清除血性脑脊液的治疗效果。方法：选取 2022 年 1 月 –2023 年 6 月 100 例重型脑外伤患者，随机分组。对照组采取常规治疗措施，观察组加入早期清除血性脑脊液。比较两组各指标差异。结果：观察组各指标优于对照组，差异有意义（P ＜ 0.05）。结论：血性脑脊液对患者的预后有一定的影响，早期清除可以改善患者的预后情况，促使患者早期康复，可推广使用。

关键词：血性脑脊液；重型脑外伤；治疗效果

脑外伤通常是由于外界直接或间接应力作用于头部引起的损伤，可累及头皮、颅骨、脑组织等颅腔内容物 [1]。随着现代社会环境的快速变化，各种类型的意外损伤不断增多，脑外伤的发生率也逐年增长。重型脑外伤通常伴随多种损伤，包括颅骨骨折、颅内出血等，具有较高的残疾率、死亡率，是我国居民残疾、死亡的常见原因之一 [2]。目前临床对于该病主要是采取手术治疗，其中去骨瓣减压术可以预防术后脑水肿，减轻颅脑损伤，改善患者的预后情况 [3]。但是随着临床研究的深入，发现部分患者术后由于血液破入蛛网膜下腔，引起头痛、呕吐、脑膜刺激征，整体预后较差。血性脑脊液主要表现为脑脊液中红细胞、蛋白数量增多，从而刺激脑膜，诱发一系列临床症状 [4]。因此需要采取积极的干预措施，改善患者的预后情况。早期清除血性脑脊液有助于改善这一问题，减轻患者术后应激反应，减少术后并发症发生，促使患者早期康复。文章研究如下。

1. 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 1 月 –2023 年 6 月 100 例重型脑外伤患者，随机分组。观察组：男 30 例，女 20 例；年龄为 18~72 岁，平均为（43.6 ± 6.5）岁。对照组：男 28 例，女 22 例；年龄为 19~74 岁，平均为（42.5 ± 6.7）岁。入选标准：医院收治重型脑外伤患者。排除标准：合并精神疾病的患者。

1.2 方法

对照组采取常规治疗措施，包括氧疗、输血输液、去骨瓣减压术、镇静镇痛、脱水剂、神经营养治疗、抗生素治疗等。

观察组加入早期清除血性脑脊液，具体措施为：血肿清除术后 48h 进行腰椎穿刺放置腰大池引流，脑脊液流出后，连接引流管，每天脑脊液引流量为 100~250mL，待脑脊液转清后，进行脑脊液检查，脑脊液红细胞计数＜ 100 × 106/L 且脑脊液蛋白含量＜ 0.8g/L 时，即可拔除引流管。

1.3 观察指标

比较两组术后预后指标、NIHSS 评分、GCS 评分、肾上腺素、去甲肾上腺素的差异。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计学软件进行统计学分析，P ＜ 0.05 时为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组预后指标差异

预后指标相比，观察组更好，差异有意义（P ＜ 0.05）

表 1 两组预后指标差异

组别	ICU 住院时间（d）	机械通气时间（d）	总住院时间（d）	并发症发生率（n，%）
观察组（n=50）	8.6 ± 2.2	4.2 ± 1.3	20.6 ± 3.6	3（6.0）
对照组（n=50）	10.5 ± 3.6	6.4 ± 2.0	24.6 ± 4.8	8（16.0）
X2 值	5.235	5.368	5.285	5.185
P 值	0.042	0.043	0.042	0.041

2.2 两组各评分差异

NIHSS 评分、GCS 评分变化幅度相比，观察组更高，差异有意义（P ＜ 0.05），见表 2。

表 2 两组各评分差异

组别	NIHSS 评分		GCS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=50）	23.5 ± 5.5	10.3 ± 2.3	4.3 ± 1.0	8.6 ± 2.4
对照组（n=50）	23.4 ± 5.6	13.5 ± 3.2	4.4 ± 1.1	6.5 ± 1.7
t 值	1.325	5.432	1.226	5.385
P 值	0.123	0.044	0.113	0.043

