

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.018

## 全膝关节置换术中口服氨甲环酸疗效与安全性的 Meta 分析\*

黄秋<sup>1</sup>, 黎晓雨<sup>2</sup>, 刘凯<sup>1</sup>, 闫冰<sup>1</sup>, 王永才<sup>1</sup>, 王红川<sup>1</sup>, 欧云生<sup>3</sup>

(1. 四川省乐山市人民医院骨科 614000; 2. 四川省乐山市人民医院风湿免疫科 614000;

3. 重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 通过 Meta 分析研究全膝关节置换术中口服氨甲环酸的疗效与安全性。**方法** 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据知识服务平台, 收集比较口服氨甲环酸组与空白对照组的随机对照试验, 采用 RevMan 5.3.5 软件进行 Meta 分析, 比较两组间术后血红蛋白(Hb)下降幅度、输血率及深静脉血栓栓塞症发生率。**结果** 共纳入 5 篇随机对照研究, 包括 608 例患者。Meta 分析结果显示: 口服氨甲环酸组术后 Hb 下降幅度低于空白对照组[加权均数差(WMD) = -6.03, 95%CI(-9.54, -2.52), P=0.000 8]; 口服氨甲环酸组术后输血率低于空白对照组[OR=0.33, 95%CI(0.19, 0.58), P=0.000 1]; 两组术后深静脉血栓相关并发症发生率差异无统计学意义[OR=1.30, 95%CI(0.25, 6.77), P=0.75]。**结论** 全膝关节置换术中口服氨甲环酸安全有效, 可减少术后 Hb 下降幅度及术后输血率, 且不增加深静脉血栓栓塞症的发生。

**[关键词]** 氨甲环酸; 口服; 全膝关节置换术; Meta 分析; 随机对照研究

**[中图法分类号]** R687.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3194-04

### Curative effect and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta analysis\*

HUANG Qiu<sup>1</sup>, LI Xiaoyu<sup>2</sup>, LIU Kai<sup>1</sup>, YAN Bing<sup>1</sup>, WANG Yongcai<sup>1</sup>, WANG Hongchuan<sup>1</sup>, OU Yunsheng<sup>3</sup>

(1. Department of Orthopedics; 2. Department of Rheumatology and immunology, Leshan Municipal People's Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China; 3. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effectiveness of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty.

**Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of the comparison between oral tranexamic acid group and blank control group were collected by retrieving from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, VIP Data and Wangfang Data. The meta analysis was performed by adopting the RevMan 5.3 software. The Hb descend range, blood transfusion rate and occurrence rate of deep vein thromboembolism were compared between the two groups. **Results** Five RCTs were included, involving 608 patients. The meta analysis results showed that the postoperative Hb descend range in the oral tranexamic acid group was lower than that in the blank control group [WMD = -6.03, 95%CI(-9.54, -2.52), P=0.000 8] and the postoperative blood transfusion rate in the oral tranexamic acid group was lower than that in the blank control group [OR=0.33, 95%CI(0.19, 0.58), P=0.000 1]; the occurrence rate of deep vein thrombosis related complications had no statistical difference the between two groups [OR=1.30, 95%CI(0.25, 6.77), P=0.75]. **Conclusion** Oral tranexamic acid in TKA is safe and effective, and could reduce postoperative Hb descend range without increasing the occurrence of deep vein thromboembolism.

**[Key words]** tranexamic acid; oral; total knee arthroplasty; meta analysis; randomized controlled trial

全膝关节置换术(TKA)围术期出血量较大, 危害患者安全。随着关节置换术后加速康复理念的普及及社会血液资源供需日趋紧张, 减少围术期出血、降低输血率已成为关节外科医师关注的重要问题。氨甲环酸因其抗纤溶作用, 可有效降低 TKA 围术期失

血, 目前 TKA 中静脉和局部应用氨甲环酸已经被证实安全有效<sup>[1-2]</sup>。但口服使用氨甲环酸在 TKA 中的有效性和安全性尚不明了, 缺乏相应的循证医学研究。因此本研究采用系统评价的方法对 TKA 中口服应用氨甲环酸的随机对照研究进行 Meta 分析, 分析

其有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 纳入标准** 研究设计类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCT),文种限定中英文。研究对象:初次行单侧TKA的患者。分组设置包括:口服氨甲环酸组和空白对照组。结局指标:术后血红蛋白(Hb)下降幅度、输血率、深静脉血栓栓塞症发生率。

**1.1.2 排除标准** 尸体研究、模型研究、指南、个案报道、综述或专家意见;患有相关血液疾病的研究。

**1.2 检索策略** 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMbase、中国生物医学文献数据库、维普数据库、中国知网和万方数据知识服务平台,检索时间均为从建库至 2017 年 6 月。检索文种限定中英文。中文检索词:氨甲环酸、口服、膝关节、置换。英文文献的检索词:tranexamic acid, cyklokapron, oral, knee, replacement, arthroplasty。

**1.3 文献筛选及数据提取** 由两名研究人员独立阅读文献题目,若符合检索要求,再依据纳入和排除标准仔细阅读文章摘要和全文。对于有争论的文献交由第三方评审。提取资料包括:作者,发表日期,样本量,氨甲环酸使用方法和剂量,深静脉血栓预防方法,测量指标。为了获得更详细的资料,必要时和作者联系。

**1.4 文献方法学质量评价和偏倚风险评价** 采用改良 Jadad 量表对纳入文献的方法学质量进行评估<sup>[3]</sup>,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量;采用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具对纳入文献的偏倚风险进行评估。由两名研究人员(黄秋、黎晓雨)独立完成质

量评价和偏倚风险评估。对于有争论的文献交给第三方评审。

**1.5 统计学处理** 使用 RevMan5.3.5 软件进行 Meta 分析。术后 Hb 下降程度采用加权均数差(WMD)及其 95%CI;输血率、深静脉血栓发生率采用 OR 及其 95%CI 分析。异质性检验的  $\alpha$  值设为 0.10,若  $P \geq 0.10$  和  $I^2 < 50\%$  则认为具有同质性,采用固定效应模型分析;反之则为异质性,采用随机效应模型分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入研究的基本情况** 阅读题目、摘要及全文后,最终纳入 5 篇文献<sup>[4-8]</sup>,全部为英文 RCT 文献,发表年代为 2004—2017 年,包括 608 例患者,其中口服氨甲环酸组 307 例,对照组 301 例。文献筛选流程见图 1,纳入研究的一般资料见表 1。

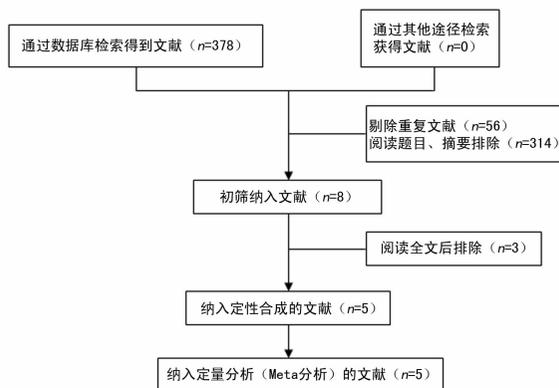


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的一般资料

纳入文献	年份	样本量 (T/C,n/n)	氨甲环酸用法、用量	深静脉血栓预防	输血指征	结局指标
ALIPOUR 等 <sup>[4]</sup>	2013 年	27/26	术前 2 h 及术后 6、12、18 h 分别给予 1 g	依诺肝素	未提供	①③⑤
BRADSHAW 等 <sup>[5]</sup>	2012 年	26/20	术前 8~2 h 给予 3 剂 1.5 g,术后 6~8 h 给予 1.5 g	依诺肝素	Hb<70 mg/mL 或贫血症状明显	②③⑤
LEE 等 <sup>[6]</sup>	2017 年	94/95	麻醉前 2 h 及术后 6、12 h 分别给予 1 g	物理预防	Hb<80 mg/mL	②③④⑤
YUAN 等 <sup>[7]</sup>	2017 年	140/140	术前 2 h 及术后 12 h 分别给予 20 mg/kg	物理预防+利伐沙班	Hb<80 mg/mL 或贫血症状明显	②③⑤
ZOHAR 等 <sup>[8]</sup>	2004 年	20/20	术前 1 h 及术后 6、12、18 h 分别给予 1 g	依诺肝素	红细胞压积小于 28%	②③⑤

T:氨甲环酸组;C:对照组;①术后出血量;②Hb 降低幅度;③输血率;④总出血量;⑤血栓并发症

**2.2 纳入研究的质量评价及偏倚风险评价** 改良 Jadad 评分(表 2):7 分文献 1 篇<sup>[7]</sup>,6 分文献 1 篇<sup>[5]</sup>,5 分文献 1 篇<sup>[4]</sup>,4 分文献 2 篇<sup>[6,8]</sup>,均为高质量文献。Cochrane 协作网偏倚风险评估:随机序列产生及分配隐藏偏倚风险:5 篇文献均采用随机分组并报道随机分组方法故均评定为“低风险”。实施偏倚风险:YUAN 等<sup>[7]</sup>在双盲、隐蔽随机分组的基础上采用了安慰剂,破盲风险低,故评定为“低风险”;LEE 等<sup>[6]</sup>和 ZOHAR 等<sup>[8]</sup>实施单盲故评定为“高风险”;ALO-

POUR 等<sup>[4]</sup>实施双盲,但未采用安慰剂具有较高的破盲风险,故评定为“高风险”;BRADSHAW 等<sup>[5]</sup>采用双盲但未提及具体方法,具有故评定为“未知”。测量偏倚风险:ZOHAR 等<sup>[8]</sup>、YUAN 等<sup>[7]</sup>和 LEE 等<sup>[6]</sup>对结果测量者实施盲法,故测量者偏倚评定为“低风险”;BRADSHAW 等<sup>[5]</sup>和 ALIPOUR 等<sup>[4]</sup>未提及是否对测量者实施盲法,故评定为“未知”。随访偏倚风险:5 篇文献均未报道有失访数据,故均评定为“低风险”。选择性发表偏倚风险:ZOHAR 等<sup>[8]</sup>报道了术

后 Hb 降低幅度,但仅有折线图,无具体数值,经联系作者未得回复,故评定为“未知”;BRADSHAW 等<sup>[5]</sup>报道了术后 Hb 降低幅度,但数据明显不符合常理,Hb 存在单位使用错误的可能,经联系作者未得回复,故评定为“高风险”;其余文献均为“低风险”。其他偏倚风险:BRADSHAW 等<sup>[5]</sup>因数据可能存在错误,联系作者未得回复,故评定为“高风险”;其余文献评定为“低风险”。偏倚风险图及偏倚风险总结图见图 2。

表 2 纳入研究方法学质量的改良 Jadad 评分(分)

纳入文献	年份	随机序列产生	分配隐藏	盲法	撤出或退出	质量评分
ALIPOUR 等 <sup>[4]</sup>	2013 年	2	1	1	1	5
BRADSHAW 等 <sup>[5]</sup>	2012 年	2	1	2	1	6
LEE 等 <sup>[6]</sup>	2017 年	2	1	0	1	4
YUAN 等 <sup>[7]</sup>	2017 年	2	2	2	1	7
ZOHAR 等 <sup>[8]</sup>	2004 年	2	1	0	1	4

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 Hb 下降幅度** 4 篇文献报道了术后 Hb 下降幅度。但 ZOHAR 等<sup>[8]</sup>仅有折线图,无具体数值,经联系作者未得回复,故未纳入 Meta 分析。BRADSHAW 等<sup>[5]</sup>文中术后 Hb 下降为口服氨甲环酸组:175 (136.1~214.7) mg/mL,空白对照组:247 (202.2~291.8)mg/mL,数值与单位的搭配明显不符合医学常识,经联系作者未得到回复,考虑其数据可能有误,故未纳入 Meta 分析。最终 Meta 分析结果:异质性检验: $I^2 = 86\%$ , $P = 0.008$ ,提示研究间同质性差,采用随机效应模型进行分析。结果显示:口服氨甲环酸组术后 Hb 降低幅度低于空白对照组,差异有统计学意义 [ $WMD = -6.03$  mg/mL,  $95\%CI (-9.54, -2.52)$ ]

mg/mL,  $P = 0.0008$ ], 见图 3。

**2.3.2 输血率** 5 篇文献报道了输血率,各研究无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.50$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,口服氨甲环酸组输血率低于对照组,差异有统计学意义 [ $OR = 0.33$ ,  $95\%CI (0.19, 0.58)$ ,  $P = 0.0001$ ], 见图 4。

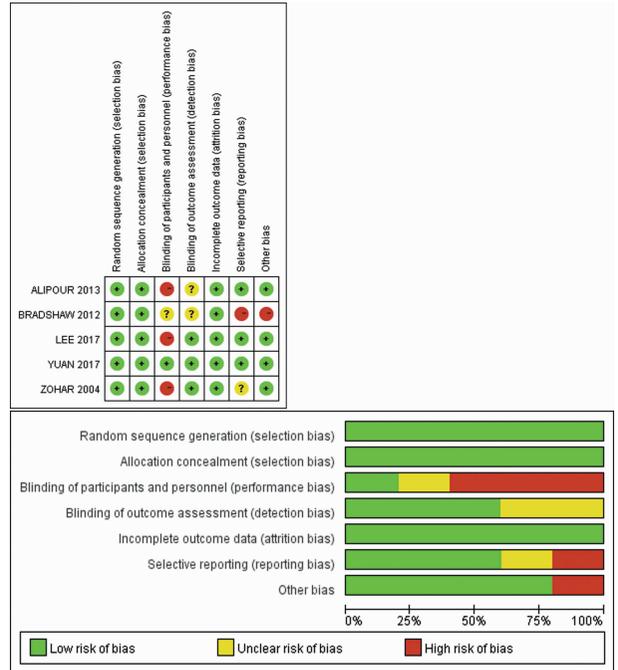


图 2 纳入文献的 Cochrane 协作网偏倚风险评估

**2.3.3 术后深静脉血栓栓塞症发生率** 5 篇文献报道了术后深静脉血栓栓塞症的发生。各研究无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.90$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示:口服氨甲环酸组术后深静脉血栓栓塞症发生率与空白对照组差异无统计学意义 [ $OR = 1.30$ ,  $95\%CI (0.25, 6.77)$ ,  $P = 0.75$ ], 见图 5。

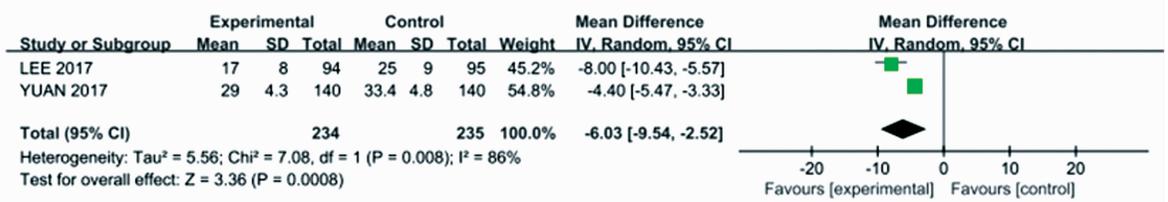


图 3 口服氨甲环酸组与空白对照组术后 Hb 降低幅度比较的 Meta 分析森林图

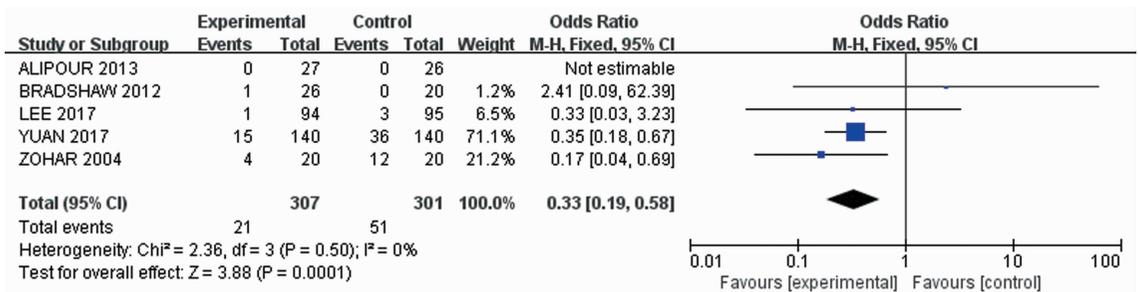


图 4 口服氨甲环酸组与空白对照组输血率比较的 Meta 分析结果森林图

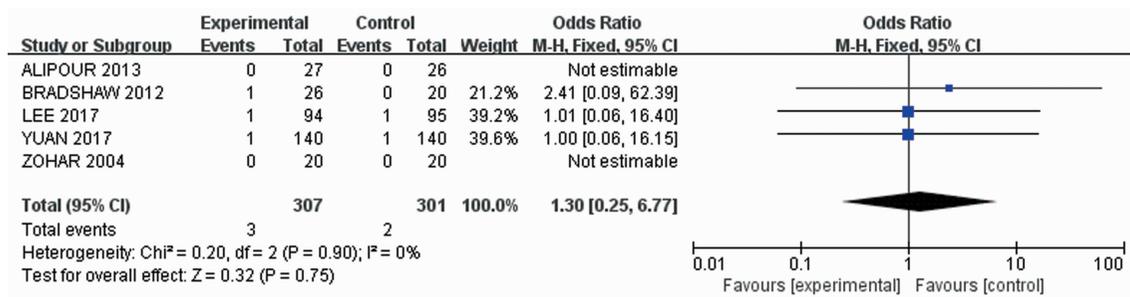


图 5 口服氨甲环酸组与空白对照组术后深静脉血栓栓塞症发生比较的 Meta 分析结果森林图

### 3 讨 论

TKA 中为了便于安装膝关节假体通常需要使用止血带。止血带使用期间肢体远端缺血、缺氧加之松开止血带后的再灌注损伤使得大量纤溶酶原释放,引起机体纤溶亢进,这是 TKA 术后出血的主要原因之一<sup>[9]</sup>。氨甲环酸可与纤溶酶和纤溶酶原上纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合位点强烈吸附,从而抑制纤维蛋白分解,减少因纤溶亢进所致的出血<sup>[10]</sup>。局部和静脉使用氨甲环酸已经被证实能够有效降低 TKA 围术期出血<sup>[1-2]</sup>。但静脉使用氨甲环酸存在严重药物过敏反应及输液反应等风险<sup>[11]</sup>;局部使用则可能增加伤口感染,影响假体与骨组织的胶结及假体的使用寿命<sup>[12]</sup>。因此,进一步优化氨甲环酸的使用策略一直是关节外科医生关心的热点问题之一。

IRWIN 等<sup>[13]</sup>将口服氨甲环酸应用于髌、膝关节置换术中,发现口服氨甲环酸可以降低患者术后输血需求,且经济成本更低。氨甲环酸口服吸收效率高,体质量 70 kg 的志愿者口服 2 g 氨甲环酸后,血液于给药后 2~3 h 达到 10 mg/L 的有效浓度,且浓度大于 10 mg/L 持续 6 h 以上<sup>[13-15]</sup>。本 Meta 分析所纳入的研究均在术前 1~2 h 有给药,并在术后重复给药,这使得术中、术后能长时间保持有效血药浓度,有效地减少 TKA 围术期出血,降低输血率。但术后 Hb 下降幅度异质性达到较大异质性水平,其产生原因可能与患者基线水平, Hb 复查时间,氨甲环酸的用法,用量不同等有关。至于术后总出血量这一指标,仅 LEE 等<sup>[6]</sup>对其进行报道,无法进行 Meta 分析。该研究显示口服氨甲环酸组总出血量低于空白对照组。理论上抑制全身纤溶系统,会增加血栓性并发症的风险。本研究纳入文献中口服氨甲环酸组 3 例 (0.98%) 出现深静脉血栓栓塞并发症,对照组 2 例 (0.66%),分析结果表明两组间差异无统计学意义。这提示口服氨甲环酸并不增加 TKA 术后深静脉血栓栓塞症风险,且各研究间不存在明显异质性。

本篇 Meta 分析也存在一定的局限性:(1)符合纳入标准的文献及其样本量较少;(2)纳入研究自身的试验设计和实施方法上存在一定的局限;(3)各研究所采用的氨甲环酸使用时间和剂量存在差异,这使得部分指标异质性较大。

综上所述,本 Meta 分析证明了口服氨甲环酸可以有效减少 TKA 术后 Hb 下降及输血率,且不增加血栓栓塞症的风险。尽管纳入文献较少且部分指标异质性较大,但考虑到所纳入的研究均为改良 Jadad 评分大于或等于 4 分的高质量随机对照研究,且 Cochrane 协作网偏倚风险评估提示偏倚风险较小,故所得结论较为可靠。

### 参考文献

- [1] WU Y, YANG T, ZENG Y, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in primary simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(7): 501-508.
- [2] CHEN T P, CHEN Y M, JIAO J B, et al. Comparison of the effectiveness and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 11.
- [3] 邱明星,熊国兵,龚百生,等. 中医药治疗前列腺炎随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(1): 56-72.
- [4] ALIPOUR M, TABARI M, KERAMATI M A, et al. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial[J]. Transfus Apher Sci, 2013, 49(3): 574-577.
- [5] BRADSHAW A R, MONOGHAN J, CAMPBELL D. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total knee replacement arthroplasty[J]. Curr Orthop Pract, 2012, 23(3): 209-212.
- [6] LEE Q J, CHING W Y, WONG Y C. Blood sparing efficacy of oral tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. Knee Surg Relat Res, 2017, 29(1): 57-62.
- [7] YUAN X, LI B, WANG Q, et al. Comparison of 3 routes of administration of tranexamic acid on primary unilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled study[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(9): 2738-2743.
- [8] ZOHAR E, ELLIS M, IFRACH N, et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement[J]. Anesth Analg, 2004, 99(6): 1679-1683.

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.019

## 跨理论模型在血液透析患者中应用的 Meta 分析

刘小娟<sup>1</sup>, 杨晓<sup>1</sup>, 秦殿菊<sup>1△</sup>, 李淑霞<sup>2</sup>, 焦丽艳<sup>2</sup>

(1. 承德医学院护理学院, 河北承德 067000; 2. 河北工程大学附属医院肾内科, 河北邯郸 056000)

**[摘要]** **目的** 评价跨理论模型对血液透析患者体质量管理、血清磷水平、负性情绪和生存质量的干预效果。**方法** 检索中国知网、万方数据知识服务平台、Pubmed 等多个数据库, 搜集有关跨理论模型对血液透析患者护理干预的随机对照试验(RCT), 对纳入研究进行筛查并评价, 应用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 本研究共纳入 13 篇文献, 接受跨理论模型护理干预的患者与接受常规护理的患者相比, 体质量控制稳定[加权均数差值(SMD) = -1.48, 95%CI(-1.89, -1.07),  $P < 0.05$ ], 血清磷水平稳定[SMD = -0.62, 95%CI(-0.98, -0.26),  $P < 0.05$ ], 负性情绪改善效果好[SMD = -1.01, 95%CI(-1.32, -0.69),  $P < 0.05$ ], 生存质量提高[SMD = 0.64, 95%CI(0.38, 0.91),  $P < 0.05$ ]。**结论** 基于跨理论模型的护理干预可以控制血液透析患者的体质量及血清磷水平, 改善患者的负性情绪, 提高患者的生存质量。

**[关键词]** 肾透析; 跨理论模型; 血液透析; 护理干预; Meta 分析

**[中图法分类号]** R459.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3198-06

### Meta analysis of application of transtheoretical model in patients with hemodialysis

LIU Xiaojuan<sup>1</sup>, YANG Xiao<sup>1</sup>, QIN Dianju<sup>1△</sup>, LI Shuxia<sup>2</sup>, JIAO Liyan<sup>2</sup>

(1. School of Nursing, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the intervention effect of the transtheoretical model on the body mass management, serum phosphorus level, negative emotions and quality of life in hemodialysis patients. **Methods** The relevant randomized controlled trials (RCTs) on the transtheoretical model for the nursing intervention in the patients with hemodialysis were retrieved from the databases such as CNKI, Wangfang Data, Pubmed, et al. The included RCT were screened and evaluated. The meta analysis was performed by using the RevMan5.0 software. **Results** Thirteen RCTs were included in this study. Compared with the patients receiving the conventional nursing, the patients receiving the transtheoretical model of nursing intervention were more stable in body mass control [SMD = -1.48, 95%CI(-1.89, -1.07),  $P < 0.05$ ], more stable in the serum phosphorus level [SMD = -0.62, 95%CI(-0.98, -0.26),  $P < 0.05$ ] and had good improvement effect of negative moods [SMD = -1.01, 95%CI(-1.32, -0.69),  $P < 0.05$ ] and increased the quality of life [SMD = 0.64, 95%CI(0.38, 0.91),  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** The transtheoretical model of nursing intervention could control the body mass and serum phosphorus level, improve the negative emotions and increase the quality of life.

**[Key words]** renal dialysis; the transtheoretical model; hemodialysis; nursing intervention; meta analysis

血液透析是终末期肾病治疗的有效方法, 改善患者的血液透析效果, 促进患者的身心健康是临床护理工作的重点。跨理论模型(TTM)又称行为分阶段转变理论, 其对个体行为改变过程及发生改变的影响因素进行了阐释, 并根据行为改变的规律, 在不同的阶段采取不同的干预措施, 进而帮助个体构建健康的行为模式<sup>[1]</sup>。近年来, TTM 被越来越多地应用于戒烟、戒酒、规律运动、体质量管理、慢性病防治等健康促进领域, 并取得了较好的效果, 其在血液透析患者中的应用多集中于自我管理、饮食控制、透析充分性、遵医行为、认知水平等方面<sup>[2-14]</sup>。本研究通过 Meta 分析,

评价 TTM 对血液透析患者的干预效果, 以期为临床护理工作提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 文献纳入及排除标准** 检索 2005 年 1 月至 2017 年 5 月公开发表的涉及用 TTM 对血液透析患者进行护理干预的随机对照试验(RCT)。根据 PICO 原则制订纳入文献的标准如下。(1)研究对象为病情稳定且规律进行血液透析的患者, 年龄大于 18 岁;(2)干预组应用 TTM 护理干预, 对照组实施常规护理;(3)评价指标涉及体质量管理、血清磷水平、负性情绪、生存质量中的任意一项或多项。排除标准: 无

法获取全文、信息不全或有误、内容相似或重复报道的文献。

**1.2 检索策略** 检索 Cochrane 图书馆未发现相关的系统评价与 Meta 分析,对中国知网、万方数据知识服务平台、维普、Pubmed、Science Direct、The Cochrane Library、Web of Science 等数据库进行检索,英文文献以(“Transtheoretical model”or“Transtheoretical”or“TTM” or“behavior change stages”)and“hemodialysis”为检索词,中文文献以(“跨理论模型”or“行为分阶段转变”or“分阶段转变”or“TTM”)and“血液透析”为检索词,检索时间为 2005 年 1 月至 2017 年 5 月。采用主题词与自由词相结合的方法,配合手工检索,进行反复预检筛查,进一步通读题目、摘要、全文,剔除不符合文献后纳入相关原始文献,必要时追踪获得文献的参考文献。

**1.3 文献筛选和资料提取** 由两个研究员根据纳入和排除标准独立进行文献筛选,并应用统一表格整理纳入研究的相关信息,内容包括研究的基本资料、抽样方法、样本量、干预方法、干预时间、结果数据、研究对象失访情况、统计学方法等。若研究含有多组研究,提取与本文相关的研究组别。结果不一致时,交由第 3 名研究员进行评定。

**1.4 文献质量评价** 两名研究员根据 Cochrane 手册 5.1.0 版 RCT 评价表独立进行文献质量评价,内容涉及 7 个方面:(1)实施随机方法;(2)实施分配隐藏;(3)实施盲法;(4)描述失访情况;(5)结局数据完整;(6)无选择性报道;(7)无其他偏倚。评价者对上述每项内容做出“是”“否”“不知道”的判断,全部评价为“是”则偏倚可能性小,文献质量较好(A 级),部分满足为中等(B 级),完全不满足为较差(C 级)。结果不一致时,交由第 3 名研究员进行评定。本研究研究员均接受过相关课程学习。

**1.5 统计学处理** 使用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。通过  $\chi^2$  检验评价纳入研究的同质性, $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ,表示各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行 Meta 分析; $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ,表示各研究间异质性明显,如果异质性来源不能用临床异质性和方法学异质性解释,采用随机效应模型进行 Meta 分析;如果可从临床异质性和方法学异质性解释异质性的来源,可进行亚组分析或描述性分析;必要时应用

敏感性分析验证结果是否稳定。计量资料采用相对危险度(RR)、连续性资料采用加权均数差值(SMD)进行分析。所有分析均按 95%CI 进行计算。整合结果以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 纳入研究的一般情况** 预检获得文献 246 篇,去除重复或题名及摘要不符合要求的文献后余 26 篇,进一步阅读全文,排除结局指标不符合要求、信息不全的文献 13 篇,最终获得 13 篇,其中中文文献 11 篇,外文文献 2 篇。文献筛选流程图见图 1,纳入研究的一般情况见表 1。

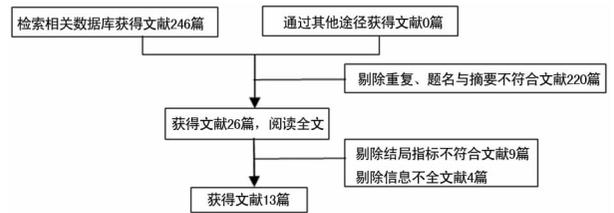


图 1 文献筛选流程图

**2.2 文献质量评价** 根据 Cochrane 手册 5.1.0 版 RCT 评价标准,对纳入的文献进行文献质量评价,所纳入的 13 篇文献均为 B 级<sup>[2-14]</sup>,均描述了失访情况,结局数据完整,无选择性报道及无其他偏倚,且干预组与对照组基线资料均具有可比性;10 篇文献<sup>[2-9,11,14]</sup>描述了研究对象随机分配方法,3 篇文献<sup>[10,12-13]</sup>未进行详细描述;13 篇文献<sup>[2-14]</sup>均未提及分配隐藏及研究对象盲法的使用情况;12 篇文献<sup>[2,4-14]</sup>干预实施者盲法使用情况不祥,1 篇文献<sup>[3]</sup>未采用,见表 2。

**2.3 Meta 分析结果**

**2.3.1 TTM 干预对体质量管理的影响** 4 项研究<sup>[2-5]</sup>应用 TTM 理论进行体质量管理的研究,两项研究<sup>[2-3]</sup>采用体质量增加值(IDWG)/干体质量比值这一指标进行效果评价,同质性好( $P > 0.1, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模式进行 Meta 分析,结果显示  $SMD = -1.48, 95\%CI: -1.89 \sim -1.07$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2。两项研究<sup>[4-5]</sup>分别采用干体质量和 IDWG 进行效果评价,具有明显的方法学异质性,放弃 Meta 分析进行描述性分析,两项研究显示 TTM 干预组效果较好( $P < 0.05$ )。

表 1 纳入研究的一般情况

纳入文献	年份	基线可比性	样本(n)		干预措施	干预时间	结果数据
			干预组	对照组			
童贇等 <sup>[2]</sup>	2016 年	是	30	30	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规健康教育	24 周	①
鲁慧 <sup>[3]</sup>	2006 年	是	30	28	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规透析护理	6 个月	①③

续表 1 纳入研究的一般情况

纳入文献	年份	基线可比性	样本(n)		干预措施	干预时间	结果数据
			干预组	对照组			
付航羽等 <sup>[4]</sup>	2015	是	30	30	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规健康教育	—	①②
MOLAIISON 等 <sup>[5]</sup>	2003 年	是	215	99	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	12 周	①
KARAVETIAN 等 <sup>[6]</sup>	2015 年	是	88	96	干预组:TTM 饮食护理干预 对照组:常规饮食护理	6 个月	②
吴少丽等 <sup>[7]</sup>	2015 年	是	65	63	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	3 个月	②
范建桢等 <sup>[8]</sup>	2016 年	是	48	48	干预组:TTM 模式健康教育团队进行干预 对照组:常规健康教育	6 个月	②
李秀花等 <sup>[9]</sup>	2016 年	是	34	34	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	6 个月	③
仲君萍 <sup>[10]</sup>	2012 年	是	45	45	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	6 个月	③④
吕文艳 <sup>[11]</sup>	2011 年	是	35	35	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	24 周	④
吕红红等 <sup>[12]</sup>	2013 年	是	36	36	干预组:TTM 护理干预 对照组:常规护理	—	④
张彬娥等 <sup>[13]</sup>	2016 年	是	80	80	干预组:TTM 的护理干预 对照组:传统护理模式	1 年	②④
郑淑瑛等 <sup>[14]</sup>	2017 年	是	54	54	干预组:TTM 的护理干预 对照组:常规护理	6 个月	④

—:文中未提及;①:体质量管理;②:血清磷水平;③:负性情绪;④:生存质量

表 2 纳入研究的评价结果

纳入文献	年份	随机方法	分配 隐藏	盲法		失访 描述	结局数据 完整	无选择性 报道	无其他 偏倚	质量 评价
				研究对象	干预实施者					
童贇等 <sup>[2]</sup>	2016 年	随机数字表	—	—	—	是	是	是	是	B
鲁慧 <sup>[3]</sup>	2006 年	随机抽样	—	—	否	是	是	是	是	B
付航羽等 <sup>[4]</sup>	2015 年	抽签法	—	—	—	是	是	是	是	B
MOLAIISON 等 <sup>[5]</sup>	2003 年	干预单位及干预对象随机选取	—	—	—	是	是	是	是	B
KARAVETIAN 等 <sup>[6]</sup>	2015 年	医院与患者随机化分配	—	—	—	是	是	是	是	B
吴少丽等 <sup>[7]</sup>	2015 年	随机数字表	—	—	—	是	是	是	是	B
范建桢等 <sup>[8]</sup>	2016 年	随机数字表	—	—	—	是	是	是	是	B
李秀花等 <sup>[9]</sup>	2016 年	随机数字表	—	—	—	是	是	是	是	B
仲君萍 <sup>[10]</sup>	2012 年	提及随机	—	—	—	是	是	是	是	B
吕文艳 <sup>[11]</sup>	2011 年	随机排列表	—	—	—	是	是	是	是	B
吕红红等 <sup>[12]</sup>	2013 年	提及随机	—	—	—	是	是	是	是	B
张彬娥等 <sup>[13]</sup>	2016 年	—	—	—	—	是	是	是	是	B
郑淑瑛等 <sup>[14]</sup>	2017 年	随机数字表	—	—	—	是	是	是	是	B

—:文中未提及

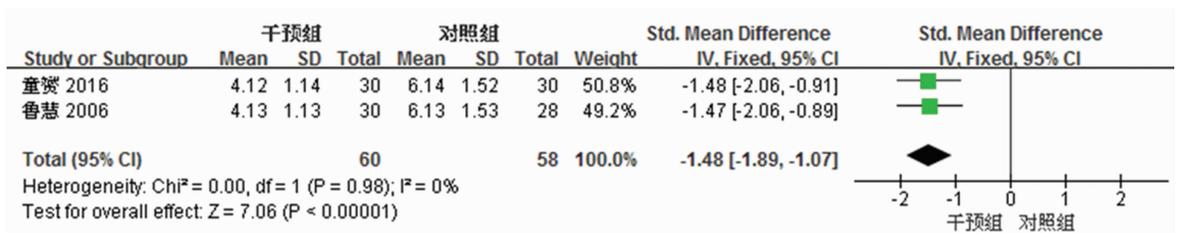


图 2 两种方式对血液透析患者体质量管理影响效果的森林图

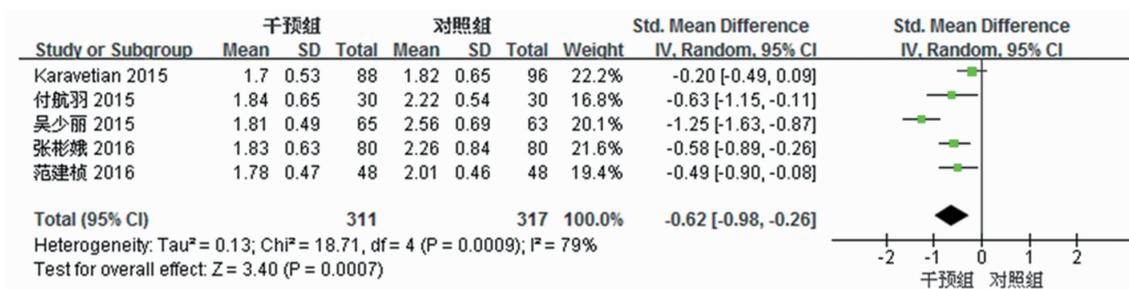


图 3 两种方式对血液透析患者血清磷水平影响效果的 Meta 分析

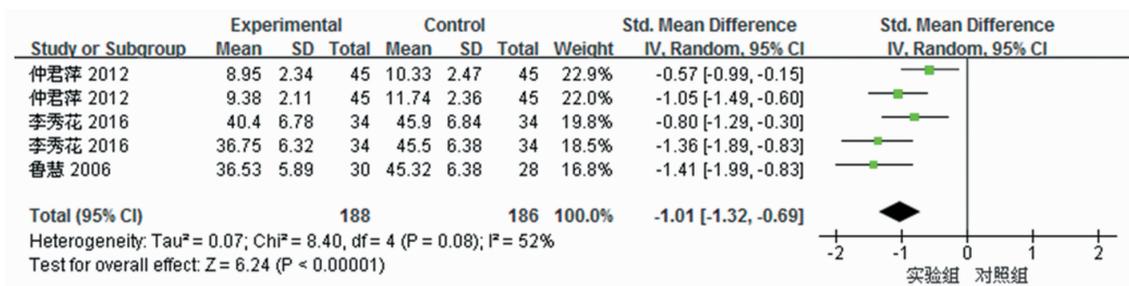


图 4 两种方式对血液透析患者负性情绪影响效果的 Meta 分析

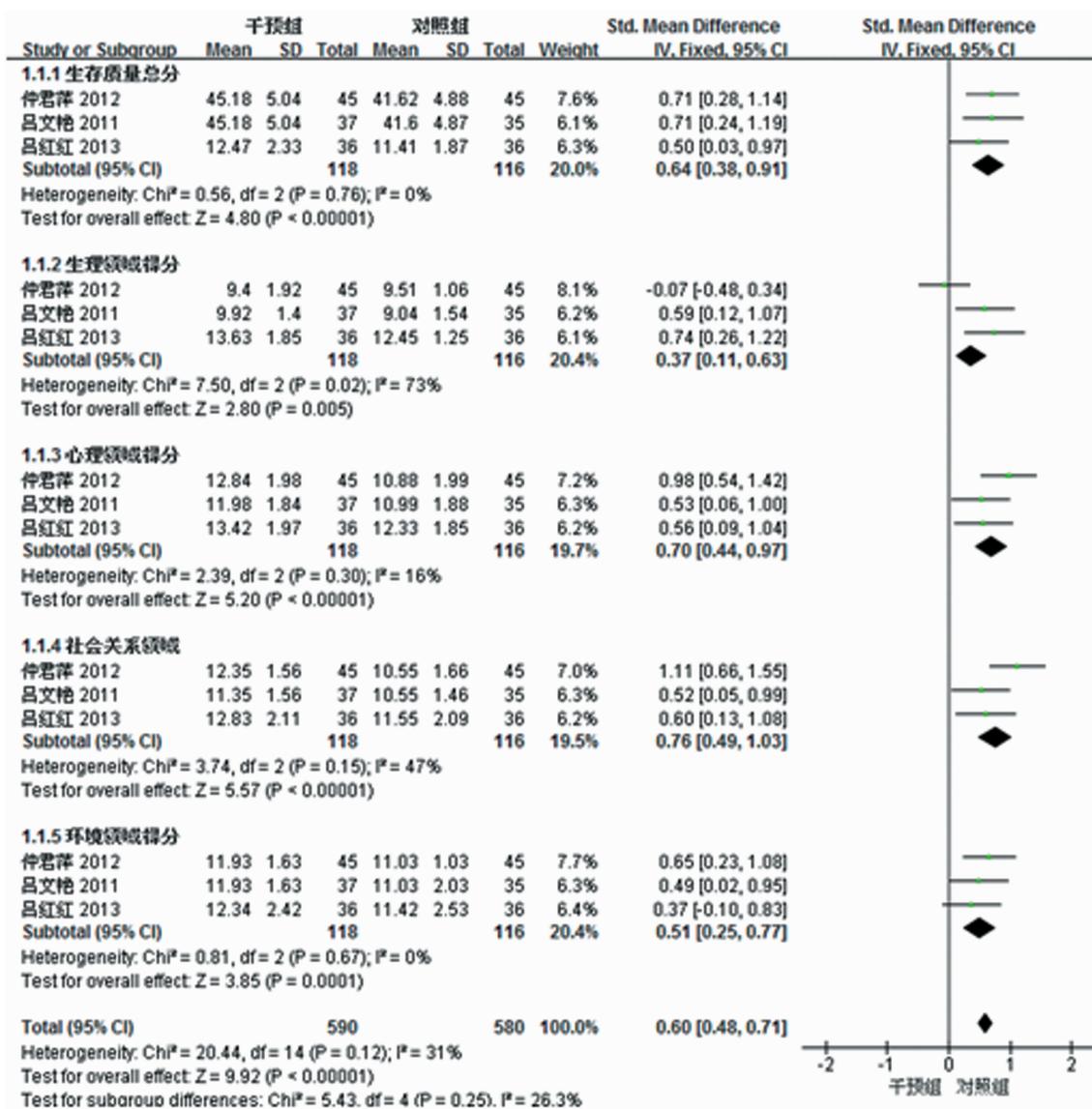


图 5 两种方式对血液透析患者生存质量影响效果的 Meta 分析

**2.3.2 TTM 干预对血清磷控制水平的影响** 5 项研究<sup>[4,6-8,13]</sup>应用 TTM 理论进行血清磷控制水平的研究,各研究间存在异质性( $P < 0.1, I^2 = 79\%$ ),可能与测量方法与具体干预方案不同有关,放弃固定效应模型,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示  $SMD = -0.62, 95\% CI: -0.98 \sim -0.26$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3。进一步行敏感性分析,剔除任一项研究,原结果没有本质改变,具有良好的稳定性。

**2.3.3 TTM 干预对负性情绪的影响** 3 项研究<sup>[3,9-10]</sup>应用综合性医院焦虑抑郁量表(HAD)<sup>[10]</sup>、抑郁自评量表(SDS)<sup>[9]</sup>、焦虑自评量表(SAS)<sup>[9]</sup>得分情况对患者的负性情绪进行了评价。由于测量工具的不同,研究之间存在异质性( $P < 0.1, I^2 = 52\%$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,差异有统计学意义 [ $SMD = -1.01, 95\% CI (-1.32 \sim -0.69), P < 0.05$ ],见图 4。进一步行敏感性分析,剔除任一项研究,原结果没有本质改变,具有良好的稳定性。

**2.3.4 TTM 干预对生存质量的影响** 5 项研究<sup>[10-14]</sup>评价了 TTM 对血液透析患者生存质量的影响。3 项研究<sup>[10-12]</sup>使用生存质量测定简表(WHO-QOL-BEFF)评价患者的生存质量<sup>[11]</sup>。合并分析结果显示各研究同质性较好( $P > 0.1, I^2 = 31\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 TTM 护理干预组生存质量总体评分高于对照组 [ $SMD = 0.64, 95\% CI (0.38, 0.91), P < 0.05$ ];生理领域评分高于对照组 [ $SMD = 0.37, 95\% CI (0.11, 0.63), P < 0.05$ ];心理领域评分高于对照组 [ $SMD = 0.70, 95\% CI (0.44, 0.97), P < 0.05$ ];社会关系领域评分高于对照组 [ $SMD = 0.76, 95\% CI (0.49, 1.03), P < 0.05$ ];环境关系领域评分高于对照组 [ $SMD = 0.51, 95\% CI (0.25, 0.77), P < 0.05$ ],见图 5。2 项研究<sup>[13-14]</sup>使用简明健康调查表(SF-36)<sup>[15]</sup>评价患者的生存质量。其中 1 项<sup>[13]</sup>仅对生存质量总体得分进行统计,1 项<sup>[14]</sup>对各维度得分进行统计,放弃 Meta 分析进行描述性分析,其结果显示各研究 TTM 干预组的患者总体生存质量及各维度评分高于对照组( $P < 0.05$ )。