2.3 两组各指标差异

肾上腺素、去甲肾上腺素变化幅度相比，观察组更高，差异有意义（P ＜ 0.05），见表 3。

表 3 两组各指标差异

组别	肾上腺素（ng/L）		去甲肾上腺素（ng/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=50）	80.0 ± 15.1	46.5 ± 8.4	180.3 ± 31.6	143.5 ± 15.8
对照组（n=50）	80.9 ± 15.0	60.4 ± 10.8	180.8 ± 30.8	165.8 ± 20.9
t 值	1.285	5.465	1.185	5.370
P 值	0.119	0.044	0.109	0.043

3. 讨论

脑外伤在临床损伤中的发生率仅次于四肢骨折，在全身损伤中的所占比重为 9~21%，且男性发生率较高。脑外伤发生原因复杂，通常是由于直接或间接暴力作用引起，多发生于交通事故、房屋倒塌、高处坠落、爆炸伤等 [5]。脑外伤可引起意识障碍、头痛、恶心呕吐、抽搐等症状，重症脑外伤患者的病情复杂，残疾率、死亡率较高，需要采取积极的干预措施，改善患者的预后情况。

目前临床对于脑外伤患者的治疗原则为及时控制脑损害，减少并发症发生，维持生理平衡，预防感染发生，改善患者的预后情况。维持气道通畅，有助于改善患者的血氧状况，尤其是昏迷、呕吐患者，必要时可以给予气管插管或气管切开干预，避免脑损伤后缺氧，加重神经功能缺失。同时对于失血性休克患者，需要及时给予输血输液干预，尽快纠正休克症状，避免低血流量加重颅脑损伤 [6]。对于脑外伤引起剧烈疼痛，可以适当使用镇静镇痛药物干预。还可以使用脑保护药物，改善脑组织缺血缺氧状况，促使患者早期康复。手术治疗是脑外伤患者最常用的治疗方法，可以清除颅内血肿、坏死的脑组织，去骨瓣减压术降低颅内压，改善脑血灌注状况。

但是从实际应用情况来看，常规治疗方案虽然可以降低患者的死亡率，但是存活患者的整体预后较差，尤其是神经功能缺失程度严重，影响患者的生活质量 [7]。目前临床研究发现，脑外伤术后血性脑脊液中存在活化血小板，可释放血清素、血栓素 A、二磷酸腺苷等因子，导致脑水肿的发生；同时其中存在凝血酶、内源性铁蛋白等成分，可刺激室管膜，影响患者的术后预后情况 [8]。因此及时清除血性脑脊液，对于改善患者的预后情况有着积极影响。本次研究观察组患者在术后 48h 进行腰椎穿刺，引流血性脑脊液，通过研究发现，该方法可以有效改善患者的术后预后情况，促使患者早期康复。

临床研究指出，脑外伤发生后，会引起躯体严重的应激反应，不但会导致脑血管痉挛，导致脑灌注量减少，也可诱发应激性溃疡，导致消化道出血，对患者的预后造成较大的影响 [9]。因此需要减轻患者的应激反应。去甲肾上腺素、肾上腺素是目前临床用于评估应激反应的常用指标，本次研究中，观察组各指标变化幅度更高，由此可见早期清除血性脑脊液，可以减轻患者的应激反应。

通过腰椎穿刺进行血性脑脊液引流，可以根据颅内压变化，调节引流量，不但可以预防术后颅内压升高、改善脑水肿症状，还可以减少脱水剂的使用量，在一定程度上可以减轻患者的肝肾负担，降低药物相关不良反应发生；还可以有效提升脑组织灌注量，预防脑血管痉挛发生，有助于促进患者早期康复 [10]。本次研究中：观察组各指标优于对照组，由此可见早期清除血性脑脊液具有较好的应用效果。但是在实际应用中，需要注意腰椎穿刺时严格掌握适应症和禁忌症，遵循无菌操作原则，可使用超声技术引导穿刺操作，减少不必要的损伤，并且术后还需要严格控制引流量，避免引流速度过快引起颅内压下降速度过快引起的不良反应；同时要避免长时间置管，预防导管相关感染的发生。

综上所述，血性脑脊液对患者的预后有一定的影响，早期清除可以改善患者的预后情况，促使患者早期康复，可推广使用。

参考文献：

[1] 齐心 , 李震 , 陈鹏 , 等 . 早期清除血性脑脊液对重型脑外伤的疗效观察 [J]. 神经损伤与功能重建 ,2021,16(5):295–297.

[2] 王伟 . 早期引流血性脑脊液对重型脑外伤手术患者预后的影响 [J]. 浙江创伤外科 ,2023,28(7):1259–1261.

[3] SARMIENTO, KELLY, GIOIA, GERARD A.,

KIRKWOOD, MICHAEL W., et al. A commentary for neuropsychologists on CDC’s guideline on the diagnosis and management of mild traumatic brain injury among children[J]. The Clinical neuropsychologist,2020,34(2):259–277.

[4] SARMIENTO, KELLY, WALTZMAN, DANA, LUMBA–BROWN, ANGELA, et al. CDC Guideline on Mild Traumatic Brain Injury in Children: Important Practice Takeaways for Sports Medicine Providers[J]. Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine,2020,30(6):612–615.

[5] 韩桂保 , 徐杰 . 早期清除血性脑脊液在重型脑外伤治疗中的应用效果 [J]. 系统医学 ,2021,6(23):109–112.

[6] 余斌 , 饶宗霖 , 娄文水 , 等 . 血性脑脊液引流在重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的应用效果 [J]. 中国当代医药 ,2022,29(31):11–15.

[7] FUJIWARA, GAKU, OKADA, YOHEI, SAKAKIBARA, TAKEHIKO, et al. The Association Between D–dimer Levels and Long–Term Neurological Outcomes of Patients with Traumatic Brain Injury: An Analysis of a Nationwide Observational Neurotrauma Database in Japan[J]. Neurocritical care,2022,36(2):483–491.

[8] RAJI, CYRUS A., WANG, MAXWELL B., NHUNHU NGUYEN, et al. Connectome mapping with edge density imaging differentiates pediatric mild traumatic brain injury from typically developing controls: proof of concept[J]. Pediatric radiology,2020,50(11):1594–1601.

[9] 於永 , 陈节 , 江永 , 等 . 颅内术后血性脑脊液颅内压与乳酸水平对颅内感染的诊断价值 [J]. 热带医学杂志 ,2023,23(2):244–247.

[10] 李春浩 . 血性脑脊液外引流对外伤性蛛网膜下腔出血的治疗效果分析 [J]. 吉林医学 ,2020,41(12):2853–2854.

利奈唑胺非敏感肠球菌的临床特征及耐药机制分析

杨燕文　吴梦莹 *

宁夏医科大学总医院，宁夏 银川 75000

摘　要：目的：对利奈唑胺非敏感肠球菌（Linezolid-nonsusceptible Enterococcus，LNSE）的检出率、分布特征等要素进行了解，并对其分子分型、主要的药物耐受机制展开具体分析，在理论层面帮助 LNSE 的医院感染精准防控工作获得依据。方法：选取 2012 年月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间临床分离的 40 株 LNSE 作为研究对象，以微量肉汤稀释法明确检测于相关仪器的 LNSE，结合 WHONET 5.0 软件对 LNSE 的检出率进行统计分析，并以 2022 年 CLSI 判断标准作为基准，识别并判断检测得出的 LNSE。23S rRNA 、cfr 、optrA 及 L3、L4 核糖体位点利奈唑胺耐药基因采用 PCR 法进行检测，扩增的 PCR 产物的验证使用基因测序方法；采用多位点序列分型（Multiple locus sequence typing ,MLST）分析 LNSE 菌株的同源性。结果：从 2012 年 1 月 1 日到 2022 年 12 月 31 日共分离鉴定肠球菌 6924 株，检测出 LNSE 菌株 40 株（粪肠球菌 26 株，屎肠球菌 14 株），检出率为 0.58%（40/6924）。23 株 LNSE 菌株检测到耐药基因，17 株 optrA 基因，14 株发生 23SrRNA 基因突变。有 8 株同时携带 optrA 基因和 23SrRNA 基因。编码 L3 核糖体蛋白 rplC 基因和编码 L4 核糖体蛋白 rplD 基因以及 cfr 基因未发生突变，未发现任何耐药基因的 LNSE 有 12 株；40 株 LNSE 菌株检测到 20 个不同的 ST 型，其中主要型别是 ST16，占 12.5%（5/40）。结论：LNSE 菌株检出以粪肠球菌为主，LRE 菌株的主要耐药机制是携带 optrA 基因，其次是 23SrRNA 发生基因突变，并检测到新的耐药基因表型（optrA +/23SrRNA+）。