### 3 讨 论

**3.1 纳入的文献质量分析** 纳入的文献质量评价均为 B 级,文献质量尚可。全部研究干预组与对照组患者的基本资料差异无统计学意义,基线具有可比性;均对研究对象的失访情况进行了描述,结局数据完整,无选择性报道,有助于避免测量偏倚、失访偏倚和发表偏倚的发生,未见其他偏倚情况。对血清磷水平及负性情绪等异质性较强的研究进行敏感性分析发现,其结果没有本质改变,说明本 Meta 研究结果较为

可靠。但是,文献未提及是否进行分配隐藏,3 项研究<sup>[10,12-13]</sup>未具体描述如何进行随机分配,且由于 TTM 属于心理学范畴,临床往往存在实验设计者同时担当干预者、结局评价者等多重角色,很难做到全盲,因此影响了纳入研究的质量,在以后的研究中应严格试验设计及实施,进行较高质量的研究。

**3.2 TTM 护理干预对血液透析患者的影响** 血液透析患者病程长且不可逆、治疗费用高、精神压力大,存在社会角色转变不适应、治疗依从性差等问题;透析期间体质量及血清磷水平等控制不佳,会增加机体的容量负荷,影响透析效果,导致病情加重,发生各种严重并发症<sup>[16-17]</sup>;焦虑、抑郁等负性情绪越严重,对患者生存质量影响越大,导致生存质量越差,严重影响着患者的生存质量<sup>[11]</sup>。针对血液透析患者现状,传统的健康教育对血液透析患者影响效果甚微,寻求有效方式引导透析患者改变其不良行为成为目前护理工作者的一个重要研究内容。曾雪燕<sup>[18]</sup>指出,针对患者行为改变的阶段性特点进行护理干预可以有效地协助患者改变其不健康行为。TTM 认为个体行为改变需要经历前意向期、意向期、准备期、行动期、保持期 5 个阶段,针对个体在不同阶段的心理及行为问题,匹配相对应的措施对患者进行行为干预和健康教育,可促使患者的健康行为进入下一阶段直至该行为进入保持期<sup>[1]</sup>。对血液透析患者实施 TTM 护理干预,可针对性地解决患者的需求,充分调动患者的积极性,引导患者主动参与,增加其行为改变的信心<sup>[5]</sup>。本研究纳入的文献 TTM 干预内容多围绕自我管理、饮食、用药、运动、透析依从性等方面,采用访谈、集体授课、健康咨询活动等方法,为血液透析患者提供全面、具体、个性化的指导,对患者生理、心理等方面有着积极的影响,从而可提高患者的生存质量,与 GHADDAR 等<sup>[19]</sup>研究结果较为一致。

**3.3 研究局限性** (1)本研究纳入的高质量文献较少,且无法获取灰色文献,未发现阴性结果,存在一定的偏倚。(2)由于各组间纳入研究数量有限,无法绘制漏斗图来验证研究的稳定性。(3)纳入的文献多未对试验隐藏实施、描述盲法,增加了研究的偏倚风险。

研究表明,TTM 护理干预可有效控制血液透析患者的体质量及血清磷水平,改善患者的负性情绪,提高患者的生存质量。TTM 根据患者行为改变的不同阶段采取针对性的方法,促使其行为发生改变,形成良好的行为习惯。现有 TTM 护理干预相关研究报道较少,采取的测量量表及指标有所不同,干预时间较短,且存在不同程度的偏倚风险,未来需要更多的高水平的 RCT 研究来支持其干预的有效性。

## 参考文献

- [1] CORCORAN J. The trans-theoretical stages of change model and motivational interviewing for building maternal supportiveness in cases of sexual abuse[J]. *J Child Sex Abus*, 2002, 11(3): 1-17.
- [2] 童贇, 胡国玉, 林泽文, 等. 行为分阶段转变理论在提高血液透析患者液体摄入依从性的应用[J]. *护理学报*, 2016, 23(14): 41-44.
- [3] 鲁慧. 阶段变化护理干预对提高血液透析患者液体摄入依从性的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [4] 付航羽, 孙亚南. 行为转变理论模式对维持性血液透析患者透析充分性的影响[J]. *护理研究*, 2015(21): 2578-2580.
- [5] MOLAISSON E F, YADRICK M K. Stages of change and fluid intake in dialysis patients[J]. *Patient Educ Couns*, 2003, 49(1): 5-12.
- [6] KARAVETIAN M, DE VRIES N, ELZEIN H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients, Lebanon[J]. *Patient Educ Couns*, 2015, 98(9): 1116-1122.
- [7] 吴少丽, 冯燕英, 时光, 等. 行为转变理论模式对血液透析患者钙磷水平的效果研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2015, 31(18): 1342-1345.
- [8] 范建桢, 黄云娟, 朱亭立, 等. 基于行为转变理论的饮食教育对血液透析患者的作用[J]. *护理学杂志*, 2016, 31(23): 77-79.
- [9] 李秀花, 周海莲. 阶段变化护理干预对慢性肾功能衰竭血液透析患者遵医行为及生活质量的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2016, 38(S1): 262-265.
- [10] 仲君萍. 行为转变理论干预促进维持性血液透析患者自我管理行为的效果研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2012, 29(1): 57-59.
- [11] 吕文艳. TTM 干预对维持性血液透析患者自我管理行为及生存质量的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [12] 吕红红, 白石, 孙脊峰, 等. 阶段变化护理干预对慢性肾功能衰竭血液透析患者生活质量的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(30): 5972-5974.
- [13] 张彬娥, 麻青芽, 吴莉菲. 行为转变模式对长期维持性血透患者透析效果及生活质量的影响[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(3): 346-348.
- [14] 郑淑瑛, 王红, 周建平, 等. 跨理论模型健康教育对维持性血液透析患者治疗依从性的影响[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(1): 153-155.
- [15] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及性能测试[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 109.
- [16] CARTER T, RATNAM S. Calciphylaxis: a devastating complication of derangements of calcium-phosphorus metabolism; a case report and review of the literature[J]. *Nephrol Nurs J*, 2013, 40(5): 431-435.
- [17] 高庆帧, 朱彬, 王小平, 等. 尿毒症患者透析期间体重获得与生活质量的关系[J]. *中国血液净化*, 2004, 3(6): 154-157.
- [18] 曾雪燕. 认知行为护理在慢性肾功能衰竭行血液透析病人负性情绪及慢性贫血中的意义[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(1): 184-185.
- [19] GHADDAR S, SHAMSEDEEN W, ELZEIN H. Behavioral modeling to guide adherence to fluid control in hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(2): 153-160.
- (收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-05-24)
- 
- (上接第 3197 页)
- [9] 周峰, 夏长所, 李娅娟, 等. 前半程与全程使用止血带在膝关节置换术后失血与早期康复的对比[J]. *亚洲外科手术病例研究*, 2016, 5(2): 10-16.
- [10] ISHIDA K, TSUMURA N, KITAGAWA A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(11): 1639-1645.
- [11] LUCAS-POLOMENI M M, DELAVAL Y, MENESTRET P, et al. A case of anaphylactic shock with tranexamic acid (Exacyl)[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2004, 23(6): 607-609.
- [12] KLAK M, ANÄKKÄLÄ N, WANG W, et al. Tranexamic acid, an inhibitor of plasminogen activation, aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(5): 351-358.
- [13] IRWIN A, KHAN S K, JAMESON S S, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3 000 procedures[J]. *Bone Joint J*, 2013, 95(11): 1556-1561.
- [14] THOMPSON M E, SAADEH C, WATKINS P, et al. Blood loss and transfusion requirements with epsilon-aminocaproic acid use during cranial vault reconstruction surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2017(36): 153-157.
- [15] Ng W C K, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4): 339-350.
- (收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-05-03)

## 哮喘与冠心病发生风险的 Meta 分析

李双双<sup>1</sup>, 李东泽<sup>2</sup>, 刘 晖<sup>1△</sup>, 米合热古力·司马义<sup>1</sup>

(1. 新疆医科大学第一附属医院呼吸科, 乌鲁木齐 830011; 2. 四川大学华西医院急诊科, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 通过 Meta 分析探讨哮喘是否为冠心病发病的危险因素之一。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、中国知网和万方数据库, 纳入符合纳入排除标准的队列研究。由两名评价者采用 NOS 量表独立评价所纳入研究的质量, 且独立提取资料并交叉核对。采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析, 通过随机效应模型对纳入研究的 HR 值及 95% CI 值进行合并, 同时根据纳入文献的研究性别、吸烟史进行亚组分析。**结果** 共纳入 7 篇队列研究, 随访队列总人数为 675 383 例, Meta 分析结果显示: 与非哮喘组相比, 哮喘组冠心病发生风险明显增加 ( $HR=1.33, 95\%CI: 1.07\sim 1.65, P=0.003$ )。亚组分析显示: 哮喘组女性发生冠心病的风险较高 ( $HR=1.42, 95\%CI: 1.20\sim 1.67, P<0.01$ ); 与没有吸烟史的哮喘患者相比, 有吸烟史的哮喘患者发生冠心病的风险更高 ( $HR=1.44, 95\%CI: 1.10\sim 1.89, P<0.01$ )。**结论** 哮喘可能是冠心病发病的危险因素之一。

**[关键词]** 哮喘; 冠心病; 队列研究; Meta 分析**[中图法分类号]** R562.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3204-05**Onset risk of asthma and coronary heart disease: a meta analysis**LI Shuangshuang<sup>1</sup>, LI Dongze<sup>2</sup>, LIU Hui<sup>1△</sup>, Simayi Mihereduli<sup>1</sup>

(1. Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi, the Xingjiang Uygur Autonomous Region 830011, China; 2. Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate whether asthma is one of the risk factors for the onset of coronary heart disease (CHD) through a meta analysis. **Methods** PubMed, EMbase, CNKI and Wangfang Data were retrieved by computer. The cohort studies meeting the inclusion criteria were included. Two reviewers independently evaluated the quality of the included studies according to the NOS scale, then extracted the data and performed the cross check. The meta analysis was performed by using STATA12.0 software. The hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of included studies were pooled by using the random-effect models. At the same time, the subgroup analysis was conducted according to the study of the gender and smoking history. **Results** Seven cohort studies were included, the total participants of follow cohort studies were 675 383 cases. The meta analysis results showed that compared with the non-asthma group, the onset risk of CHD in the asthma group was significantly increased ( $HR=1.33, 95\%CI: 1.07-1.65, P=0.003$ ); the sub-group analysis showed that female in the asthma group had higher risk of CHD occurrence ( $HR=1.42, 95\%CI: 1.20-1.67, P<0.01$ ); compared with the asthma patients without smoking history, the asthma patients with smoking history had higher risk of CHD occurrence ( $HR=1.44, 95\%CI: 1.10-1.89, P<0.01$ ). **Conclusion** Asthma might be one of the risk factors of CHD onset.

**[Key words]** asthma; coronary disease; cohort study; meta analysis

冠心病是一种严重危害人类健康的常见病。目前人们普遍认为慢性炎症在冠心病的发病机制中起着十分重要的作用<sup>[1-2]</sup>。而哮喘是一种常见的慢性炎症性疾病<sup>[3]</sup>, 其特征性表现为反复发作的临床症状,

可逆性的气流受限和支气管痉挛<sup>[4]</sup>, 因此二者可能具有共同的炎症背景。既往有关哮喘与冠心病发生风险的研究多为横断面研究, 即使是有关的队列研究, 其结论也不一致。哮喘是否为冠心病发病的危险因

素依然存在争议,目前国内也缺乏有关哮喘与冠心病发生风险的研究报道。因此,本研究通过 Meta 分析的方法研究哮喘与冠心病的发病在病因学方面的关联性,现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** (1)研究类型:已发表的队列研究,包括前瞻性队列研究和回顾性队列研究,且从研究结果中可获得效应值风险比(HR)及其 95%CI,或者通过研究者提供的数据间接计算得出。(2)研究对象:人群,包括男性和女性。(3)暴露因素:暴露因素为哮喘,包括儿童哮喘和成人哮喘。(3)结局指标:冠心病的发生。

**1.2 排除标准** (1)横断面研究、巢式病例对照研究或动物研究;(2)非原创性研究;(3)重复发表、质量差或信息不全的研究;(4)包括其他暴露因素及其结局终点的研究;(5)研究中报道的 HR 值没有被调整。

**1.3 检索策略** 全面检索 PubMed、EMbase、中国知网和万方数据库,检索时间截至 2017 年 4 月。中文检索词为哮喘、冠心病、队列研究,英文检索词为 asthma, coronary heart disease, cardiovascular disease, ischemic heart disease, cohort study,同时辅以文献追溯和手工检索,必要时联系作者获取全文。

**1.4 资料提取** 由两名作者按照纳入排除标准对检索到的相关文献进行独立的筛选及资料的提取,并交叉核对,若遇到分歧则经双方讨论解决。提取资料包括第一作者姓名,发表年份,国家,研究设计,样本量,病例数,随访时间,调整后的 HR 及其 95%CI,调整因素等相关数据。

**1.5 文献质量评价** 所纳入的文献质量由两名评价者按照纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[5]</sup>提供的队列研究质量评价标准进行独立评价,若遇分歧则咨询第 3 位评价者,通过讨论解决。NOS 用于评价非随机研究的质量,共包括 3 个质量参数,其中研究人群选择参数最高 4 分,可比性参数最高 2 分,暴露或结果的评价参数最高 3 分,满分

为 9 分,NOS 得分 0~3、4~6、7~9 分分别被定义为低、中、高质量研究。

**1.6 统计学处理** 采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。从纳入研究中提取多因素调整后的 HR 及其 95%CI。由于纳入研究之间存在的异质性,本研究采用随机效应模型计算合并的 HR 效应值。异质性分析采用 Q 检验和 I<sup>2</sup> 统计。P>0.1 和 I<sup>2</sup><50% 被认为是没有明显的异质性,I<sup>2</sup><25%,25%~50% 和大于 50% 分别被定义为低,中,高度异质性。按性别、是否有吸烟史进行亚组分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 文献检索结果** 共检索到 510 篇相关文献,最终纳入 7 篇文献<sup>[6-12]</sup>进行 Meta 分析,随访队列总人数为 675 383 例,其中有 4 项研究为前瞻性队列研究,所纳入的 7 项研究均为高质量研究。文献筛选流程及结果见图 1,纳入研究的基本情况与 NOS 质量评分见表 1。

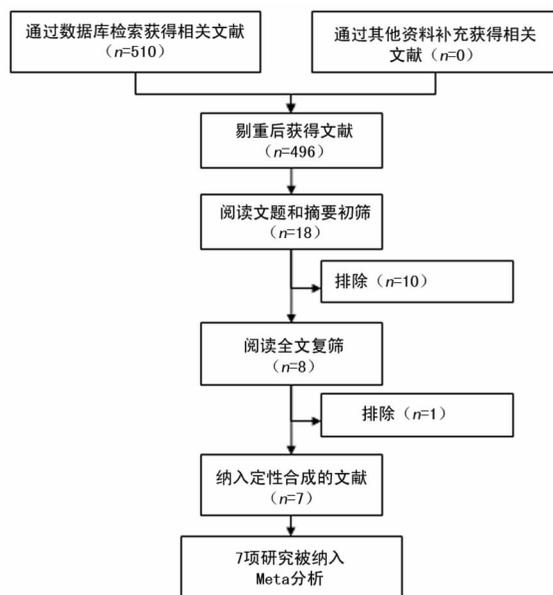


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本情况与 NOS 质量评分

纳入文献	年份	队列研究类型	国家或地区	随访总人数(n)	男性比例(%)	随访时间(年)	NOS 评分(分)
ONUFRAK 等 <sup>[6]</sup>	2008 年	前瞻性	美国	14 567	43	14	7
IRIARREN 等 <sup>[7]</sup>	2012 年	前瞻性	美国	407 190	34	13	9
IRIARREN 等 <sup>[8]</sup>	2004 年	回顾性	美国	151 620	46.2	27	9
YUN 等 <sup>[9]</sup>	2012 年	回顾性	美国	7 176	57	15	7
CHUNG 等 <sup>[10]</sup>	2014 年	回顾性	中国台湾	38 840	45.6	12	9
COLAK 等 <sup>[11]</sup>	2015 年	前瞻性	丹麦	42 489	39.5	4.5	7
SCHANEN 等 <sup>[12]</sup>	2005 年	前瞻性	美国	13 501	43	14	9

**2.2 Meta 分析结果** 由于各研究间存在较高的异质性( $I^2 = 78.1\%$ ),故选择随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示:与非哮喘组相比,哮喘组冠心病发生风险明显增加( $HR = 1.33, 95\%CI: 1.07 \sim 1.65, P = 0.003$ ),见图 2。虽然各研究之间的异质性偏高( $I^2 = 78.1\%$ ),但是根据漏斗图或 Egger 检验没有观察到明显的发表偏倚( $P > 0.05$ )。由于纳入研究数量较少,故未进行敏感性分析。

**2.3 亚组分析** 按照性别差异进行亚组分析,结果

显示:在哮喘人群中,女性发生冠心病的风险高于男性[ $(HR = 1.42, 95\%CI: 1.20 \sim 1.67, P < 0.01)$ ] vs. ( $HR = 1.17, 95\%CI: 0.96 \sim 1.43, P < 0.01$ ),见图 3。按照是否有吸烟史进行亚组分析,结果显示:有吸烟史的哮喘患者发生冠心病的风险明显高于没有吸烟史的哮喘患者[ $(HR = 1.44, 95\%CI: 1.10 \sim 1.89, P < 0.01)$ ] vs. ( $HR = 1.16, 95\%CI: 1.06 \sim 1.27, P = 0.347$ )],见图 4。