关键词：利奈唑胺非敏感肠球菌；PCR、MLST、ST16、optrA

作为人体及其他动物肠道内生存的正常菌群，肠球菌亦是引起医院感染的致病菌常见类型之一，会导致患者出现各种不同类型的疾病，如尿路感染等[1]。耐多药菌株正随着菌群自身耐药性的加强和当前滥用抗生素现象的普遍存在而呈现增多的形势。第一个被应用于临床的恶唑烷酮类抗菌药是利奈唑胺，药物作用机制在于对细菌蛋白质的合成过程进行抑制[2]，在耐药革兰阳性菌感染治疗进程中，临床医学领域将其视作最后一道防线。对于利奈唑胺，目前的肠球菌已呈现出越来越强的耐药性，这一问题急需通过科学有效的手段进行应对和处理；该菌群的耐药机制关键因素涉及 23SrRNA 基因的突变、有关移动遗传元件（MGE）的获得性耐药基因如 cfr、cfr（B）、optrA、poxtA 等[3]。恶唑烷酮耐药基因已在多种细菌中发现，位于不同的移动遗传元件（MGEs）上，包括质粒、转座子、感染性载体元件（ICEs）、噬菌体和基因组岛。这些 MGEs，以及由插入序列（IS）介导的、携带恶唑烷酮耐药基因的转座单元（TUs），不仅可以整合到上述 MGEs 中，在 cfr、optrA 和 poxtA 基因的传播中起着重要作用，不仅跨越菌株、物种、属的界限，甚至跨越家族和族的界限。此外，这些 MGEs 通常携带额外的耐药基因，支持恶唑烷酮耐药基因的共选择和持续存在[4]。目前，已鉴定出几种耐药性或降低对恶唑烷酮敏感性的机制，可以总结如下：(i) 23S rRNA 和/或 L3 和/或 L4 核糖体蛋白的突变；(ii) rlmN 基因活性的丧失；(iii) 主动外排；(iv) 包括 Cfr 和 Cfr 样甲基转移酶以及 ABC-F 蛋白 OptrA、PoxtA 和 PoxtA2 的转移性机制[5]。

细菌耐药性的获取与提升速度均受耐药基因存在、传播等环节的影响，二者之间的变化成正比。耐药基因越多、传播越快，肠球菌耐药性也会随之呈现快速且明显的提升，肠球菌相关感染性疾病的治疗难度将会因此加剧。除了有助于不同菌群之间克隆关系研究，细菌分型方法的应用也有助于病原菌与感染源之间相互关系的明确、病原菌流行与交叉感染的控制等发挥推动作用。本文研究选取我院在 2012 年月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间临床分离的 40 株 LNSE 作为研究对象，旨在探讨其检出率与耐药性。结合多位点序列分型（MLST），测定并分析耐药菌株与 LNSE 菌株之间的相关指标信息，涵盖耐药菌株的同源性对 LNSE 菌株间的亲

缘关系、LNSE 菌株间的克隆相关性。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

1.1.1 临床菌株

收集宁夏医科大学总医院 2012 年 1 月 1 日到 2022 年 12 月 31 日临床分离的利奈唑胺非敏感肠球菌（LNSE）和利奈唑胺敏感肠球菌（Linezolid-susceptible Enterococcus,LSE），均为非重复分离菌株。

1.1.2 质控菌株

标准菌株为粪肠球菌 ATCC29212，来源于实验室购买保存。

1.2 主要试剂和仪器

鉴定仪器为 Vitek 2 Compact；试剂有 GP 鉴定卡、GP67 药敏卡（法国生物梅里埃公司）；2×HieffTM PCR Master Mix（南京诺维赞）；PCR 引物由上海生工合成；分子量 DL2000marker（南京诺维赞）；Genered 核酸染料（美国 Biotium 公司）；50×TAE 缓冲液（博奥拓达）；MALDI-TOF 细菌质谱鉴定仪（法国生物梅里埃公司）；PowerPac 水平电泳仪（美国 Bio-Rad 公司）；Gel Doc XK 凝胶成像系统（美国 Bio-Rad 公司）。

1.3 药敏试验

以常规细菌培养法在 2012 年 1 月至 2022 年 12 月期间培养临床微生物标本的细菌，并以 Vitek 2 Compact 全自动细菌及药敏仪、MALDI-TOF 细菌质谱鉴定仪鉴定其中存在的肠球菌属。以革兰阳性药敏卡开展该菌群的常规药敏试验、测定该菌群对利奈唑胺的最低抑菌浓度（MIC）；结合 CLSI M100 推荐的药敏方法 – 微量肉汤稀释法进行应用，明确检测于上述仪器检的 LNSE 菌株。

1.4 细菌 DNA 的提取

将纯培养菌落进行挑取、放入 0.5mL 离心管，放置在 100 ℃温度条件下进行 10min 的水浴处理，再做 30s 的 13000 × g 离心处理。处理之后，离心管内的上层清液就是基因检测模板液，将其妥善保存于 -20℃环境内，为后续环节做好准备。

1.5 PCR 扩增及测序

以 PCR 法对 23SrRNA 第 5 功能区基因、cfr 基因、optrA 基因以及 L3、L4 核糖体位点进行扩增处理，以相关文献 [6-7] 所述作为依据和标准，进行引物的合成操作。反应体系为 25μL，其中的构成包含 12.5μL 的 2×HieffTM PCR Master Mix，2μLDNA 模板，上、下游引物（10μmol/L）各 1μL， 8.5μL 的 ddH2O。用 PCR 法进行处理时，设定的温度条件与时常分别为 94 ℃下持续 5min，94 ℃下持续 30 s，58℃下持续 45 s，72 ℃下持续 45 s，共计 30 个循环；72℃下持续 7min。经过琼脂糖凝胶电泳进行扩增处理的 PCR 产物将被送至上海生工公司以作双向测序，测序的结果将在 GenBank 进行查询。

1.6 LNSE 的同源性分析

LNSE 菌株的同源性分析方法应用的是多位点序列分型（Multiple locus sequence typing,MLST），以 MLST 网站（https://pubmlst.org/efaecalis/）作为 7 个内源性管家基因序列的参考，PCR 反应体系与上述一致。PCR 扩增产物将被送至上海生工公司以作双向测序。最小生成树的构建将以 BioNumerics 软件进行。

2 结果

2.1 肠球菌属菌种构成比

从 2012 年 1 月 1 日到 2022 年 12 月 31 日我院共检出 6924 株肠球菌，其中屎肠球菌 4162 株，占 60.1%；粪肠球菌 1826 株，占 26.37%；鹑鸡肠球菌 275 株，占 3.97%；铅黄肠球菌 258 株，占 3.73%；鸟肠球菌 152 株，占 2.2%；棉子糖肠球菌 104 株，占 1.5%；海氏肠球菌 89 株，占 1.29%；其他肠球菌 58 株，占 0.84%。

2.2 LNSE 菌株的药敏分析

从 2012 年 1 月 1 日到 2022 年 12 月 31 日共分离鉴定肠球菌 6924 株，其中对利奈唑胺敏感的肠球菌为 6884 株，检测到 40 株 LNSE 菌株（粪肠球菌 26 株，屎肠球菌 14 株），检出率为 0.58%（40/6924），其中 LIE 共 28 株，检出率为 0.4%（28/6924）;LRE 共 12 株，检出率为 0.17 %（12/6924），粪肠球菌对利奈唑胺总的耐药率为 0.4%(8/1826)，屎肠球菌对利奈唑胺总的耐药为 0.1%(4/4162)。分离出 12 株 LRE 菌株，MIC 值为 8-32μg/ml。LNSE 菌株表现为出多重耐药表型，对环丙沙星、左氧氟沙星、高浓度庆大霉素、红霉素、四环素的耐药率均＞ 40%，对替考拉宁的耐药率为 0，对万古霉素的耐药率 <4%。

2.3 LNSE 菌株的科室和标本类型分布

LNSE 菌株科室分布中肝胆外科占 25%（10/40），急诊科占 17.5%（7/40），重症监护室占 10%（4/40），其他分

别为泌尿外科、胃肠外科、小儿外科、心内科，妇科等，标本类型中尿液占 35%（14/40），胆汁占 20%（8/40），分泌物占 17.5%（7/40），血液占 7.5%（3/40），引流液占 7.5%（3/40），其他占 12.5%（5/40）。