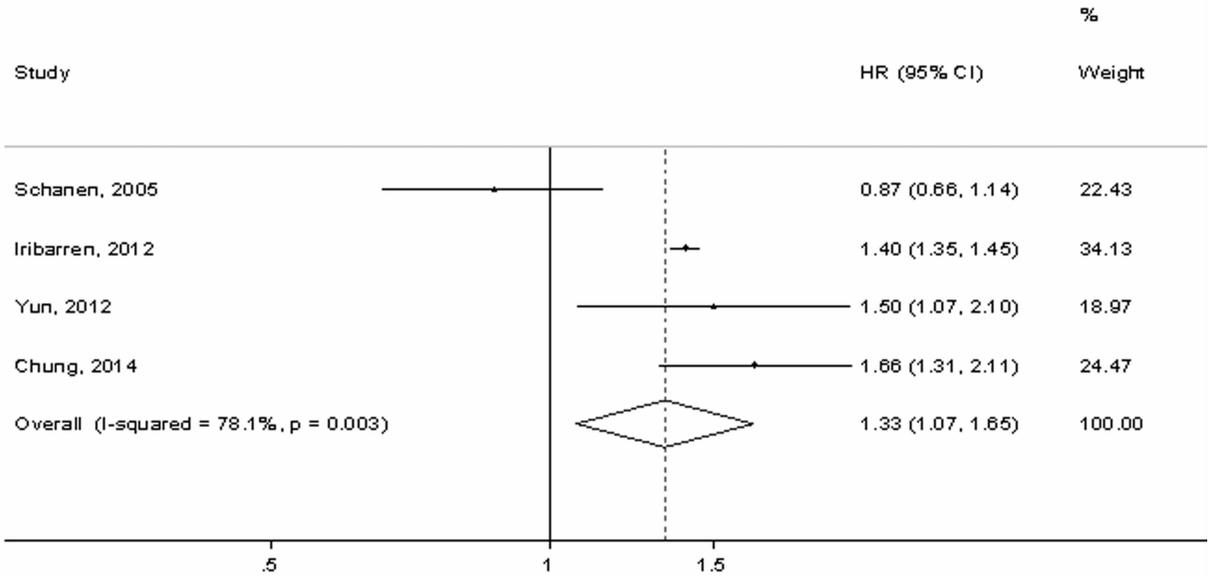


图 2 哮喘与冠心病发病风险的森林图

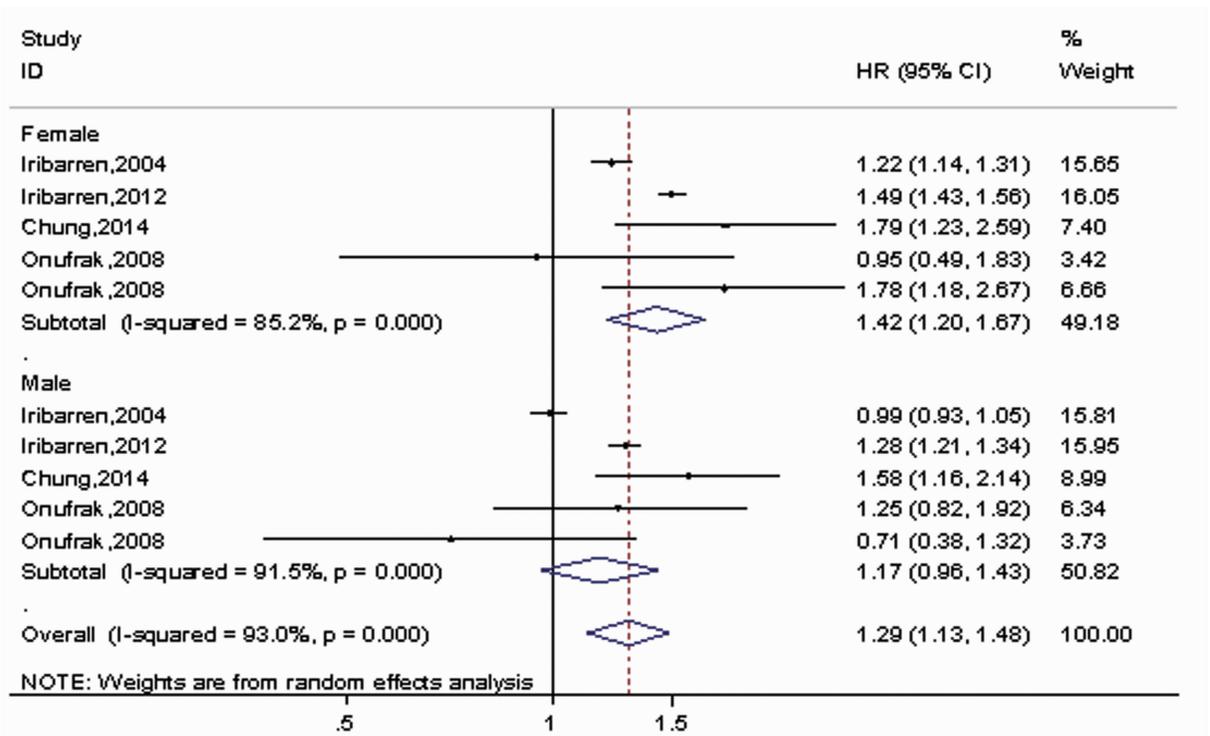


图 3 性别与哮喘患者冠心病发病风险的森林图

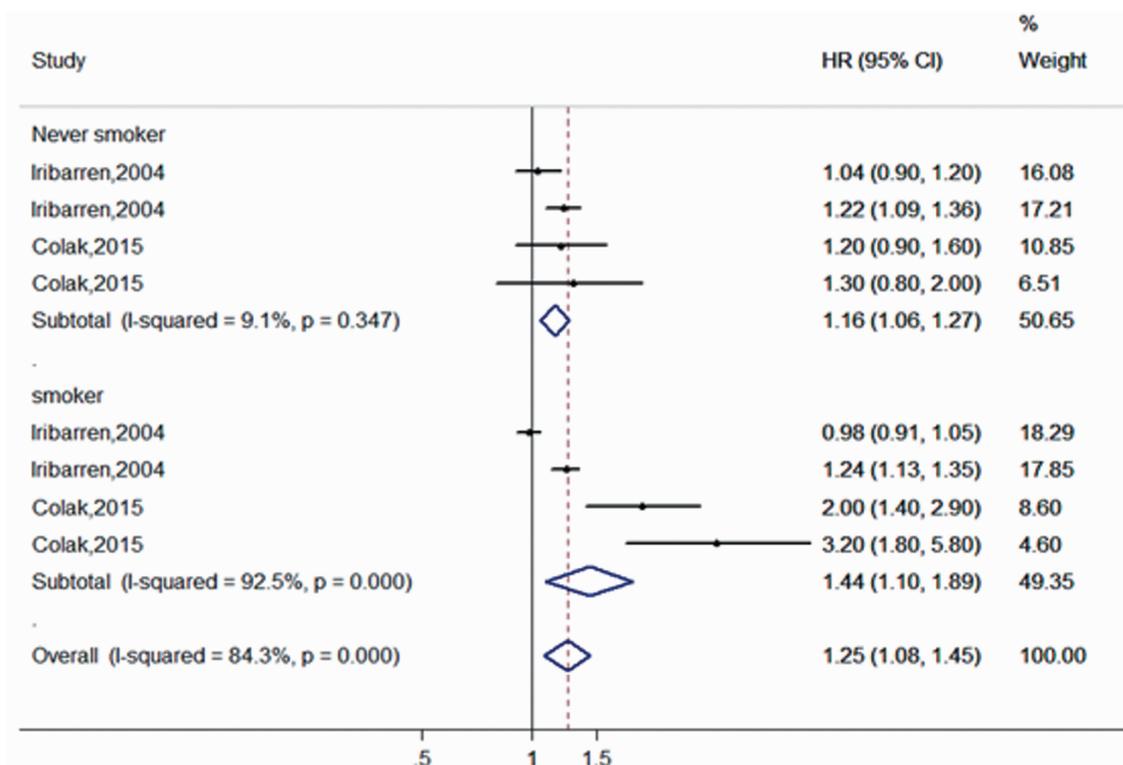


图 4 吸烟与哮喘患者冠心病发病风险的森林图

### 3 讨论

本次 Meta 分析结果表明哮喘与冠心病的发病风险密切相关,哮喘可能是冠心病发病的独立危险因素。通过亚组分析发现:哮喘与冠心病的发生风险存在性别差异,即女性发生冠心病的风险高于男性。同时,有吸烟史的哮喘患者冠心病的发病风险高于无吸烟史的哮喘患者。

目前,有关哮喘与冠心病之间的流行病学关联机制尚不清楚,哮喘可能通过多种机制导致冠心病的发生。医学界认为慢性气道炎症可能导致全身性炎症和易感性的血管疾病<sup>[12-14]</sup>。(1)过敏原是引起哮喘患者肺部炎性反应的主要原因,而这种反应会因细胞保护作用的减弱和血小板的促炎作用而加剧。炎症反应易导致凝血因子和组织因子的渗漏,进而激活哮喘患者呼吸道中的凝血系统,抗凝蛋白 C 活性的降低和纤溶系统被抑制最终导致纤维蛋白的沉积<sup>[15]</sup>。(2)除了气道慢性炎症,血管栓塞风险和哮喘药物的应用等其他因素也可能在冠心病的发生、发展中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。(3)哮喘与吸烟、缺乏运动、不健康的饮食、肥胖和哮喘药物的应用具有一定的相关性<sup>[17-19]</sup>,均可能会增加冠心病的发生风险。本次 Meta 分析结果提示有吸烟史的哮喘患者冠心病的发病风险高于无吸烟史的哮喘患者。众所周知,烟草烟雾中含有超过 7 000 种不同的化学物质和化合物,包括数以百计的毒素,刺激自由基的产生,导致血管内皮功能障碍,加重血管炎症,从而加速动脉粥样硬化病变的变性<sup>[20]</sup>。(4)哮喘与其他主要并发症相关,如糖尿病、高血压、高血脂,均为冠心病发病的主要危险因素。(5)肺功

能损害一般与冠心病的风险相关<sup>[21]</sup>。有研究表明肺功能降低的参与者的血液中炎症标志物如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  和白细胞介素-6 偏高,上述炎症标志物与动脉粥样硬化和心血管事件的发生密切相关<sup>[22-24]</sup>。

有研究显示各种肺部疾病的发病机制受性别的影响,提示性激素在调节免疫反应和慢性肺疾病中起关键作用<sup>[25-26]</sup>。本次 Meta 分析亚组分析结果显示哮喘与冠心病的发生风险存在性别差异,女性发生冠心病的风险高于男性。

本次 Meta 分析的优势在于纳入的研究均为队列研究,因此避免了回顾性病例对照研究中可能出现的回忆偏倚。此外,本次 Meta 分析中纳入的研究中大多数为大样本研究,随访时间长,文献均属于高质量,因此结论具有说服力。但本次研究仍有局限性:(1)由于纳入研究为队列研究,且随访时间长,因此失访是不可避免的。(2)纳入研究的人群大多来自欧洲国家,结论推广受限。(3)有研究表明哮喘药物的使用与冠心病的发生具有一定的相关性,但是大多数研究并没有提供哮喘药物的使用情况。(4)本次研究纳入文献数量偏少,无法按照所有异质性来源分别进行亚组分析,因此需要谨慎解读本次 Meta 分析的结果,尽可能考虑多种混杂因素带来的影响。

总之,本次 Meta 分析结果显示哮喘与冠心病的发生风险密切相关,可能是冠心病发生、发展的重要危险因素之一,未来需要更多的研究对哮喘与冠心病之间的因果关系及发生机制进行深入研究。

## 参考文献

- [1] LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHL A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1139-1147.
- [2] DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses[J]. *BMJ*, 2000, 321(7255): 199-204.
- [3] CRESSY D S, DEBOISBLANC B P. Diagnosis and management of asthma: a summary of the National Asthma Education and Prevention Program guidelines[J]. *J LA State Med Soc*, 1998, 150(12): 611-617.
- [4] EDUCATION N A, PREVENTION P. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5 Suppl): S94-138.
- [5] JUNI P, WITSCHI A, BLOCH R, et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis[J]. *JAMA*, 1999, 282(11): 1054-1060.
- [6] ONUFRAK S J, ABRAMSON J L, AUSTIN H D, et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(9): 1247-1252.
- [7] IRIBARREN C, TOLSTYKH I V, MILLER M K, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(11): 1014-1024.
- [8] IRIBARREN C, TOLSTYKH I V, EISNER M D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(4): 743-748.
- [9] YUN H D, KNOEBEL E, FENTA Y, et al. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2012, 87(10): 953-960.
- [10] CHUNG W S, SHEN T C, LIN C L, et al. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(10): 941-945.
- [11] COLAK Y, AFZAL S, NORDESTGAARD B G, et al. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the copenhagen general population study a prospective cohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): 172-181.
- [12] SCHANEN J G, IRIBARREN C, SHAHAR E, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Thorax*, 2005, 60(8): 633-638.
- [13] ZIETKOWSKI Z, TOMASIAK-LOZOWSKA M M, SKIEPKO R, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma[J]. *Respir Med*, 2009, 103(3): 379-385.
- [14] MAGNUSSEN H, WATZ H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(8): 648-651.
- [15] DE BOER J D, MAJOOR C J, VAN T VEER C A, et al. Asthma and coagulation[J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3236-3244.
- [16] SALPETER S R, ORMISTON T M, SALPETER E E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis[J]. *Chest*, 2004, 125(6): 2309-2321.
- [17] COOGAN P F, CASTRO-WEBB N, YU J, et al. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 168-176.
- [18] EIJKEMANS M, MOMMERS M, DRAAISMA J M, et al. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50775.
- [19] BRIGHAM E P, KOLAHDOOZ F, HANSEL N, et al. Association between western diet pattern and adult asthma: a focused review[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(4): 273-280.
- [20] DING D. Deleterious effect of smoking on ischemic stroke outcomes: implications for the role of chronic inflammation on atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 596-597.
- [21] TAMAGAWA E, VAN EEDEN S F. Impaired lung function and risk for stroke: role of the systemic inflammation response? [J]. *Chest*, 2006, 130(6): 1631-1633.
- [22] SAADEDDIN S M, HABBAB M A, FERNS G A. Markers of inflammation and coronary artery disease[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(1): 5-12.
- [23] HOTAMISLIGIL G S, SHARGILL N S, SPIEGELMAN B M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(591): 87-91.
- [24] KUO H K, YEN C J, CHANG C H, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 371-380.
- [25] CARD J W, ZELDIN D C. Hormonal influences on lung function and response to environmental agents: lessons from animal models of respiratory disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(7): 588-595.
- [26] LIGEIRO D E, OLIVEIRA A P, OLIVEIRA-FILHO R M, DA SILVA Z L, et al. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(1): 20-27.

# 自噬与肿瘤干细胞的研究新进展\*

龙梅芳,熊芳综述,叶小群<sup>△</sup>审校

(南昌大学第二附属医院呼吸内科,南昌 330006)

**[摘要]** 自噬是依赖于溶酶体,清除受损或多余蛋白及细胞器的一种降解途径,在细胞的生长、分化和维持内环境稳态等方面起重要作用。现今自噬已成为研究热点,近期研究表明自噬在肿瘤干细胞的起源、发生、发展和侵袭中起关键作用,自噬的增强或减弱,对各种肿瘤干细胞具有不同的影响,既可抑制肿瘤干细胞的发展,也可促进其存活并维持干细胞特性。本文将探讨归纳肿瘤及肿瘤干细胞中的自噬行为及相应生物学作用,为消除肿瘤干细胞及提高肿瘤的疗效提供新的思路。

**[关键词]** 自噬;肿瘤干细胞;肿瘤

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3209-04

自噬(autophagy)是一种高度保守的分解代谢过程,是细胞非选择性的降解和吞噬细胞质中受损变性的蛋白、脂质、细胞器及细胞内病原体,并利用降解产物供能和提供原料等,从而促进细胞生存并维持稳态<sup>[1]</sup>。在不同种类的肿瘤及肿瘤发展的不同阶段中,自噬发挥着促进和抑制两种不同的影响,通过激活和抑制自噬可以提高肿瘤的疗效<sup>[2]</sup>。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一种具有自我更新、多向分化和无限增殖潜能为特征的未成熟细胞,与肿瘤的发生、发展、转移及耐药有密切相关。这一理论为筛选靶向杀伤肿瘤干细胞的药物,提高药物对肿瘤的疗效,提供了理论依据<sup>[3]</sup>。自噬在肿瘤干细胞的生物学活动中亦起着重要作用,现今仍在不断探索中,本文将对自噬及其在肿瘤和肿瘤干细胞中的作用进行综述。

## 1 自噬

自噬是所有真核生物所特有的一种古老的生物学现象,过去 70 年来一直在研究<sup>[4]</sup>。研究发现,自噬有两种不同的分类方法:(1)根据自噬对降解底物的选择不同,将自噬分为选择性自噬(例如在营养剥夺期间)和非选择性自噬(例如在病原体侵袭或细胞器受损时)<sup>[5]</sup>。(2)根据细胞内底物运送到溶酶体的方式不同,分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)、分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。

目前,自噬的信号通路包括:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin mTOR)信号转导通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase P13K/Akt)信号转导通路、活性氧类(reactive oxygen species, ROS)信号

转导通路、NF- $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)信号转导通路等。

正常生理情况下,大多数细胞中的自噬维持在较低的水平。当细胞内、外受到应激源刺激时,自噬可以显著增加,使细胞更好地适应这些改变<sup>[6]</sup>。应激源包括饥饿、缺氧、细胞内病原体的感染等。在营养物质被剥夺情况下,自噬能为细胞提供代谢中间体来满足生物能量需求。DU 等<sup>[7]</sup>研究发现,在葡萄糖营养剥夺的情况下,发现小鼠的心肌细胞中出现大量的自噬现象,减少因营养物质缺乏出现心肌细胞死亡;在缺氧期间,自噬可清除细胞质内过多的活性氧(ROS),从而减轻给细胞造成的氧化损伤;CHEN 等<sup>[8]</sup>表明在缺氧环境下番茄红素(抗氧化剂)可诱导自噬保护心肌细胞免于凋亡,研究者通过基因沉默 Bcln1,破坏自噬,同样剂量下的番茄红素,缺氧环境下出现心肌细胞大量凋亡,验证了作者的推测。当病原体入侵后,细胞自噬通过膜结构包裹病原体形成自噬泡,进而与溶酶体融合降解,这个过程称为异自噬(xenophagy),代表了“最先进”的免疫效应机制<sup>[9]</sup>。在一般外界应激源刺激下,自噬可以促进细胞存活,当自噬不适时的发生或过度激活,则会导致非程序性细胞凋亡(自噬性细胞凋亡)。研究表明神经节苷脂治疗病理状态下的神经胶质细胞时,可通过 ROS 介导神经胶质细胞自噬性凋亡,从而维持内环境的稳定<sup>[10]</sup>。

## 2 肿瘤中自噬表现的两面性

自噬与各种生理病理过程和人类疾病密切相关,在肿瘤中的作用已被广泛研究,其可抑制早期肿瘤的发展,但也会促进晚期肿瘤的转移,起着一把“双刃剑”的作用<sup>[2]</sup>。(1)早期肿瘤阶段中的自噬,20 世纪

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660493);江西省自然科学基金资助项目(20171BAB205053,20143ACB20011)。 作者简介:龙梅芳(1990—),在读硕士,主要从事肿瘤和呼吸系统方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:511201663@qq.com。

80 年代科学家就已经发现,肿瘤细胞的自噬能力与周围细胞相比,处于较低的水平。研究证明,自噬的缺陷导致受损蛋白质和细胞器的累积,诱导细胞产生应激反应,进而导致基因损伤、染色体不稳定、慢性组织损伤等,这些因素在肿瘤的起始阶段和肿瘤的转化过程起着重要的作用<sup>[11]</sup>。在研究特异性敲除 ATG5 的动物小鼠模型中,损伤的小鼠肝细胞诱发氧化应激和 DNA 损伤,因为自噬能力缺陷,不能有效的清除损伤的细胞器和蛋白质,累积的氧化损伤引起脂肪变性,最后诱发肝癌<sup>[12]</sup>,表明自噬可抑制肿瘤的发生。(2) 研究发现晚期肿瘤阶段中的自噬,当肿瘤面对氧化应激,如:缺氧、pH 改变、营养物质剥夺,自噬可以缓解细胞代谢压力,维持细胞活性,可以认为,自噬是肿瘤细胞的生存机制之一<sup>[13]</sup>。通过体内模型实验发现,自噬通过维持线粒体的结构和功能,维持肿瘤代谢,促进肿瘤生长<sup>[14]</sup>。YANG 等<sup>[15]</sup>研究胰腺癌转移模型中发现,胰腺癌与自噬有明显的依赖关系,自噬在胰腺癌中的水平明显更高,当用氯喹抑制自噬后,小鼠模型胰腺癌消退,存活时间延长。该研究说明自噬可促进癌症的进展。

### 3 正常干细胞中的自噬

干细胞是指具有增殖、自我更新能力及多向分化潜能的未分化细胞。研究发现自噬参与多种干细胞的调节<sup>[16]</sup>。OU 等<sup>[14]</sup>研究表明自噬可以减缓氧化应激,促进胚胎干细胞的存活。研究者利用高浓度的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 mM) 诱导人胚胎干细胞发现了细胞凋亡。然而,添加 3-甲基腺嘌呤(自噬抑制剂)与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的组合发现人胚胎干细胞出现更多的凋亡。目前,国内外对造血干细胞中自噬的研究较少,现有研究表明自噬在造血干细胞中高度活跃,调控造血干细胞的静息、自我更新和分化的动态平衡<sup>[17]</sup>。如果这个平衡被打破,贫血、淋巴细胞减少、骨髓增生或造血恶性肿瘤(如白血病)等疾病将会接踵而来。研究发现自噬可以保护间充质干细胞,HOU 等<sup>[18]</sup>发现辐射可以诱导活性氧(ROS)积累,导致间充质干细胞损伤。饥饿或雷帕霉素诱导的自噬,可以减少 ROS 的积累和 DNA 损伤并维持间充质干细胞的干性。此外,抑制自噬导致 ROS 积累和 DNA 损伤的增加,则导致间充质干细胞的干性丧失。

### 4 肿瘤干细胞中的自噬

肿瘤干细胞能通过自我更新和无限增殖维持肿瘤细胞群的生命力,最近的研究证明,自噬对肿瘤干细胞的存活及其耐药有关键作用。

**4.1 结肠癌干细胞与自噬** 结肠癌是最常见的恶性肿瘤之一<sup>[19]</sup>。常规的抗癌治疗(放射/化学疗法)主要是杀死肿瘤中大部分快速增殖的癌细胞,但可以保留相对静止的肿瘤干细胞。KWATRA 等<sup>[20]</sup>研究发现

来自苦瓜中的甲醇提取物可通过激活自噬来抑制结肠癌干细胞存活,进而提高化学药物对结肠癌的疗效。文献描述姜黄素可抑制肿瘤干细胞的自我更新,从而使耐药性肿瘤干细胞重新对药物敏感<sup>[21]</sup>。但 KANTARA 等<sup>[22]</sup>发现 DCLK1 阳性结肠癌干细胞亚型可抵抗姜黄素的毒性作用。姜黄素通过启动自噬过程(诱导酸性囊泡的形成,募集 LC3 到自噬体,增高 Bcln1 的表达)从而减弱杀伤结肠癌干细胞的能力。DCLK1-siRNA 沉默后自噬相关蛋白表达减少,结肠癌干细胞凋亡增多。由此猜测 DCLK1-siRNA 联合姜黄素将可能成为治疗结肠癌的新疗法。上述研究表明,激活自噬有利于结肠癌干细胞的存活,抑制自噬可提高肿瘤干细胞对化疗药物的敏感性,提高抗结肠癌的疗效。

**4.2 肝癌干细胞与自噬** 国内外对肝癌的基础研究中,肝癌干细胞的研究一直备受关注,这群细胞虽仅占肝癌细胞很小的比例,但它具有很高的致瘤性、转移能力和耐药性,在肝癌的发生、发展中扮演了重要的角色。肝癌常处于低氧低营养的肿瘤微环境中。肝癌干细胞是如何调控肝癌细胞适应这种微环境的机制尚不清楚。SONG 等<sup>[23]</sup>研究表明,自噬有助于 CD133 阳性肝癌干细胞在低氧和低营养的肿瘤微环境中的存活。研究者发现在低氧和低营养情况下,CD133 阳性肝癌细胞系比例增加,肝癌干细胞的干性更强,自噬囊泡和 LC3 自噬蛋白比例更多,凋亡比例更少;加入自噬抑制剂氯喹后,自噬水平下降,CD133 阳性肝癌干细胞的凋亡数量明显增多,自我更新能力减弱。LI 等<sup>[24]</sup>研究发现,CD133 阳性的肝癌干细胞可诱导自噬抵抗干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的免疫监控。ATG5 自噬蛋白敲低后可阻止肝癌干细胞诱导自噬,减弱肝癌干细胞增殖能力,增强干扰素- $\gamma$  免疫杀伤作用。上述两个例子表明自噬可保护肝癌干细胞。因此,猜测抑制自噬可增强肝癌干细胞对放化疗的敏感性,改善抗癌疗效。

**4.3 胰腺癌干细胞与自噬** 胰腺癌是恶性肿瘤中致死率最高、为数不多的发病率与病死率几乎相等的恶性肿瘤之一,近期研究表明,由 OPN/NF- $\kappa$ B 信号通路介导的自噬可维持胰腺癌干细胞的活性<sup>[25]</sup>。实验发现自噬相关蛋白 LC3 II / I 与胰腺癌干细胞标志物醛脱氢酶 1 (ALDH1)、CD44、CD133 的表达呈正相关,通过沉默 ATG5、ATG7 和 BECN1 或加入自噬抑制剂氯喹阻断自噬,在体外和体内中具有 ALDH1 活性的肿瘤干细胞群体表达降低,对吉西他滨的抵抗力减弱。ZHU 等<sup>[26]</sup>研究发现间歇性缺氧条件下由缺氧因子-1 $\alpha$  诱导的自噬可促进胰腺癌干细胞的转移和侵袭。自噬相关蛋白(LC3 和 Bcln1)和上皮间质转化(EMT)相关标志物(E-钙黏蛋白,波形蛋白和 N-钙黏

蛋白)表达水平高于常氧组,同时沉默缺氧因子-1 $\alpha$ 和抑制自噬后,胰腺癌干细胞的侵袭能力明显下降。SINGH 等<sup>[27]</sup>研究表明,罗特林通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导自噬促进胰腺癌干细胞的存活。由此笔者猜测,抑制自噬可增强胰腺癌干细胞对化疗的敏感性,减弱胰腺癌的侵袭能力。

**4.4 前列腺癌干细胞与自噬** 根据国内外研究发现,在世界范围内,前列腺癌的发病率存在明显地理和种族差异,在欧洲和美国,前列腺癌占男性恶性肿瘤发病率的第 2 位,亚洲国家的发病率远低于欧洲国家,但近年来呈现上升趋势<sup>[28]</sup>。前列腺癌干细胞在癌症起始、进展和耐药中起主要作用。然而,在前列腺干细胞中诱导自噬的分子机制尚不清楚。KUMAR 等<sup>[29]</sup>研究罗特林(一种抗过敏和蠕虫的药物,现在可用于癌症的治疗)通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导前列腺癌干细胞的自噬和凋亡。在罗特林的诱导下,发现前列腺癌干细胞出现大量的凋亡,同时通过电镜等技术观察前列腺癌干细胞出现大量的自噬颗粒;利用 RNAi 技术沉默 Beclin-1 和 ATG-7 的表达,自噬能力减弱,前列腺癌的凋亡速度减缓,研究证实罗特林诱导前列腺癌干细胞凋亡是诱导自噬实现的。

**4.5 膀胱癌干细胞与自噬** 膀胱癌是男性排名第 4,女性排名第 9 的最常见的癌症,是全球发病和病死的主要原因<sup>[30]</sup>。自噬是实体瘤耐药性的关键因素。然而,自噬调节膀胱癌干细胞的机制尚不清楚。OJHA 等<sup>[31]</sup>研究发现,通过普通膀胱癌细胞(T24)和耐药的膀胱癌干细胞(RT24)对比发现,在吉西他滨(GC)和丝裂霉素(MM)化疗药物的诱导下,T24 的细胞凋亡率明显大于 RT24,检查自噬通量的表达,RT24 中 LC3 II / I 高于 T24;使用渥曼青霉素(PI3K 自噬抑制剂)阻断 GC 或 MM 诱导的自噬,增加了膀胱癌干细胞的凋亡数量,进一步用 siRNA 方法敲除了自噬基因 Beclin1 实验结果相似。实验表明,氯喹联合吉西他滨、米霉素两种化疗药物,可以抑制膀胱癌细胞的生长、发育、成熟。自噬在膀胱癌干细胞的自我更新、分化、成瘤性、化疗敏感性等方面发挥重要作用,因此自噬抑制剂的应用有望成为膀胱癌新的治疗措施。

**4.6 肺癌干细胞与自噬** 肺癌的发病率和病死率在近 50 年来明显上升,20 世纪末,肺癌已成为发病率和病死率均居全球首位的恶性肿瘤<sup>[32]</sup>。迫切需要了解肺癌细胞的发生、发展和耐药等机制,为患者寻求更有效的治疗方法。近期研究表明肺癌干细胞利用自噬机制来维持肺癌的存活、耐药和复发。YANG 等<sup>[33]</sup>从 A549 肺癌细胞株中分离肺癌干细胞并且抑制自噬来增强顺铂的细胞毒作用,给肺癌的治疗带来的新的方向。研究者使用荧光激活细胞分选仪

(FACS)分离的 SP(slide population cells)细胞中,发现 MDR1 和 ABCG2 的表达显著上调,说明具有干细胞的特性。在普通培养条件下,肺癌干细胞的自噬水平低于肺癌细胞,然而在顺铂作用下,肺癌干细胞的自噬水平明显上升,Beclin1 和 LC3 II / I 表达上调,凋亡能力低于普通的肺癌细胞。使用 3-磷酸腺苷(3-MA)自噬抑制剂后,发现 SP 的凋亡比例明显上升。实验结果表明,自噬有助于 A549 肺癌 SP 细胞对顺铂的耐药能力,自噬可能是肺癌治疗中具有吸引力的靶点。

## 5 结语与展望

肿瘤的治疗的一直以来是全球不断努力攻克的难题。研究发现,在肿瘤的发生、发展中,自噬和肿瘤干细胞发挥着重要作用,二者对肿瘤的治疗也起着关键的作用。研究表明,在肿瘤治疗中,肿瘤干细胞中的自噬起着一把“双刃剑”的作用。在抗肿瘤治疗时,自噬起着协同作用,诱导肿瘤干细胞自噬性凋亡;而在耐药肿瘤细胞中,自噬却起着拮抗作用,保护肿瘤干细胞,抵抗化疗药物的毒性作用。目前对肿瘤干细胞中自噬的调节机制的研究尚少,肿瘤干细胞自噬研究的突破,将会为肿瘤治疗提供新的理论依据。

## 参考文献

- [1] CUI J, GONG Z, SHEN H M. The role of autophagy in liver cancer: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(1): 15-26.
- [2] LIU J, DEBNATH J. The evolving, multifaceted roles of autophagy in cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2016(130): 1-53.
- [3] HUANG Z J, WU T T, LIU A Y, et al. Differentiation and transdifferentiation potentials of cancer stem cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 39550-39563.
- [4] KLIONSKY D J. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 931-937.
- [5] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(4): 775-795.
- [6] MURROW L, DEBNATH J. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013(8): 105-137.
- [7] DU X H, XIAO R J, XIAO F, et al. NAF-1 antagonizes starvation-induced autophagy through AMPK signaling pathway in cardiomyocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(7): 816-823.
- [8] CHEN F, SUN Z W, YE L F, et al. Lycopene protects against apoptosis in hypoxia/reoxygenation-induced H9C2

- myocardioblast cells through increased autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1358-1365.
- [9] MAO K, KLIONSKY D J. Xenophagy: a battlefield between host and microbe, and a possible avenue for cancer treatment[J]. *Autophagy*, 2017, 13(2): 223-224.
- [10] HWANG J, LEE S, LEE J T, et al. Gangliosides induce autophagic cell death in astrocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(3): 586-603.
- [11] TIAN Y, KUO C F, SIR D, et al. Autophagy inhibits oxidative stress and tumor suppressors to exert its dual effect on hepatocarcinogenesis [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(6): 1025-1034.
- [12] BRECH A, AHLQUIST T, LOTHE R A, et al. Autophagy in tumour suppression and promotion[J]. *Mol Oncol*, 2009, 3(4): 366-375.
- [13] GUO J Y, KARSLI-UZUNBAS G, MATHEW R, et al. Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytomas and maintains lipid homeostasis [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(13): 1447-1461.
- [14] OU X, LEE M R, HUANG X X, et al. SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5): 1183-1194.
- [15] YANG S H, WANG X X, CONTINO G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(7): 717-729.
- [16] GUAN J L, SIMON A K, PRESCOTT M, et al. Autophagy in stem cells [J]. *Autophagy*, 2013, 9(6): 830-849.
- [17] WARR M R, KOHLI L, PASSEGUE E. Born to survive Autophagy in hematopoietic stem cell maintenance [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(13): 1979-1980.
- [18] HOU J, HAN Z P, JING Y Y, et al. Autophagy prevents irradiation injury and maintains stemness through decreasing ROS Generation in mesenchymal stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e844.
- [19] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [20] KWATRA D, SUBRAMANIAM D, RAMAMOORTHY P A, et al. Methanolic extracts of bitter melon inhibit colon cancer stem cells by affecting energy homeostasis and autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 702869.
- [21] SAHA S, ADHIKARY A, BHATTACHARYYA P, et al. Death by design: where curcumin sensitizes drug-resistant tumours [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2567-2584.
- [22] KANTARA C, O'CONNELL M, SARKAR S, et al. Curcumin promotes autophagic survival of a subset of colon cancer stem cells, which are ablated by DCLK1-siRNA [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2487-2498.
- [23] SONG Y J, ZHANG S S, GUO X, et al. Autophagy contributes to the survival of CD 133<sup>+</sup> liver cancer stem cells in the hypoxic and nutrient-deprived tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(1): 70-81.
- [24] LI J, CHEN J N, ZENG T TG, et al. CD133<sup>+</sup> liver cancer stem cells resist interferon-gamma-induced autophagy [J]. *BMC Cancer*, 2016(16): 15.
- [25] YANG M C, WANG H C, HOU Y C, et al. Blockade of autophagy reduces pancreatic cancer stem cell activity and potentiates the tumoricidal effect of gemcitabine [J]. *Mol Cancer*, 2015(14): 179.
- [26] ZHU H T, WANG D Q, ZHANG L R, et al. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1 alpha promotes EMT and metastatic ability of CD133<sup>+</sup> pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 935-942.
- [27] SINGH B N, KUMAR D, SHANKAR S, et al. Rottlerin induces autophagy which leads to apoptotic cell death through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway in human pancreatic cancer stem cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(9): 1154-1163.
- [28] GOMELLA L G. Prostate cancer statistics: anything you want them to be [J]. *Can J Urol*, 2017, 24(1): 8603-8604.
- [29] KUMAR D, SHANKAR S, SRIVASTAVA R K. Rottlerin induces autophagy and apoptosis in prostate cancer stem cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 179-189.
- [30] BABJUK M, BURGER M, ZIGEUNER R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013 [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(4): 639-653.
- [31] OJHA R, SINGH S K, BHATTACHARYYA S. JAK-mediated autophagy regulates stemness and cell survival in cisplatin resistant bladder cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(11): 2484-2497.
- [32] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung Cancer Statistics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016(893): 1-19.
- [33] YANG Y, FAN Y, QI Y, et al. Side population cells separated from A549 lung cancer cell line possess cancer stem cell-like properties and inhibition of autophagy potentiates the cytotoxic effect of cisplatin [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(2): 929-935.

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.022

TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路与心肌梗死后心肌纤维化关系研究进展\*黄明剑,温志浩,庞 延 综述,卢健棋 $\Delta$  审校

(广西中医药大学第一附属医院心血管内科一病区,南宁 530023)

**[摘要]** 众多研究表明心肌纤维化(MF)与心肌梗死后(简称心梗)预后关系密切相关,对心梗后 MF 的机制、影响因素及治疗干预研究越来越受到重视。TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路是心梗后 MF 发生、发展过程中重要的影响通路,本文主要对近年来该通路研究近况做一回顾和思考。

**[关键词]** 转化生长因子  $\beta$ ; Smads; 心肌梗死; 心内膜心肌纤维化症

**[中图分类号]** R542.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3213-03

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是指心肌胶原纤维过量沉积和比例失调最终导致心功能不全的一种病理变化,除此之外, MF 还是心肌梗死(简称心梗)后恶性心律失常的关键影响因素<sup>[1]</sup>。如何调控 MF 的进程,对于改善心梗预后具有重要意义。研究发现,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smads 信号传导通路异常能够影响成纤维细胞分化、迁移和纤维化相关因子表达从而促进 MF<sup>[2-3]</sup>。近年来针对 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路与心梗后 MF 发生、发展机制等研究越来越多,并得到了许多成果和启示,现笔者对近年来的相关研究进行回顾与思考。

## 1 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路与心梗后 MF 的关系

TGF- $\beta_1$  是 TGF- $\beta$  家族中广泛存在于哺乳动物细胞中且生物学作用较为重要的主要亚型,被认为是促组织纤维化较为重要的影响因子<sup>[4]</sup>, TGF- $\beta$  的生物活性作用较为丰富,研究发现当 TGF- $\beta$  受到纤溶酶、基质金属蛋白酶(MMP)-2 及血小板反应蛋白(TSP)-1 等激活后在基质降解及保持基质稳定性中起重要作用, TGF- $\beta$  还是多通路信号的激活者,包括 c-Jun-N 末端激酶(JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及细胞外信号调节激酶(Erk)等。目前 Smad 蛋白被认为是介导 TGF- $\beta$  信号传导的主要下游作用底物,其主要分为:(1)受体型(R-Smads),包括 Smad 2、3;(2)通用型(Co-Smads);(3)抑制型(I-Smads),包括 Smad 6、7<sup>[5]</sup>。在正常情况下, TGF- $\beta$  信号传导主要分为活化、转录和转移 3 个步骤,即 TGF- $\beta_1$  受体活化使 R-Smads 磷酸化后 $\rightarrow$ 与 Co-Smads 结合转录成 Smad 复合物 $\rightarrow$ 复合物转移到细胞核内参与调控基因转录,而 Smad3 磷酸化的激活被认为是 TGF- $\beta_1$  发挥促纤维化的关键步骤,此外, I-Smads 中的 Smad7 可与 TGF- $\beta_1$  受体发生拮抗性结合阻止 R-Smads 磷酸化<sup>[6-7]</sup>,有报道,在梗死心肌区可发现 TGF- $\beta$ 、Smad3 表达上

调而 Smad7 表达下降, TGF- $\beta$  可以抑制趋化因子和促炎细胞因子合成参与梗死心肌区的炎性反应,此外,血管紧张素 II (Ang II)与 TGF- $\beta$  相互作用还能够诱导成纤维细胞外基质蛋白和内皮糖蛋白表达并且上调 TIMP 及 PAI-1 增强胶原 I 型和 III 型胶原合成使胶原沉积导致 MF 发生<sup>[8]</sup>。

## 2 影响 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路因子相关研究

MF 在心血管疾病中普遍发生,可以导致心肌顺应性下降从而影响心肌收缩和舒张功能,了解 MF 调节机制对于研究有效预防和治疗措施意义重大。微小 RNA(microRNA, miR)是一种负性调节 mRNA 降解或翻译,影响基因表达的非编码 RNA 分子。CHEN 等<sup>[9]</sup>发现大鼠心梗 2 周和 4 周后 miR-24 水平与左室舒张和收缩末期直径及左室射血分数呈正相关,与 TGF- $\beta_1$  水平呈负相关,这可能与 miR-24 能够抑制 TGF- $\beta_1$  在梗死心肌区促成纤维细胞增殖作用有关。HONG 等<sup>[10]</sup>则发现 miR-22 能够下调 Ang II 和 TGF- $\beta$ R I 表达,降低胶原合成对抗 MF。TAO 等<sup>[11]</sup>研究显示, miR-433 可介导下调 JNK1 表达引发 ERK 和 p38 激酶激活 Smad3 磷酸化。miR-29、miR-30 和 miR-133 可抑制结缔组织生长因子(CTGF)表达降低胶原合成, miR-328 可以上调 TGF- $\beta$ R III 激活 Smad2/3 和 TGF- $\beta_1$  促进 MF, miR 家族目前被发现已有 1 900 余种,对于心梗后 MF 的研究只是凤毛麟角,对于 MF 的深入研究价值仍然非常巨大<sup>[12-13]</sup>。

Intermedin(IMD)是钙基因相关肽超家族的成员, FANG 等<sup>[14]</sup>探讨 IMD1-53 在新生心梗大鼠中的作用发现, IMD1-53 可以明显弱化梗死瘢痕区 TGF- $\beta$ /Smad3 信号传导及抑制 I、III 型胶原蛋白表达。ZHANG 等<sup>[15]</sup>的心梗模型发现 Notch3 信号传导能够抑制 TGF- $\beta_1$ /Smad3 表达和下调  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)及 I 型胶原表达,阻碍心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化;而 MOIN 等<sup>[16]</sup>的心力衰竭临床研

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目 81560760。 作者简介:黄明剑(1981-),副主任医师,硕士,主要从事西医心血管疾病方面的研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail: lujianqi666@163.com。

究也证实了 Notch3 信号传导的抗 MF 作用。NLRC5 已被证实能够介导 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号促肝、肺纤维化的作用,近年来有研究表示 NLRC5 敲除后亦可在梗死心肌中介导 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号传导抑制 MF 细胞增殖和迁移<sup>[17]</sup>,与 eIF3a 敲除作用相同<sup>[18]</sup>。KHAN 等<sup>[19]</sup>研究中发现心梗大鼠纤维蛋白-2 敲除后能够导致 Ang II 失去激活 TGF- $\beta$ /Smad3 信号能力并促进利尿钠肽表达对抗纤维化。此外,当心梗发生后,组织蛋白酶 S 表达会异常升高和活化并抑制 R-Smads 激活和纤连蛋白表达,有效改善梗死后左心室收缩和舒张功能<sup>[20]</sup>。另外研究报道钙激活氯离子通道因子 ANO1 同样具有抑制 TGF- $\beta$ /Smad3 活化途径从而抑制心梗大鼠 MF 作用<sup>[21-23]</sup>;白细胞介素(IL)-6 在心肌缺氧情况下能够促进心肌细胞凋亡和抑制 Smad3 激活,同时促进血管内皮细胞(ECs)血管生成;肿瘤坏死因子相关蛋白-6(CTRP6)通过减弱 TGF- $\beta_1$  诱导的成纤维细胞迁移和  $\alpha$ -SMA 及心肌素相关转录因子-A(MRTF-A)表达,增强 CF 活化蛋白激酶(AMPK)和 Akt 磷酸化介导 MF 发生,但研究发现 CTRP6 对 Smad3 磷酸化却无明显影响。

### 3 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路在心梗后 MF 治疗中的研究进展

MF 是直接影响心梗预后的重要因素,心梗后 MF 过程较为复杂,目前普遍认为 MF 发生、发展与心梗后交感神经系统(SNS)、肾素血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、基质金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)炎性细胞因子(包括肿瘤坏死因子  $\alpha$  和 IL 等)及 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路等激活密切相关,其相互之间发挥着促进或抑制的交叉作用。众多的实验研究显示,无论是传统医学还是现代医学,其改善实验动物心梗后 MF 的机制尚不十分明确,但可能与抑制 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路有关。现代药理实验的广泛开展,为中医药在临床的应用提供了更为有力的依据。丹皮酚为中药牡丹皮的有效成分之一,时召平等<sup>[24]</sup>通过大鼠实验研究证实,相对于模型组,丹皮酚组急性心梗大鼠 MF 程度减轻,且 TGF- $\beta_1$ 、Smad2 mRNA 及蛋白表达降低,这提示丹皮酚可能通过调控 TGF- $\beta_1$ 、Smad2 mRNA 和蛋白表达水平来干预实验性急性心梗大鼠的心室重构进程。大蒜辣素是国际公认的大蒜活性物质,具有明显的心血管保护作用,李少春等<sup>[25]</sup>证实大蒜辣素能够下调急性心梗大鼠心肌 TGF- $\beta_1$ 、Smad3 蛋白表达,上调 Smad7 表达,具有抗心梗后 MF 的作用。另外,中成药抗心梗后 MF 的研究也取得一定成就。相关研究表明,在心梗后心室重构的过程中,TGF- $\beta_1$ /Smads 通路为关键调控因子,而血塞通则通过对 TGF- $\beta_1$  mRNA、Smad3 mRNA 的负性调节及增加 Smad7 mRNA 的表达,从而抑制 MF,改善心肌重塑<sup>[26]</sup>。吴以岭等<sup>[27]</sup>认为,心室重构的实质就是心脏脉络中的瘀血、水饮等病理产

物堆积,导致心脏变形变厚。这与西医学近年来提出的血流动力学改变,导致细胞外基质沉着、心室重构的机制相吻合。芪苈强心胶囊(黄芪、葶苈子、人参、附子等)具有益气温阳、活血通络、利水消肿之功效,相关的研究发现,服用芪苈强心胶囊 4 周后的急性心梗大鼠 MF 程度较模型组减轻( $P < 0.05$ ),且 TGF- $\beta_1$  和 p-Smad3 等表达明显降低( $P < 0.05$ )<sup>[28]</sup>,说明芪苈强心胶囊能够抑制心梗大鼠 MF,其机制可能与调控 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路相关蛋白有关。加参方(香加皮、三七等)为张伯礼院士的临床常用方,大量前期临床及实验研究均提示本方有改善心室重构的作用,而高原等<sup>[29]</sup>进一步研究表示该方能够抑制大鼠缺血危险区心肌组织中的 TGF- $\beta_1$  和 Smad2、3 蛋白表达,从而抑制 MF 并且该作用成剂量依赖性。另外,通过心肌缺血大鼠实验证实参芪益气温滴丸能够调节 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,从而降低 MF 程度<sup>[30]</sup>。西药对于此信号通路的影响研究也进入了较为成熟的阶段。左卡尼丁能够通过清除氧自由基及优化调节能量代谢,进而减少对各种信号转导系统的激活,从而减少 TGF- $\beta_1$  的生成,抑制 MF,改善心肌重构。李佳彧等<sup>[31]</sup>通过心梗大鼠实验发现,左卡尼丁组心梗区 TGF- $\beta_1$  mRNA 表达水平明显下降,从而证实了上述观点。既往研究发现,血管紧张素 II (Ang II) 通过刺激血管紧张素 I 型受体(AT1)可直接诱导 TGF- $\beta_1$  的生成,促进 MF,从而使心肌重构<sup>[32]</sup>。韩素霞<sup>[33]</sup>等通过使用 AT1 拮抗剂氯沙坦钾干预心梗大鼠,以观察对梗死心肌 TGF- $\beta_1$  表达的影响,最后证实氯沙坦钾能够有效抑制心梗区 Ang II 及 TGF- $\beta_1$  的表达,从而抑制心肌重构,且该作用呈剂量依赖性。近年来发现,他汀类药物除了具有调节血脂的作用外,还具有抗炎、抗氧化应激、改善内皮功能等作用<sup>[34]</sup>。有研究证实,瑞舒伐他汀可能通过降低大鼠心梗区 TGF- $\beta_1$  的表达水平,调节  $\alpha$ -SMA 表达,减少心肌成纤维细胞生成,减少胶原沉积,抑制心肌重构<sup>[35]</sup>。另一项研究证实,硫酸锌联合阿司匹林对大鼠急性心梗区有很好的保护作用,其机制可能是通过抑制 TGF- $\beta$  及 COX-2 的表达,促进 SOD-1 及 GPX-4 的表达,从而抑制炎症反应,实现对梗死心肌的保护作用<sup>[36]</sup>。