2.4 LNSE 菌株的耐药基因检测结果

选取了 23SrRNA、cfr、L3、L4、optrA 跟利奈唑胺耐药相关的基因做检测，发现有 23 株菌株产生耐药基因，可分为单耐药基因和双耐药基因两类。单耐药基因： 17 株为 optrA 基因，14 株为 23SrRNA 基因突变。双耐药基因：同时携带 optrA 基因和 23S rRNA 基因有 8 株。编码 L3 核糖体蛋白 rplC 基因和编码 L4 核糖体蛋白 rplD 基因以及 cfr 基因未发生突变，未发现任何耐药基因的 LNSE 有 12 株。电泳分析图谱见图 1a、1b 和图 2a、2b。

2.5 LNSE 菌株的 MLST 分析

将 40 株 LNSE 中 26 株粪肠球菌的七个管家基因（gdh、gyd、pastS、gki、aroE、xpt、yqiL）和 14 株屎肠球菌的七个管家基因（adk、atpA、ddl、gdh、gyd、purK、pstS）上传 MLST 官网进行比对，共有 20 个 ST 型，其中粪肠球菌中发现 ST16 型为 5 株，ST25 型为 3 株，ST506 型为 2 株，其他分别为 ST969、ST954、ST300、ST330、ST480、ST179、ST714、ST191、ST217、ST241、ST436、ST65、ST256、ST475、ST1184。屎肠球菌中只发现 2 株 ST78 和 1 株 ST17。粪肠球菌 A6 株和屎肠球菌 B1、B2、B3、B7、B10、B12、B13 和 B14 株在网站上未被找到，这可能表明新的 ST 类型，需要进一步的验证和确认，必须提交给 pubMLST 平台以获得新序列类型的新等位基因。

3 讨论

医院感染的第一大菌种是葡萄球菌，当前肠球菌已成为仅次于该菌群的医院感染第二大革兰阳性菌，原因在于其细胞壁厚度高、多重耐药性表现显著且频繁。对于多重耐药革兰阳性菌引起的严重感染，临床以恶唑烷酮类抗生素 1——利奈唑胺作为最主要的治疗方式。多数肠球菌对该药物的敏感性依旧存在，但国内外针对其耐药菌株的研究报道并不少见。根据 CHINET 中国细菌耐药监测网公布的相关数据可知，在 2018 年，对于利奈唑胺的耐药率，粪肠球菌呈现 1.9%2 的水平; 2012 年至 2021 年期间我院测定得出 0.4% 的耐药率，经由 40 株 LNSE 菌株的临床分离操作，属于 LRE 的株数为 12（MIC 值为 8–32 μ g/ml），属于 LIE 的株数为 28。根据文献资料提出的建议，MIC 值在 8mg/L 至 16 mg/L 区间内应属于低水平耐药，MIC 在 64 mg/L 以上则属于高水平耐药 3。其中低水平耐药有发展成高水平耐药的可能性，进而发展成“超级细菌”4。因而有必要对我院 LRE 菌株的分子分型、主要耐药机制展开针对性的研究分析。

就当前而言，对于利奈唑胺的耐药性，23SrRNA V 区的 G2576T 点突变是粪肠球菌最为常见的耐药机制 [12]。Wang 等于 2015 年第一次发现存在于我国人、动物源肠球菌内的 optrA 耐药基因；在 cfr 基因被报道之后，它是第 2 个被研究报道的可转移性 LZD 耐药基因。该耐药基因编码是 ABC–F 家族中包含的 ABC 转运蛋白类型之一，基于核糖体保护机制的运行，有效介导肠球菌对恶唑烷酮类（如利奈唑胺、泰地唑胺）以及酰胺醇类（如氯霉素、氟苯尼考）的耐药性，能够在不同的肠球菌之间实现快速、轻易的传播。由本文研究结果可知，呈现 optrA 基因阳性的株数为 17，占比为 42.5%，其中 LRE 为 7 株 ,LIE 为 10 株。23SrRNA 发生基因突变为 14 株，其中 8 株为 LRE,6 株为 LIE。同时携带 optrA 基因和 23SrRNA 基因有 8 株（EF03、EF05、EF14、EF20、EF21、EF22、EF24、EF25），其中 7 株为 LRE，1 株为 LIE，可见我院 LRE 菌株耐药性的机制主要在于 optrA 基因、23SrRNA 基因的同时携带。后续将需要持续深入地筛选这些可能利于利奈唑胺耐药性传播速度与发展速度的 optrA 基因危险因素。