### 4 结 语

目前,急性心梗的治疗不仅要尽早开通血流灌注,预后方面除了积极预防血栓再形成以外,更要注重延缓 MF 的发展,这对于远期生存预后具有重大意义。心梗后 MF 发展过程涉及多种基因、生物分子及信号通路等众多互为影响因素。回顾以上研究可以发现,TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路是其中一个较为重要的影响通路,但其作用机制并未完全明确,影响因素亦较多,其针对性药物研究多局限在动物实验阶段,且缺乏远期疗效观察,药物浓度影响等方面研究证据亦不足,临床试验病例研究数量较为有限,大规

模多中心临床试验开展难度较大。目前西医治疗上多以 ARB、ACEI、 $\beta$  受体阻滞剂等作为抑制 MF 发展主要药物,但临床上有时候也存在一定限制,如血压偏低、心率较慢、肾功能不全等,中医治疗方面多集中在活血化痰药物研究,也得到了不少的成效,但其主要作用机制明确性及药物剂量差异性等仍需探索。在今后的研究中,需要做更大样本量、更加深入的探索,结合现代化指标及医疗技术,以便开展大样本多中心临床研究,寻找抗 MF 多靶点疗效药物,更好为患者服务。

## 参考文献

- [1] FRANCIS STUART S D, DE JESUS N M, LINDSEY M L, et al. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction[J]. *J Mol Cellular Cardiol*, 2015(91):114-122.
- [2] AL H D, CZUBRYT M P. A primer on current progress in cardiac fibrosis[J]. *Can J Physiol Phar*, 2017, 95(10): 1091-1099.
- [3] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549.
- [4] ZHAO B, CHEN Y G. Regulation of TGF- $\beta$  Signal Transduction[J]. *Scientifica*, 2014:874065.
- [5] LAN H Y. Diverse roles of TGF- $\beta$ /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7): 1056-1067.
- [6] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549-574.
- [7] LEI Z, LIU C, MENG X M, et al. Smad2 protects against TGF- $\beta_1$ /Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis[J]. *Mol Cel Biochem*, 2015, 400(1/2):17.
- [8] BUJAK M, REN G, KWEON H J, et al. Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2007, 116(19):2127-2138.
- [9] CHEN Z, LU S, XU M, et al. Role of miR-24, furin, and transforming growth factor- $\beta_1$  signal pathway in fibrosis after cardiac infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2017(23):65-70.
- [10] HONG Y, CAO H, WANG Q, et al. MiR-22 may suppress fibrogenesis by targeting TGF $\beta$ R I in cardiac fibroblasts[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6):1345-1353.
- [11] TAO L, BEI Y, CHEN P, et al. Crucial Role of miR-433 in Regulating Cardiac Fibrosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(12):2068-2083.
- [12] DU W, LIANG H, GAO X, et al. MicroRNA-328, a potential anti-fibrotic target in cardiac interstitial fibrosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(3):827-836.
- [13] WANG J, HUANG W, XU R, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9):2150-2160.
- [14] FANG J, LUAN J, ZHU G, et al. Intermedin 1-53 Inhibits Myocardial Fibrosis in Rats by Down-Regulating Transforming Growth Factor- $\beta$ [J]. *Med Sci Monit*, 2017(23): 121-128.
- [15] ZHANG M, PAN X, ZOU Q, et al. Notch3 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting the TGF- $\beta_1$ /Smad3 pathway[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4):316-324.
- [16] MOIN D S, BLOOM M W, PAPADIMITRIOU L, et al. Serelaxin for the treatment of heart failure[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(6):667-675.
- [17] ZHOU H, YU X, ZHOU G. NLRC5 silencing ameliorates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta_1$ /Smad3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3551-3556
- [18] LI B, CHEN H, YANG X, et al. Knockdown of eIF3a ameliorates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta_1$ /Smad3 signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol*, 2016, 62(7): 97.
- [19] KHAN S A, DONG H, JENNIFER J, et al. Fibulin-2 is Essential for angiotensin II-induced myocardial fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF)- $\beta$ [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(7):773-783.
- [20] CHEN H, WANG J, XIANG M X, et al. Cathepsin S-mediated fibroblast trans-differentiation contributes to left ventricular remodelling after myocardial infarction[J]. *Cardiovascular Res*, 2013, 100(1):84-94.
- [21] GAO Y, ZHANG Y M, QIAN L J, et al. ANO1 inhibits cardiac fibrosis after myocardial infraction via TGF- $\beta$ /smad3 pathway[J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7(1):2355.
- [22] LEI H, WU D, WANG J Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway and inhibiting myofibroblast differentiation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4):35.
- [23] WANG J H, ZHAO L, PAN X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- $\beta_1$  signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(8):839.
- [24] 时召平, 周晓慧, 徐倩, 等. 丹皮酚对大鼠急性心肌梗死所致心肌纤维化的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9):150-155.
- [25] 李少春, 马丽娜, 陈坚, 等. 大蒜辣素对大鼠心肌梗死后纤维化的影响及与 TGF $\beta$ /Smads 信号通路的关系[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(13):2517-2521.
- [26] 张秀静, 赵海滨, 王帅, 等. 血塞通对 AMI 后心肌重塑及 TGF $\beta$ /Smads 通路的干预研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 35(5):837-840.
- [27] 吴以岭, 谷春华, 徐贵成, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭随机双盲、多中心临床研究[J]. *疑难病杂志*, 2007, 6(5):263-266.
- [28] 韩安邦, 张健, 路迎冬, 等. 芪苈强心胶囊对心肌梗死大鼠心肌纤维化及 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(1):41-47.
- [29] 高原, 谢世阳, 王幼平, 等. 加参方通过抑(下转第 3219 页)

# 血友病治疗新进展\*

杨凌霄 综述, 陈 姝<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院血液科 400010)

**[摘要]** 血友病是一种以凝血功能障碍为主要特征的出血性疾病。近几年,血友病的治疗取得了多项突破性进展。预防治疗模式的转变明显提高了血友病患者的生存质量,但存在不可忽视的抑制物问题。此外,各种新型治疗手段也相继出现,例如模拟 FⅧ凝血功能的双特异性抗体,旁路抗凝蛋白抑制剂,延长半衰期的凝血因子产品和基因治疗等,为血友病的治疗带来新的曙光。

**[关键词]** 血友病;预防治疗;抑制物;新型药品;基因治疗

**[中图分类号]** R554+.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3216-04

血友病是一种罕见的 X 染色体连锁隐性遗传的一组出血性疾病,分为血友病 A(FⅧ缺乏)和血友病 B(FⅨ缺乏),男性发病,女性常为致病基因携带者。血友病患者常以关节、深部肌肉为主要出血部位,大约 70%~80% 患者因关节长期出血而并发血友病性关节炎<sup>[1]</sup>。目前,以血源性凝血因子和重组凝血因子为主的替代治疗仍是血友病最主要的治疗方式。近十余年来,血友病的治疗取得了许多新进展,主要包括 4 个方面:传统的按需治疗模式转向更为理想的预防治疗模式,对抑制物的预防与治疗,长半衰期因子等新药的研制,以及基因治疗的研究。

## 1 预防治疗

近年来,按需治疗的不足之处逐渐显现。当出血发生,按需治疗虽能尽快做到止血、控制疼痛,但关节、肌肉的损害是不可逆的,形成了反复出血和慢性血友病性关节炎的恶性循环。预防治疗在 20 世纪 70 年代最早由瑞典的 Nilsson 等提出,1994 年被 WFH 和 WHO 推荐为重度儿童血友病的治疗策略<sup>[2]</sup>。预防治疗是指尝试定期预防性替代输注凝血因子,使重型患者体内凝血因子(FⅧ:C/FⅨ:C)含量长期维持在 1%(0.01 U/mL)以上,以防止或减少出血的发生。

根据预防治疗因子使用剂量的不同,有 3 种治疗方案<sup>[3]</sup>:大剂量方案(每次 25~40 IU/kg,血友病 A 每周给药 3 次,血友病 B 每周给药 2 次);中剂量方案(每次 15~30 IU/kg,血友病 A 每周给药 3 次,血友病 B 每周给药 2 次);低剂量方案是对于包括我国在内的资源有限的发展中国家一种有效的过渡性方案,基于中国现状和短期临床数据,中国血友病协作组、预防治疗工作组和儿童工作组推荐血友病 A 10 IU/kg,每周 2 次和血友病 B 20 IU/kg,每周 1 次的低剂量预防治疗计划。

预防治疗可以减轻疼痛,减少出血次数,预防危

及生命的大出血发生,降低日后关节外科手术的可能性,尽可能避免残疾的发生。但预防治疗仍存在一些不可忽视的弊端,由于目前常用的血源性或重组的 FⅧ、FⅨ其半衰期较短,导致了用药频率高,患者顺应性差。此外,持续使用凝血因子、抑制物产生的风险增加,抑制物阳性的患者费用负担更重。血友病的治疗虽然还存在诸多不足,但预防治疗的推进和普及依然是血友病治疗的根本。

## 2 抑制物的处理

近年来,重组 FⅧ制剂、重组Ⅸ制剂,保证了产品的安全性,控制了血源感染的风险。但是,血友病患者长期输注凝血因子带来了另一严重并发症,即 FⅧ、FⅨ抑制物产生。抑制物产生后增加了出血的程度和频率,加大了治疗的难度和费用,增加了残疾率和病死率,进而严重影响了患者的生存质量。

抑制物形成的危险因素有遗传和非遗传因素。基因大片段缺失、22 号染色体倒位、无义突变、种族问题、T 细胞亚群、MHC-I/II 表型、免疫调节基因多态性等均是遗传的高危因素。此外,还包括年龄、疾病严重程度、凝血因子产品类型、用药方案、首次治疗时间、创伤和手术等非遗传因素<sup>[4-5]</sup>。当患者对常规替代治疗无效时,需警惕抑制物产生。

一些遗传方面的危险因素提示存在抑制物家族史是一个强有力的预测指标<sup>[5-6]</sup>,因此在开始替代治疗前,开展抑制物的遗传风险评估是非常有价值的,但是环境因素的影响及免疫系统的复杂性给评估带来了困难。因此需要找到一种新的手段,能够代替常规的因子替代治疗,从而达到预防的目的。

免疫耐受疗法(immune tolerance induction, ITI)是针对抑制物的一个主要治疗方式。ITI 即重复给予 FⅧ使患者产生免疫诱导,体内产生特异性抗体中和抑制物。有资料显示,该疗法对血友病 A 患者的成功

\* 基金项目:重庆市科委科技支持项目(cstc2015shmszx120045)。  
△ 通信作者, E-mail: chenshu921@163.com。

作者简介:杨凌霄(1992-),在读硕士,主要从事出血性疾病方面的研究。

率为 60%~80%，但对血友病 B 患者的影响却较少，仅 25% 成功<sup>[7-8]</sup>。ITI 用于抑制物阳性的血友病患者，是公认的去抑制物的主要手段，此外，ITI 还可用于即将接受替代治疗的患者，减少抑制物的产生。但目前仍需对照研究来决定 ITI 的方案<sup>[9]</sup>。ITI 治疗失败的患者，需要考虑使用免疫抑制剂治疗。目前正在使用的免疫抑制剂包括：利妥昔单抗、霉酚酸酯、地塞米松和丙种球蛋白。一些病例报道单用利妥昔单抗治疗抑制物疗效显著<sup>[10]</sup>，但由于该药降低了 B 细胞数，仍需大量临床研究确定其安全性及带来的不良反应。

此外，还有旁路制剂疗法。激活的凝血酶原复合物 (plasma derived activated prothrombin complex concentrate, pd-APCC) 含有外源性或共同凝血途径中所需的 FⅡa、FⅦa、FⅩa 等，不通过内源性凝血途径以“旁路”的形势到达凝血终点。一个独立的前瞻性研究中观察到：使用 FⅧ旁路途径抑制物 (factor eight inhibitor bypass activity, FEIBA) 非连续性的每周给予 3 次药，每次给药 85 U/kg，与按需治疗相比，可以将出血率降低 62%<sup>[11]</sup>。将 FEIBA 以预防治疗的形式用于存在抑制物的血友病患者中，是安全、有效、可行的。

### 3 新型药品

**3.1 双特异性抗体 (ACE910)** 2015 年 9 月，瑞士罗氏公司 (Roche) 开发了用于治疗甲型血友病的新抗体药物 ACE910 (emicizumab)。ACE910 是一种重组人源化的双特异性单克隆抗体，对 FⅨa 和 FⅩ具有高亲和力，通过双亲和作用发挥酶催化反应的辅因子作用，模拟凝血因子Ⅷa，使凝血因子Ⅸa 催化凝血因子Ⅹ形成凝血因子Ⅹa 发挥止血作用。该抗体在受试者中具有良好的耐受性，I、II 期研究显示，伴或不伴有抑制物的血友病 A 患者，其年出血率 (annualized bleeding rates, ABR) 均降低，尚无严重不良事件报道<sup>[12]</sup>。该药因皮下给药 (每周 1 次)、半衰期长 (4~5 周)、免疫原性低、液体常温保存得到青睐。此外，除结合位点外，ACE910 与 FⅧ无类似结构，不会被 FⅧ的抗体破坏，从而使许多抑制物阳性的血友病 A 患者受益。I 期临床研究显示，治疗效果对不同人种没有明显区别，1 mg/kg 每周皮下注射 1 次 emicizumab 可以达到约 10% 正常水平凝血因子Ⅷ，能让中、重度血友病 A 缓解为轻度<sup>[13]</sup>。

### 3.2 血友病旁路抗凝蛋白抑制剂

**3.2.1 拮抗组织因子途径抑制物 TFPI (concizumab)** 抗凝过程由抗凝血酶 3 (AT-3)、组织因子途径抑制物 (TFPI)、蛋白 C 和蛋白 S 这 4 种血浆蛋白控制，TFPI 是组织因子 (TF)、FⅦ和 FⅩ的抑制物，是一种在正常生理条件下血液中天生的天然抗凝物质。TFPI 有 3 个不同功能的结构域，其中 2 个结构域分别与 TF-FⅦ和 FⅩa 结合并发挥抑制作用，第 3 个结

构域与具有抗凝作用的蛋白 S 结合，起协同作用，从而阻止凝血酶原转换为凝血酶，达到抗凝的效果。新型药物的另一个发展方向为 TFPI 抗体 concizumab<sup>[14]</sup>。该抗体是一种人源化的具有高亲和力的单克隆抗体，能作用于 TFPI 的结构域，干扰 TFPI 和 FⅩa 形成复合物，从而抑制 TFPI 的活性。

### 3.2.2 siRNA 靶向沉默抗凝血酶 (ALN-AT3)

2014 年 11 月有研究报道了应用 RNA 干扰 (RNAi) 疗法的新药即 ALN-AT3，该药皮下注射，有望将治疗频率减少至每周 1 次甚至每月 1 次，适用于伴或不伴抑制物的血友病 A 和 B<sup>[15]</sup>。抗凝血酶 (AT) 主要为抗凝血酶 3 (AT3)，同样是一种在正常生理条件下血液中天生的天然抗凝物质，其通过灭活 FⅩa 和凝血酶达到抗凝作用。ALN-AT3 通过一种基因沉默程序发挥作用，这一程序可以关闭 AT 的功能，通过抑制 AT 提升凝血酶水平和活性，从而在不补充外源性凝血因子的情况下，减少出血的次数。其在 I 期试验中被用于中重度血友病患者，中期结果显示 ALN-AT3 能够使 AT 的活性降低 86%<sup>[15]</sup>。

### 3.3 延长半衰期 (extended half-life, EHL) 的产品

在替代治疗中，因为 FⅧ产品只有 8~12 h 的半衰期，目前被广泛使用的预防治疗方案也需要大约每周 2~3 次，甚至在某些情况下每天 1 次的重复静脉输注，这为治疗带来不便，也促使研究者们开发出半衰期延长的因子产品，从而减少静脉输注的频率，同时更长时间地避免患者出血。

### 3.3.1 聚乙二醇分子 (PEG) 聚合化

PEG 聚合化是将活化的 PEG 通过化学方法以共价键耦联到蛋白质或多肽分子上。PEG 修饰后具有增强生物学、物理、化学稳定性，减少毒副作用，降低或消失免疫原性的作用。最重要的是，PEG 聚合化后处于亲水状态，与低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP1) 结合，减少在肝脏内的清除，达到延长半衰期的作用，能将平均半衰期提高到原来的 1.6 倍左右<sup>[16]</sup>。2015 年 11 月 13 日，美国 FDA 批准 Baxalta 公司生产的 BAX855 (Adynovate) 用于成人和 12 岁及以上年龄的青少年血友病 A 患者，借助 PEG 技术，每周 2 次的预防治疗方案能使该药能在血液中维持较长的时间<sup>[17]</sup>，同类型的还有 Bayer 公司生产的 BAY94-9027，Novo Nordisk 公司生产的 N8-GP。有报道显示 PEG 会残留在网状内皮系统，但目前暂没有证据提示残留 PEG 的长期毒性<sup>[18-19]</sup>。N9-GP (Rebinyn) 是由 Novo Nordisk 公司研制的 PEG 聚合化的长效 rFⅨ制剂，能将平均半衰期提高到原来的 6 倍，临床试验仍在进行中<sup>[20]</sup>。

**3.3.2 融合蛋白表达** 融合蛋白法是延长 rFⅧ和 rFⅨ半衰期的另一个策略，包括清蛋白融合法和 Fc 片段 (免疫球蛋白 IgG 恒定区) 融合法。研究显示，将清蛋白与 FⅨ融合后能将半衰期较传统 rFⅨ延长至少 5 倍；将 Fc 片段与 FⅧ融合后，凝血因子可避免被

溶酶体降解,半衰期可延长 1.6 倍,但远低于 Fc 片段与 FⅨ 融合的效果,后者的半衰期可延长 3.0~4.0 倍<sup>[21-22]</sup>。

Biogen Idec 公司生产的 Efmoroctocog alfa (Eloctate) 是一种与 Fc 片段相融合的缺失 B 结构域的人 FⅧ因子类似物,2014 年由 FDA 批准用于血友病 A 儿童及成人患者的首个长效重组药物。该药每隔 3~5 天预防性输注,在控制和预防出血事件、围术期管理和常规预防等方面均优于常规药物<sup>[21]</sup>。该公司生产的另一种重组因子Ⅸ Fc 融合蛋白疗法新药 Alprolix(rFIX-Fc),用于血友病 B 的治疗,适用于所有年龄段的 B 型血液病患者的按需治疗和预防性治疗。预防性用药时,可以每隔 7 或 10 天给药一次<sup>[22]</sup>。

#### 4 基因治疗 (gene therapy)

目前替代治疗是血友病患者的主要治疗方式,但由于血友病是单基因遗传病,因子活性水平的轻度变化即可改变疾病的表型,因此对于血友病,基因治疗是最理想的方式,也是根治血友病的唯一办法。基因治疗即是通过载体将正常的 FⅧ和 FⅨ基因转入患者体内。载体可分为病毒载体和非病毒载体,常用的病毒载体包括逆转录病毒载体 (RV)、腺病毒载体 (AV)、腺相关病毒载体 (AAV),而治疗基因片段的大小影响载体的选择。FⅧ基因片段较大,逆转录病毒和腺病毒是其主要载体,腺相关病毒是 FⅨ的主要载体。此外,一些致力于基因修正的新技术如定向性重组染色体 DNA 的锌指核酸酶技术 (Zinc finger nuclease, ZFN),高效基因编辑技术 CRISPR/Cas9 系统也在研究中<sup>[23]</sup>。

##### 4.1 腺相关病毒载体 (adeno-associated virus, AAV)

AAV 是一种单链 DNA 细小病毒,无致病性、免疫原性,能够使外源基因在肌肉、肝脏、中枢神经系统长期持续稳定表达,因上述优势,AAV 成为了基因治疗血友病 B 的重要载体,也是近年来血友病 B 基因治疗的研究热点。有试验显示, FⅨ严重缺乏者,经 AAV 转导 FⅨ后,能将体内 FⅨ水平维持在 3%~7%<sup>[24]</sup>。但由于 AAV 只能容纳小于 4 kb 的基因片段,包装容量小,因此一般不作为血友病 A 基因治疗的载体。最近的研究通过对 FⅧ的基因片段进行修饰,可以去除 B 结构域,优化密码子,且不影响其凝血功能,已经能使 AAV “适配” FⅧ<sup>[25]</sup>。BioMarin 公司生产的 BMN270 (AAV5) 作为 FⅧ的载体已进入 I 期试验中。

##### 4.2 以细胞为基础的基因整合 慢病毒载体 (Lentiviral vectors, LV)

是以细胞为基础的另一种基因治疗手段,与 AAV 不同的是,它能够将目的基因整合到多种靶细胞的 DNA 中(如骨髓造血干细胞、肝窦内皮细胞、多能干细胞分化的内皮祖细胞),具有目的基因表达时间长、不易出现免疫反应等优点。在幼鼠模型中,使用特异性启动子能够在血小板的  $\alpha$ -颗粒内异位

表达 FⅧ,当血小板激活后,迅速释放 FⅧ到出血部位,从而减少异基因抗体的发生<sup>[26]</sup>。

#### 5 结 语

长久以来,替代治疗仍是血友病最主要的治疗方式,预防治疗是改善血友病生存质量的根本,血源凝血因子和重组凝血因子仍是替代治疗最主要的药物。近年来,基因治疗策略及新型药物如长效凝血因子、非因子替代治疗剂、抗凝血酶灭活剂等为血友病治疗带来了革新,特别是非因子替代治疗剂、抗凝血酶灭活剂、TFPI 拮抗剂,这些产品将彻底改变抑制物阳性患者的治疗方式,并为没有抑制物的患者提供更方便的替代方案。以上药物用量比因子产品少,并且具有皮下给药而不是静脉内给药的优势,此外,由于暴露于外源性因子产物是抑制物的产生因素,这些新产品尽可能减少或消除因子的暴露,有助于预防抑制物的产生。基因诊治是现在最热门的方向,虽处在临床发展的早期阶段,但为血友病的治疗带来了无限潜力,但其存在的免疫原性、安全性等诸多问题仍需进一步研究解决。

#### 参考文献

- [1] STACHNIK J. Hemophilia: etiology, complications, and current options in management[J]. *Formulary*, 2010, 45(7): 218-227.
- [2] BERNTORP E. History of prophylaxis[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(2): 163-165.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血组, 中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 364-370.
- [4] BARDI E, ASTERMARK J. Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94 Suppl 77: S7-10.
- [5] ASTERMARK J. FⅧ inhibitors: pathogenesis and avoidance[J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2045-2051.
- [6] ASTERMARK J, DONFIELD S M, GOMPERS E D, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort[J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1446-1454.
- [7] BENSON G, AUERSWALD G, ELEZOVI I, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(5): 371-379.
- [8] COLLINS P W, CHALMERS E, HART D P, et al. Diagnosis and treatment of factor Ⅷ and Ⅸ inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2): 153-170.
- [9] HAY C R, DIMICHELE D M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison[J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1335-1344.

- [10] LIM M Y, NIENSEN B, LEE K, et al. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(6):897-901.
- [11] BORG J Y, NGRIER C, DURIEU I, et al. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(3):330-337.
- [12] SHIMA M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2015, 56(6):623-631.
- [13] UCHIDA N, SAMBE T, YONEYAMA K, et al. A first in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects [J]. *Blood*, 2016, 127(13):1633-1641.
- [14] CHOWDARY P, LETHAGEN S, FRIEDRICH U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia; a randomized first human dose trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5):743-754.
- [15] MONAHAN P E. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015(1):33-40.
- [16] TIEDE A, BRAND B, FISCHER R, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(4):670-678.
- [17] WEBER A, ENGELMAIER A, HAINZELMAYER S, et al. Development, validation and application of a novel ligand-binding assay to selectively measure PEGylated recombinant human coagulation factor VIII (BAX 855) [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(10):2133-2142.
- [18] IVENS I A, BAUMANN A, MCDONALD T A, et al. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment; a review for haemophilia caregivers [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):11-20.
- [19] STIDL R, FUCHS S, BOSSARD M, et al. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(1):54-64.
- [20] COLLINS P W, YOUNG G, KNOBE K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial [J]. *Blood*, 2014, 124(26):3880-3886.
- [21] MAHLANGU J, POWELL J S, RAGNI M V, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2014, 123(3):317-325.
- [22] POWELL J S, PASI K J, RAGNI M V, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(24):2313-2323.
- [23] GUAN Y T, MA Y L, LI Q, et al. CRISPR/Cas9-mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(5):477-488.
- [24] NATHWANI A C, REISS U M, TUDDENHAM E G, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21):1994-2004.
- [25] GEORGE L A, FOGARTY P F. Gene therapy for hemophilia: past, present and future [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(1):46-54.
- [26] KUETHER E L, SCHROEDER J A, FAHS S A, et al. Lentivirus-mediated platelet gene therapy of murine hemophilia A with pre-existing anti-factor VIII immunity [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(8):1570-1580.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-05-30)

(上接第 3215 页)

- 制 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路改善大鼠心肌梗死后心室重构的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(3):1328-1332.
- [30] 杨泉, 曹云山. 芪参益气滴丸对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):501-505.
- [31] 李佳彧, 倪维华, 李佳睿, 等. 左卡尼丁对急性心肌梗死大鼠 TGF- $\beta$ 1 表达的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(9):1444-1446.
- [32] IEKUSHI K, TANIYAMA Y, KUSUNOKI H, et al. Hepatocyte growth factor attenuates transforming growth factor- $\beta$  angiotensin II crosstalk through inhibition of the PTEN/Akt pathway [J]. *Hypertension*, 2011, 58(2):190-196.
- [33] 韩素霞, 郭李平, 常建梅, 等. Ang II 对大鼠心肌梗死后 TGF- $\beta$ 1 表达的影响及对心室肌重构的作用 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(18):1995-1998.
- [34] WANG W, ZHANG Y, GAO M, et al. Effect of rosuvastatin on atrial structural remodeling in rabbits with myocardial infarction [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(1):78-82.
- [35] 黄永亮, 李恩, 汪涛. 瑞舒伐他汀对心肌梗死后大鼠心肌组织中  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$ 1 表达的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(2):232-236.
- [36] 付海荣. 硫酸锌联合阿司匹林对大鼠急性心肌梗死的保护作用及机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(12):1204-1209.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-05-10)

· 经验交流 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.024

# 血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布特征及其转归相关因素分析\*

刘慧敏, 梁梦洁, 张新, 鹿新红<sup>△</sup>

(新疆生产建设兵团医院检验科, 乌鲁木齐 830002)

**[摘要]** 目的 分析血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布特征及其转归相关因素。方法 回顾 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在该院住院期间至少一次血浆 D-二聚体水平大于或等于 40 mg/L FEU 的所有患者病例资料, 排除转院或临床资料不完整病例后共 185 例。分析血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型分布特征。按疾病转归分为生存组和死亡组, 采用多因素 Logistic 回归分析评估不同检测指标与疾病转归的关系。结果 血浆 D-二聚体高水平患者最常见的疾病类型: 手术/创伤、严重感染/脓毒症/炎症、恶性肿瘤、脑卒中等。多因素 Logistic 回归分析显示, 血浆 D-二聚体高水平患者活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和动脉全血 pH 是预测患者疾病转归的独立危险因素。APTT 延长的血浆 D-二聚体高水平患者死亡风险是 APTT 正常的血浆 D-二聚体高水平患者的 4.303 倍 (95%CI: 1.643~11.940), 动脉全血 pH 降低的血浆 D-二聚体高水平患者死亡风险是动脉全血 pH 正常的血浆 D-二聚体高水平患者的 2.624 倍 (95%CI: 1.028~7.040)。结论 血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布广且病死率高, 血浆 D-二聚体高水平患者伴 APTT 延长或伴动脉全血 pH 降低的死亡风险增加。

**[关键词]** D-二聚体; 疾病类型; 转归

**[中图分类号]** C320.1160

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3220-03

D-二聚体检测的临床应用主要包括静脉血栓栓塞症和非静脉血栓栓塞症两个部分<sup>[1]</sup>。有研究表明, D-二聚体可作为排除静脉血栓栓塞症的重要工具, 并且在非静脉血栓栓塞症诊断、治疗监测和预后评估中发挥重要作用<sup>[2-4]</sup>。无论是静脉血栓栓塞症患者还是非静脉血栓栓塞症患者, 体内均可能检测到高水平的 D-二聚体<sup>[5-6]</sup>, 但对于血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布特征及其转归相关因素目前的报道较少。本研究通过回顾血浆 D-二聚体高水平患者的临床资料, 旨在了解血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型分布特征及其转归相关因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在本院住院期间至少一次血浆 D-二聚体水平大于或等于 40 mg/L FEU (FEU: 纤维当量单位; D-二聚体 cut-off 值: 0.5 mg/L FEU) 229 例患者的病例资料, 排除转院或临床资料不完整病例后共 185 例。按照转归的不同结局分为生存组和死亡组, 其中生存组 119 例, 死亡组 66 例。本研究已通过新疆生产建设兵团医院医学伦理委员会审批。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** (1) 采用日本 Sysmex CA1500 血凝分析仪检测患者凝血项目指标, 如血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋

白原 (FIB) 和 D-二聚体, 试剂、校准品和质控品均为血凝分析仪的配套产品, 其中 D-二聚体为西门子的 Innovance 试剂盒; (2) 采用 Roche C8000 生化分析仪检测患者生化项目指标, 如血清尿素 (Urea)、肌酐 (Cr)、钾 (K)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总蛋白 (TP) 和清蛋白 (ALB), 试剂、校准品和质控品均为生化分析仪的配套产品; (3) 采用丹麦雷度 ABL800 血气分析仪检测患者血气项目指标, 如动脉全血 pH 值、二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>)、氧分压 (PaO<sub>2</sub>) 和乳酸 (Lac), 试剂和质控品均为血气分析仪的配套产品; (4) 采用西门子 ADVIA Centaur CP 化学发光分析仪检测患者心肌肌钙蛋白 I (cTNI), 试剂和质控品均为化学发光分析仪的配套产品。相关检测指标参考区间见表 1。

**1.2.2 标本采集与检测** 按照标准操作规程采集患者静脉血液用于凝血、生化和化学发光项目相关指标的测定, 采集患者动脉全血用于血气项目指标的测定。日本 Sysmex CA1500 血凝分析仪经过校准和性能验证<sup>[7]</sup>, 分析性能符合相应标准要求。D-二聚体水平超过仪器的检测上限后, 标本经仪器自动稀释再重新测定。若标本 D-二聚体水平超过仪器最大稀释倍数 (8 倍), 则进行人工手动稀释。凝血、生化等项目从标本采集到上机检测在 4 h 内完成, 血气项目从标本采集到上机检测在 1 h 内完成。

\* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (兵卫发电 [2011] 24 号); 兵团临床重点专科建设项目 (兵卫发 [2013] 24 号); 兵团医院院级课题项目 (YJ2014002)。 作者简介: 刘慧敏 (1979-), 副主任技师, 本科, 主要从事血栓与止血检验方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: xjzhangxin108@126.com。

**1.3 统计学处理** 采用 Excel2007 和 JMP9.0 软件进行数据处理。计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布、方差齐的数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布、方差不齐的计量资料数据用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,比较采用 Wilcoxon 非参数检验,多因素 Logistic 回归分析评估不同检测指标预测患者的结局,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 相关检测指标的参考区间表

检测指标	参考区间	检测指标	参考区间
cTNI(ng/mL)	0~0.04	Cr( $\mu$ mol/L)	
PT(s)		男	57~97
男	11.0~13.7	女	41~73
女	11.0~14.3	Urea(mmol/L)	
APTT(s)	21.1~36.5	男	3.10~8.0
FIB(g/L)	1.80~3.50	女	2.60~7.5
TP(g/L)	65~85	pH	7.35~7.45
ALB(g/L)	40~55	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	83~108
AST(U/L)		PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	35~45
男	15~40	ALT(U/L)	
女	13~35	男	9~50
K(mmol/L)	3.5~5.3	女	7~40
Clac(mmol/L)	0.5~1.6		

**2 结果**

**2.1 生存组和死亡组患者血浆 D-二聚体水平比较** 生存组和死亡组患者的年龄、性别之间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组之间血浆 D-二聚体水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 生存组和死亡组患者血浆 D-二聚体水平

项目	生存组 (n=119)	死亡组 (n=66)	$\chi^2/Z$	P
男/女(n/n)	62/57	40/26	1.242	0.265 2
年龄[M( $P_{25}, P_{75}$ ),岁]	74(55,81)	75(67,82)	1.126	0.260 3
D-二聚体[M( $P_{25}, P_{75}$ ), mg/L FEU]	49(45,79.24)	64.21(46,125.96)	3.099	0.001 9

**2.2 血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型分布特征** 血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布较广,最常见类型为:手术/创伤、严重感染/脓毒症/炎症、恶性肿瘤和脑卒中,共 141 例,占 76.2%;与静脉血栓栓塞症相关的疾病 10 例(肺栓塞 8 例,动/静脉血栓栓塞 2 例),占 5.4%。血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型特征见表 3。

**2.3 血浆 D-二聚体高水平存活组和死亡组患者的相关检测指标比较** cTNI、PT、APTT、AST、ALT、Urea、Cr、K、pH、Clac 在两组患者间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),死亡组患者 pH、FIB 低于生存组,其

他指标均高于生存组;而 TP、ALB、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 在两组患者间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。血浆 D-二聚体高水平两组患者相关检测指标的比较见表 4。

表 3 血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型特征[n(%)]\*

项目	生存组 (n=119)	死亡组 (n=66)	合计 (n=185)
手术/创伤	49(41.18)	11(16.67)	60(32.43)
严重感染/脓毒症/炎症	30(25.21)	12(18.18)	42(22.70)
恶性肿瘤	8(6.72)	12(18.18)	20(10.81)
脑卒中	7(5.88)	12(18.18)	19(10.27)
肺栓塞	6(5.04)	2(3.03)	8(4.32)
急性心肌梗死	4(3.36)	4(6.06)	8(4.32)
慢性阻塞性肺病急性加重期	6(5.04)	0(0)	6(3.24)
心衰	0(0)	5(7.58)	5(2.70)
呼吸心跳骤停	0(0)	4(6.06)	4(2.16)
多器官功能障碍综合征	2(1.68)	1(1.52)	3(1.62)
主动脉夹层/动脉瘤破裂	2(1.68)	1(1.52)	3(1.62)
动/静脉血栓栓塞疾病	2(1.68)	0(0)	2(1.08)
急性弥散性血管内凝血	0(0)	2(3.03)	2(1.08)
终末期肾病	2(1.68)	0(0)	2(1.08)
严重肝疾病	1(0.84)	0(0)	1(0.54)
合计	119(100.00)	66(100.00)	185(100.00)

\* 疾病分类标准参照国际疾病分类标准(ICD-10)及文献[1,3]

表 4 血浆 D-二聚体高水平患者生存组和死亡组相关检测指标比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

项目	生存组(n=119)	死亡组(n=66)	Z	P
cTNI(ng/mL)	0.05(0.02,0.46)	0.36(0.10,1.23)	3.439	<0.01
PT(s)	12.70(11.70,13.85)	14.60(12.70,17.93)	4.650	<0.01
APTT(s)	28.90(24.60,33.65)	34.85(27.55,45.85)	3.884	<0.01
FIB(g/L)	2.56(2.00,3.38)	2.17(1.42,3.26)	-2.305	0.021
TP(g/L)	61.25(54.25,67.00)	59.00(51.25,66.50)	-1.118	0.264
ALB(g/L)	35.65(31.98,40.43)	33.30(28.78,40.15)	-1.668	0.095
AST(U/L)	31.00(19.00,73.00)	75.00(34.00,198.50)	4.539	<0.01
ALT(U/L)	23.00(12.90,51.00)	30.00(17.00,81.00)	2.145	0.032
Urea(mmol/L)	7.00(5.20,10.00)	9.95(6.82,20.99)	3.310	<0.01
Cr( $\mu$ mol/L)	80.00(66.00,116.00)	129.00(79.00,252.25)	3.916	<0.01
K(mmol/L)	3.96(3.68,4.34)	4.33(3.96,4.88)	3.544	<0.01
pH	7.42(7.39,7.45)	7.32(7.17,7.42)	-5.257	<0.01
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	32.20(28.90,36.40)	34.30(26.60,45.00)	0.781	0.435
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	75.60(63.00,93.60)	81.60(55.60,104.00)	-0.169	0.866
Clac(mmol/L)	2.10(1.60,3.40)	4.20(2.30,9.60)	5.175	<0.01

**2.4 相关检测指标预测患者不同疾病转归的多因素 Logistic 回归分析** 剔除年龄、性别、TP、ALB、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>,以 cTNI、PT、APTT、FIB、AST、ALT、Urea、Cr、K、pH、Clac 为自变量,患者结局为因变量,采用逐步法进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血浆 D-二聚体高水平患者 APTT 和动脉全血 pH

是预测患者不同转归的独立危险因素。APTT 延长的血浆 D-二聚体高水平患者死亡风险是 APTT 正常的血浆 D-二聚体高水平患者的 4.303 倍,动脉全血 pH 降低的血浆 D-二聚体高水平患者死亡风险是动脉全血 pH 正常的血浆 D-二聚体高水平患者的 2.624 倍,见表 5。

表 5 血浆 D-二聚体高水平患者相关检测指标的多因素 Logistic 回归分析

项目	$\chi^2$	P	OR	95%CI	
				下限	上限
APTT	8.95	0.0028	4.303	1.643	11.940
pH	4.08	0.0434	2.624	1.028	7.040

### 3 讨 论

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,其水平升高提示机体内存在高凝状态和继发性纤溶亢进<sup>[8-11]</sup>。体内低水平的 D-二聚体见于健康个体及生理情况下少量纤维蛋白原转变为纤维蛋白的个体,但 D-二聚体水平会随年龄增长而逐步升高,70 岁以上健康人群较 50 岁以下健康人群的 D-二聚体 95%百分位数高 2.5 倍<sup>[12]</sup>。临床实验室常常检测到异常升高的血浆 D-二聚体高水平,但对于异常升高的血浆 D-二聚体高水平患者的疾病类型分布特征及疾病转归缺乏系统研究。

本研究采用 Innovance 方法检测患者血浆 D-二聚体水平,将达到或超过 cut-off 值 80 倍的患者作为观察对象。结果显示,血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布范围较广,手术/创伤、严重感染/脓毒症/炎症、恶性肿瘤和脑卒中等疾病类型的患者较常见,而与静脉血栓栓塞症相关疾病的患者只占 5.4%,并且血浆 D-二聚体高水平患者病死率极高。HO<sup>[5]</sup>同样采用 Innovance 方法检测 D-二聚体,在 1 053 个 D-二聚体测试中发现有 21 例血浆 D-二聚体水平高于 cut-off 值 100 倍(cut-off 值为 0.5 mg/L FEU)的患者,其中确诊血栓栓塞性疾病患者 9 例,可疑血栓栓塞性疾病患者 1 例,其他疾病类型为胃肠道大面积出血、心脏骤停、弥散性血管内凝血、创伤等。因此,血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布广泛,临床上应密切关注血浆 D-二聚体高水平患者的病情变化。

患者体内的血浆 D-二聚体高水平是各种因素导致机体纤溶系统极度亢进的结果。因此,本研究探讨了可能引起纤溶系统极度亢进的多种因素,如患者的肝脏、肾脏和凝血系统的功能及心肌损伤、酸碱平衡状态等是否为导致患者疾病转归的可能原因。在 185 例血浆 D-二聚体高水平患者中,生存组和死亡组患者的年龄、性别间的差异无统计学意义,可以排除年龄和性别因素,但结果也提示了血浆 D-二聚体高水平多见于老年患者。多因素 Logistic 回归分析显示,

APTT 和反映酸碱平衡的指标动脉全血 pH 是预测血浆 D-二聚体高水平患者疾病转归的独立危险因素,而其他的检测指标对预测患者的转归意义不大。

总之,体内血浆 D-二聚体高水平可见于多种疾病类型的患者,且易在年龄较大的患者中发生,病死率高。血浆 D-二聚体高水平患者伴 APTT 延长或伴动脉全血 pH 降低的死亡风险增加。

### 参考文献

- [1] D-二聚体检测急诊临床应用专家共识组.“D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识[J].中华急诊医学杂志,2013,22(8):1-14.
- [2] RILEY R S,GILBERT A R,DALTON J B,et al. Widely used types and clinical applications of D-Dimer assay[J]. Lab Med,2016,47(2):90-102.
- [3] BAI Z X,HUANG Y R,SONG C G,et al. Clinical application of the innovance D-dimer assay in the diagnosis of acute pulmonary thromboembolism[J]. Exp Ther Med,2017,13(6):3543-3548.
- [4] CORRIGAN D,PRUCNAL C,KABRHEL C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients [J]. Clin Exp Emergen Med,2016,3(3):117-125.
- [5] HO C H. Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? [J]. J Chin Med Assoc,2011,74(4):151-154.
- [6] BOWMAN A W,JOHNS G,KARSTAEDT N. Markedly elevated plasma D-dimer and the prevalence of acute pulmonary embolus[J]. Acta Med Acad,2011,40(2):152-158.
- [7] 白著晓,刘慧敏,姜宏兵,等. Innovance 测定血浆 D-二聚体的分析性能评价[J]. 检验医学与临床,2015,12(9):1211-1214,1217.
- [8] SOOMRO A Y,GUERCHICOFF A,NICHOLS D J,et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2016,2(3):175-184.
- [9] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2010,49(1):74-81.
- [10] 门剑龙,任静. D-二聚体临床应用及标准化分析进展[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(8):793-797.
- [11] CHOPRA N,DODDAMREDDY P,GREWAL H,et al. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals[J]. Int J Gen Med,2012(5):87-92.
- [12] HAASE C,JOERGENSEN M,ELLERVIK C A,et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age[J]. Thromb Res,2013,132(6):676-680.