细菌形成生物膜，被认为是能够强化其适应性耐药水平的过程。因而在研究肠球菌对利奈唑胺的敏感性时，不应将形成生物膜这一特点进行忽视或排除。在本文对 LNSE 对利奈唑胺形成耐药的研究中，生物膜有否参与这一过程，有待后续研究的分析与验证。因本研究选取的 LRE 样本量尚为少数，为深入探讨耐药传播机制，后续的实验探究将会有意识地增加样本量，以保障研究的有效性。

图 1a　40 株 LNSE 菌株 optrA 耐药基因电泳图谱分析

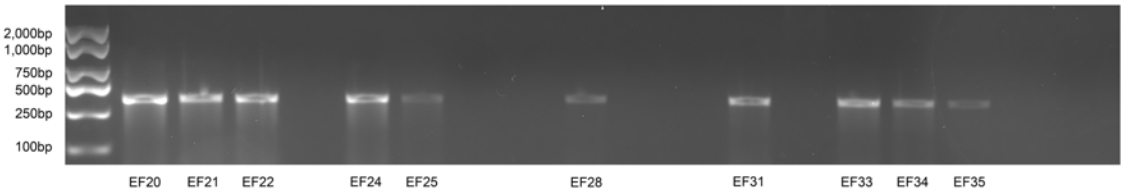


图 1a　40 株 LNSE 菌株 optrA 耐药基因电泳图谱分析

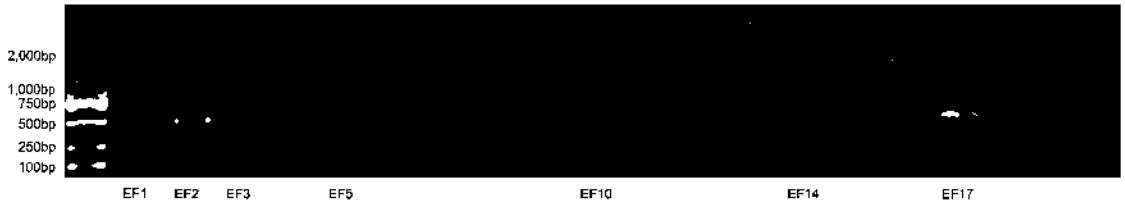


图 2a 40 株 LNSE 菌株 23SRNA 耐药基因电泳图谱分析

图 2b 40 株 LNSE 菌株 23SRNA 耐药基因电泳图谱分析

参考文献：

[1]BYAPPANAHALLI M N,NEVERS M B,KORAJKIC A,et al.Enterococci in the environment[J].Microbiol Mol Biol rev,2012,76(4) :685–706.

[2]LONG K S.WESTER B.Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the

[3]KURODA M,SEKIZUKA T,MATSUI H,et al.Complete Genome Sequence and Characterization of Linezolid–Resistant Enterococcus faecalis Clinical Isolate KUB3006 Carrying a cfr(B)–Transposon on Its Chromosome and optrA–Plasmid[J].Front Microbiol,2018,9:2576.

[4]Schwarz S, Zhang W, Du XD, Kr ü ger H, Feßler AT, Ma S, Zhu Y, Wu C, Shen J, Wang Y. Mobile Oxazolidinone Resistance Genes in Gram–Positive and Gram–Negative Bacteria. Clin Microbiol Rev. 2021 Jun 16;34(3):e0018820.

[5]Brenciani A, Morroni G, Schwarz S, Giovanetti E. Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved. J Antimicrob Chemother. 2022 Sep 30;77(10):2596–2621.

[6] Tsiodras S,Gold HS,Sakoulas G,et al.Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus [J]. Lancet,2001,358(9277) :207–208.

[7] Mendes RE,Deshpande LM,Farrell DJ,et al. Assessment of linezolid resistance mechanisms among Staphylococcus epidermidis causing bacteraemia in Rome,Italy[J]. J Antimicrob Chemother,2010,65(11):2329-2335.

作者简介：

杨燕文（1982—）男，汉族，宁夏，硕士，宁夏医科大学总医院，副主任技师，主要研究脑血管疾病。

基金项目：宁夏医科大学校级科研项目（XY2024047）。