# 颌骨良性肿瘤和瘤样病变的多层螺旋 CT 表现及其病理基础

温晓玲<sup>1</sup>, 伍东升<sup>1</sup>, 张洪静<sup>1</sup>, 王守忠<sup>1</sup>, 姚莉洪<sup>2</sup>, 沈江<sup>1△</sup>

(1. 四川大学华西第四医院放射科, 成都 610041; 2. 四川大学华西口腔医院病理科, 成都 610041)

**[摘要]** 目的 探讨颌骨良性肿瘤及瘤样病变的多层螺旋 CT(MSCT)表现及其病理基础。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 3 月华西第四医院诊治的颌骨良性肿瘤及瘤样病变 48 例,在 MSCT 图像上,观察病变的位置、大小、形态、密度、内部结构和病变与周围结构的关系。结果 骨纤维异常增殖症 11 例(22.9%),可为多骨病变,有磨玻璃密度增高影或多囊状改变。颌骨囊肿 14 例(29.1%),是以液性密度为主的肿块。成釉细胞瘤 11 例(22.9%),多为膨胀性骨质破坏软组织影,伴邻近齿根吸收。动脉瘤样骨囊肿 2 例(4.2%),内呈液-液平面征象。成牙骨质细胞瘤 2 例(4.2%),呈团块状高密度影,肿块内见附属牙根。骨化性纤维瘤 6 例(12.5%),可见多发斑片状骨化影。MSCT 检出病变部位准确率为 100%,MSCT 诊断符合率为 91.7%。结论 MSCT 对颌骨良性肿瘤和瘤样病变定性诊断、准确评估有重要意义。

**[关键词]** 体层摄影术,螺旋计算机;多层螺旋 CT;颌骨良性肿瘤;瘤样病变;病理基础

**[中图分类号]** R445.4

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3223-04

颌骨良性肿瘤及瘤样病变种类繁多,临床上常用电子束 CT 检查,而国内外关于颌骨良性肿瘤及瘤样病变的多层螺旋 CT(multi-slice CT, MSCT)的影像学表现报道较少。本文现搜集经病理证实的颌骨良性肿瘤及瘤样病变 48 例,回顾性分析颌骨良性肿瘤及瘤样病变的临床表现,并探讨其影像学 MSCT 表现及其病理基础、诊断价值,旨在进一步提高颌骨良性肿瘤及瘤样病变 MSCT 诊断的正确性。现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 1 月至 2017 年 3 月华西第四医院诊治的颌骨良性肿瘤及瘤样病变患者 48 例,其中男 34 例,女 14 例;年龄 16~73 岁,平均(43.8±6.5)岁。入选患者均经过手术或穿刺活检病理得到确诊。颌骨良性肿瘤及瘤样病变总共 48 例。骨纤维异常增殖症 11 例,占 22.9%;骨囊肿 14 例,占 29.1%;成釉细胞瘤 11 例,占 22.9%;动脉瘤样骨囊肿 2 例,占 4.2%;骨结核、朗格汉斯细胞性组织细胞增多症均 1 例,各占 2.1%;成牙骨质细胞瘤 2 例,占 4.2%;骨化性纤维瘤 6 例,占 12.5%。

**1.2 方法** 48 例患者均采用 Siemens Sensation 16 层螺旋 CT 机进行 CT 平扫及增强 CT 扫描。患者检查时取仰卧位下颌下缘和水平面相垂直,CT 扫描范围自上颌窦顶壁至下颌骨体的下缘。管电压:130 kV,电流 100 mAs,扫描层厚 1.0 mm。经肘静脉注射碘对比剂 100 mL,注射率 3.0 mL/s,进行增强扫描。全部图像扫描数据自动进入 Siemens 后处理工作站,应用软件做三维重建,并将 MSCT 平扫、增强 CT 影像检查诊断的结果与病理结果进行比较。

## 2 结果

骨纤维异常增殖症 11 例,上颌骨 9 例,下颌骨 2 例,MSCT 表现多为范围较广的多骨病变;侵及颧骨 6 例,额骨 3 例,均表现为骨质膨胀,其内正常的骨小梁消失、骨结构紊乱,有磨玻璃密度增高影或多囊状改变,骨皮质连续。颌骨囊肿 14 例,其中牙源性囊肿 9 例,颌骨单纯性骨囊肿 5 例。MSCT 表现为颌骨内囊性病变,呈膨胀性生长、轮廓清晰,周缘见菲薄骨壁,病变内密度低,CT 值范围 11.6~41.3 Hu(图 1、2),平均 CT 值为 23.8 Hu。颌骨骨皮质可因病灶压迫吸收变薄,周围骨质硬化。囊肿继发感染 1 例,密度增高。



图 1 左下颌骨单纯骨囊肿合并感染 CT 图像

成釉细胞瘤 11 例,位于下颌骨 7 例,上颌骨 4 例,均位于磨牙区;多房型有 4 例,单房型 6 例,6 例可见邻近牙齿的齿根吸收。病变大小为 3.1~6.2 cm。MSCT 表现为颌骨膨胀性骨质破坏,伴邻近齿根吸收

或牙齿缺失,有骨性分隔和周围硬化,无明显瘤骨或钙化形成。增强扫描病变实性成分中度强化,见图 3。

动脉瘤样骨囊肿 2 例,为继发性,上颌骨巨细胞瘤伴继发性动脉瘤样骨囊肿 1 例(CT 误诊为结核),下颌骨血管瘤伴动脉瘤样骨囊肿 1 例。MSCT 在基础病灶的表现上,膨胀性生长程度加重,病灶内密度不均匀,其内显示多发囊性低密度区,呈液平面征象,其内软组织不同程度强化,见图 4。

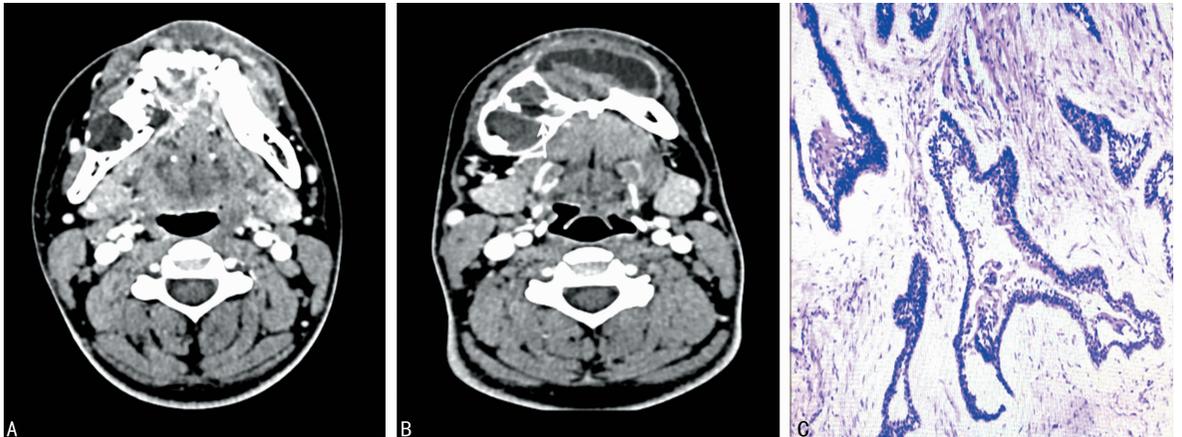
颌骨结核 1 例,右侧下颌骨不规整肿块,明显不均匀强化,骨质破坏,软组织肿块内见大片状液化坏死区,边界不清。右侧颈动脉鞘周围增大淋巴结并坏死。朗格汉斯细胞性组织细胞增多症 1 例,位于左下颌骨,该区局部见范围约 1.0 cm×1.8 cm,中度强化的软组织影,周围骨质破坏,边缘欠清。该例 MSCT 误诊为结核。

成牙骨质细胞瘤 2 例,均位于左侧上颌骨,病变范围约 3.0 cm×3.6 cm,MSCT 表现为颌骨膨胀,边界清楚的团块状高密度影,肿块内见附属牙根(图 5)。有 1 例因认识不足,MSCT 误诊为骨纤维异常增殖症。

骨化性纤维瘤 6 例,上颌骨 4 例,下颌骨 2 例,病变大小为 2.3~5.3 cm,MSCT 表现为颌骨内局限膨胀性软组织病变,其内伴斑点状钙化和斑片状骨化影;增强扫描软组织成分中度强化,无明显骨膜反应,病灶边界清楚(图 6)。其中有 1 例因认识不足,MSCT 未明确诊断。

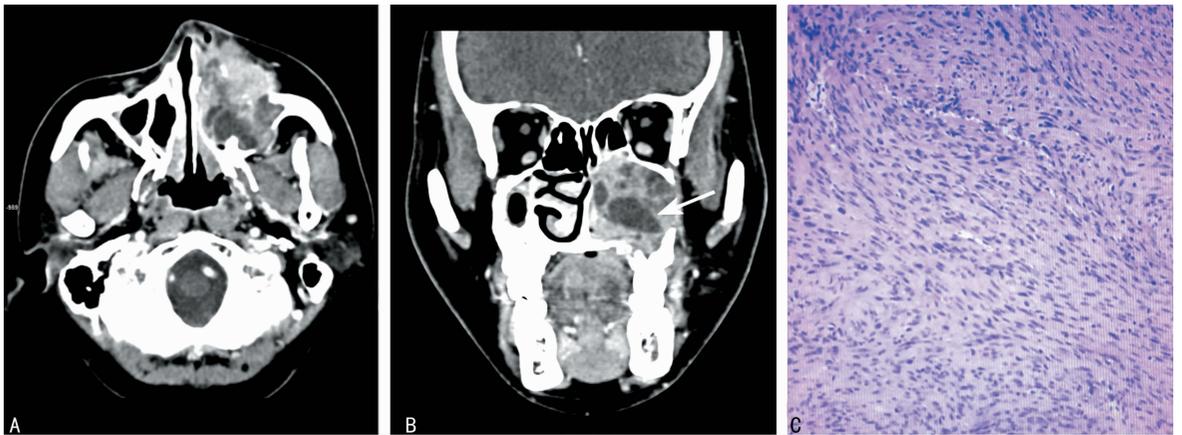


图 2 左上颌骨前牙区含牙囊肿 CT 图像



A:增强 CT 横断位示右侧下颌骨及磨牙区域骨质破坏区;B:下颌骨病变呈多房型改变伴骨性分隔;C:病理切片(HE,×40)

图 3 下颌骨成釉细胞瘤 CT 及病理图像



A:增强 CT 横断位示左侧上颌窦腔区域强化的软组织肿块并骨质破坏,其内见液性区域;B:病变内见多发液性区域及分界液平面;C:病理切片(HE,×100)

图 4 左侧上颌窦骨巨细胞瘤伴继发性动脉瘤样骨囊肿 CT 及病理图像



图 5 左侧上颌骨成牙骨质细胞瘤 CT 及病理图像



图 6 右上颌骨骨化性纤维瘤 CT 图像

### 3 讨论

颌骨良性肿瘤和瘤样病变来源于非牙源性良性肿瘤、牙源性良性肿瘤及肿瘤样病变；非牙源性肿瘤及肿瘤样病变主要包括骨纤维异常增殖症、单纯性骨囊肿、动脉瘤样骨囊肿、骨化性纤维瘤等；牙源性良性肿瘤以成釉细胞瘤、牙源性囊肿及牙源性纤维瘤常见。由于颌骨良性肿瘤及瘤样病变种类繁多，且 MSCT 较电子束 CT 对颌骨软组织病变有更好的密度分辨率，在本组研究中 MSCT 检出病变部位准确率为 100%，MSCT 诊断符合率为 91.7% (44 例)。笔者结合本组研究中病例对颌骨良性肿瘤及瘤样病变的 MSCT 表现及其病理基础讨论如下。

骨纤维异常增殖症多从儿童期开始。来源于骨内纤维组织增生性病变。MSCT 表现为颌骨膨隆、变形，其内呈磨玻璃影、囊性低密度或致密硬化影，可跨越多骨。本研究病例为多骨病变，侵及颧骨 6 例，额骨 3 例，以颌骨广泛的磨玻璃影居多，伴钙化、骨化及囊变，容易确诊。

颌骨囊肿分牙源性及非牙源性两大类。牙源性囊肿主要包括含牙囊肿、根尖囊肿、角化囊肿。含牙囊肿 CT 表现为类圆形囊性病变，多发生在前牙区，囊腔内常含有牙冠。根尖囊肿 MSCT 表现为牙根周围的囊性病灶，常伴有龋齿、缺牙或牙周膜的增宽。角化囊肿常沿颌骨长轴生长，病变常以单囊型多见，多

囊型分房大小相近，房间隔完整、纤细<sup>[1]</sup>，MSCT 上表现囊性低密度灶，其内没有牙冠或牙根，也无龋齿存在，是含牙囊肿和根尖囊肿鉴别要点。

颌骨单纯性囊肿有不同的命名，包括创伤性骨囊肿、出血性骨囊肿、外渗性骨囊肿、孤立性骨囊肿、特发性骨囊肿、特发性骨腔和渐进性骨腔<sup>[2]</sup>。该病多见于青年人，因易受创伤导致牙齿和牙槽嵴的微创伤，可能与该病的发病机制有关<sup>[3]</sup>。颌骨单纯性囊肿以单房常见，多房少见，后者很难与牙源性角化囊性瘤、成釉细胞瘤鉴别<sup>[4]</sup>。颌骨囊肿 MSCT 表现为颌骨内膨胀生长的囊性病变，周围见菲薄骨壁，其内密度低且均匀囊性低密度灶。当囊肿病变内见含气征象或密度不均匀，常提示合并感染。

成釉细胞瘤是有侵袭性的良性肿瘤，多见于青壮年，男性稍多。成釉细胞瘤组织学多来源于颌骨内牙源性上皮残余增生，部分来源于牙源性囊肿和口腔黏膜上皮<sup>[1]</sup>。肿瘤有局部浸润性，常造成病区骨皮质较大的缺损及牙根呈截断状吸收，病变周围可受累（鼻腔、上颌窦、下颌管等）<sup>[5]</sup>。本研究病例中有 11 例病灶均有骨质缺损，8 例牙根呈截断状吸收，2 例累及下颌管。成釉细胞瘤生长方式呈膨胀性和局部浸润性，内为囊性、实性或囊实性病灶，伴齿根浸润、吸收及周围硬化，是 MSCT 诊断该疾病的主要特征，容易确诊。

动脉瘤样骨囊肿发生于颌骨少见，青少年常为继发性动脉瘤样骨囊肿；儿童以原发动脉瘤样骨囊肿多见。临床上常见疼痛或肿胀，或因病理性骨折就诊。MSCT 表现病灶呈膨胀性生长，因囊腔内含新旧的血液成分，密度不均呈现液-液平面征象，该征象对动脉瘤样骨囊肿诊断有重要意义。本研究 2 例均为继发动脉瘤样骨囊肿，病灶内液平面为其典型征象。因认识不足，误诊 1 例为结核病变。

颌骨结核在全身骨结核中少见。上颌骨结核多发于儿童，以血源性为主<sup>[6]</sup>。颌骨结核的病菌来源于血源性、拔牙感染或牙龈黏膜感染而侵入。若病灶侵犯牙齿牙胚，牙槽窝骨质遭到破坏及牙龈牙周围有大量炎症细胞浸润<sup>[7]</sup>。国外文献有肺外结核累及下颌

骨髓状突的报道,右髁状突骨质破坏及结核性骨髓炎,可伴骨质疏松<sup>[8]</sup>。本研究病例 MSCT 确诊颌骨结核 1 例,表现为右侧下颌骨体部骨质破坏并软组织肿块影,内见死骨形成及大片状液化区、周围寒性脓肿形成;右侧颈动脉鞘旁见明显增大淋巴结,其内伴干酪样坏死具有较典型的征象。不典型的颌骨结核病变还需要结合其临床表现、实验室检查等与良恶性肿瘤性疾病相鉴别。

发生于骨的朗格罕细胞组织细胞增生症,临床上较少见,多见于头颅骨。上颌骨和下颌骨也可能受到影响,可涉及牙龈、牙槽骨,引起牙周组织破坏性损伤<sup>[9]</sup>。该病在成年人中的发病率为 1:1 000 000,平均年龄 34 岁,并且通常是多系统疾病<sup>[10]</sup>。该病以朗格罕细胞异常增生和播散为特征,有发热、淋巴结肿大、肝脾肿大、颅骨缺损等症状<sup>[11]</sup>。光镜下,以组织细胞浸润和增生为主要特点。据文献<sup>[11]</sup>报道,在 HRCT 上,病变区域出现大块溶骨性破坏,轮廓不规则,具有特征性“地图状”外观,CT 增强病变中明显强化。在本研究中该病例仅 1 例,其影像学特点不典型,误诊为结核,在今后研究中需进一步探讨。

成牙骨质细胞瘤是一种少见的牙源性肿瘤,常无临床症状,发病率很低,占有牙源性肿瘤的 1.68%~2.60%。该病的发病年龄为 4~83 岁<sup>[12-13]</sup>。病理组织学上主要是由成牙骨质细胞、牙骨质和附属牙根组成。成牙骨质细胞瘤影像表现为病变与受累牙牙根融合的致密影,和周围骨质分界清晰,周缘见完整的软组织密度影环绕<sup>[14]</sup>。本研究中,成牙骨质细胞瘤 2 例,位于左侧上颌骨,MSCT 表现为颌骨膨胀,边界清楚的高密度影,肿块内见附属牙根为较典型特征。因该类疾病少见但具有典型特征,本研究有 1 例误诊为骨纤维异常增殖症,提醒影像科医生应加强认识,避免再次误诊。

骨化性纤维瘤常见于成年人,好发上颌骨。骨化性纤维瘤偏向于良性,来源于颌骨内成骨性结缔组织,生长较缓慢,是在富有细胞的结缔组织内穿插大量的骨小梁结构,好发于磨牙区,影像学表现为颌骨内局限性膨胀性骨质破坏,内部密度不均匀,伴多发大小不等的钙化和骨化,边界清晰。本研究 6 例骨化性纤维瘤,MSCT 表现为颌骨内膨胀性病变,软组织肿物密度不均,其内见多发小斑点状钙化、斑片状骨化。

本文不足之处:(1)病例数不多,骨结核及朗格罕斯细胞性组织细胞增多症仅有 1 例,其 MSCT 影像学特征有待进一步探讨。(2)颌骨良性肿瘤病变未涉及全面,如颌骨巨细胞瘤、颌骨血管瘤等其他良性病变的 MSCT 影像学特征有待探讨。(3)本文为回顾性研究,故检查方法为常规动脉期增强 MSCT 检查,未针对颌骨软组织肿瘤病变进行静脉期、延迟期扫描以了解后期血流灌注情况。

综上所述,虽然颌骨良性肿瘤和瘤样病变种类繁

多,但多数病变有各自不同的 MSCT 特点,能反映其病理变化;同时 MSCT 不仅对颌骨良性肿瘤和瘤样病变定性诊断有重要意义,还能准确地显示病变的范围及周围重要结构的累及情况,也对临床治疗方案的选择有重要的指导意义。

## 参考文献

- [1] 马绪臣. 口腔颌面医学影像诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:116.
- [2] CORTELL-BALLESTER I, FIGUEIREDO R, BERINIAYTÉS L, et al. Traumatic bone cyst: a retrospective study of 21 cases[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009, 14(5): E239-E243.
- [3] HARNET J C, LOMBARDI T, KLEWANSKY P, et al. Solitary bone cyst of the jaws: a review of the etiopathogenic hypotheses[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66(11): 2345-2348.
- [4] 姜新娣, 罗刚, 王新红, 等. 1 例颌骨单纯性骨囊肿回顾性研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2016, 34(3): 272-276.
- [5] 陈德华, 曹代荣, 游瑞雄, 等. 多层螺旋 CT 对颌骨囊性病变的诊断价值[J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(12): 1712-1715.
- [6] TANWAR R, IYENGAR A R, NAGESH K S, et al. Primary tuberculosis: an unusual finding in the oral cavity [J]. *Oral Health Dent Manag*, 2012, 11(1): 23-28.
- [7] SHEIKH S, PALLAGATTI S, GUPTA D, et al. Tuberculous osteomyelitis of mandibular condyle: a diagnostic dilemma [J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2012, 41(2): 169-174.
- [8] CARTER E, CHANDARANA P, DUGGINENI S, et al. Case series of extra pulmonary tuberculosis presenting as facial swelling [J]. *Brit Dent J*, 2015, 218(9): 519-522.
- [9] KANNAN K, ALWITHANANI N, SALAMA M, et al. Eosinophilic granuloma in jaw bone: a rare pediatric case report [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2016, 26(5): 487-490.
- [10] GONÇALVES C, MORAIS M, DE CÁSSIA GONÇALVES ALENCAR R, et al. Solitary Langerhans cell histiocytosis in an adult: case report and literature review[J]. *BMC Res Notes*, 2016(9): 19.
- [11] 徐刚, 刘冰, 何刚, 等. 头面部朗格罕细胞组织细胞增生症的临床分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(13): 704-707.
- [12] LUO H Y, LI T J. Odontogenic tumors: a study of 1 309 cases in a Chinese population[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(8): 706-711.
- [13] DE NORONHA SANTOS NETTO J, MARQUES A A, DA COSTA D O, et al. A rare case of cementoblastoma associated with the primary dentition[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2012, 16(4): 399-402.
- [14] 许来青, 刘媛媛, 罗晶晶, 等. 成牙骨质细胞瘤的临床及影像表现分析[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(4): 419-422.

· 经验交流 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.026

## 手术治疗高危型 HPV 病毒感染致宫颈低级别鳞状上皮内病变的临床研究

沈琳,黄艳艳,张滢

(南开大学附属医院/天津市第四医院妇产科 300202)

**[摘要]** 目的 探讨行手术治疗的高危型人乳头瘤病毒(HPV)病毒感染致低级别宫颈病变患者的 HPV 转阴率及其相关因素。方法 选取 2012 年 1 月至 2015 年 6 月该院高危型 HPV 感染致低级别宫颈上皮内瘤变患者 172 例,分为手术组及观察组。检测高危型 HPV 病毒及低级别宫颈病变转阴情况,并研究年龄、病毒类型及感染数量对 HPV 病毒转阴率的影响。结果 手术组转阴率 63.8%,观察组转阴率 57.6%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。单一感染手术组转阴率 61.0%,观察组转阴率 57.4%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多重感染手术组转阴率 71.4%,观察组转阴率 58.3%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。HPV 病毒单纯感染者中选取所占比例较大的 6 种病毒比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按年龄分组, $\leq 44$  岁年龄段手术组转阴率 58.5%,观察组转阴率 66.7%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。 $>44$  岁年龄段手术组转阴率 71.8%,观察组转阴率 47.7%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 高危型 HPV 病毒感染致低级别宫颈病变手术治疗患者与未进行治疗患者的 HPV 转阴率无明显差异,且与感染病毒种类数量无关,可能与年龄有关。

**[关键词]** 宫颈上皮内瘤样病变;高危型人乳头瘤病毒;低级别宫颈病变;宫颈环形电切术

**[中图分类号]** R711.74 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3227-02

2008 年,Harald zur Hausen 教授提出持续性的人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌发生的必要条件<sup>[1]</sup>,使 HPV 转阴是治疗或预防宫颈癌及癌前病变的重点。据报道,HPV 感染所致低级别宫颈病变会随病毒的消退而消失,且自然消退率为 60%,故一直以来对高危型 HPV 感染致低级别宫颈病变患者遵循观察随访的治疗原则<sup>[2]</sup>。但年龄、病毒类型及感染数量是否对 HPV 病毒的消退及病变有影响还未确定。因此笔者对上述因素与高危型 HPV 病毒及低级别宫颈病变转阴率的相关性进行研究,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月至 2015 年 6 月经本院门诊检查初次发现高危型 HPV 感染,并由阴道镜下定点活检确诊为低级别宫颈上皮内瘤变的 172 例患者进行回顾性研究。其中 92 例为观察组,80 例为手术组。观察组年龄 21~62 岁,平均(42.9±10.8)岁。手术组年龄 22~61 岁,平均(42.5±10.5)岁,两组患者年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。入组标准:(1)两组患者均为经门诊检查检验初次确诊为宫颈低级别病变者。(2)手术组患者为心理承受力差,对疾病有恐惧感,要求积极治疗者,或自愿接受手术治疗研究者,两组患者均签署知情同意书。(3)患者依从性好,能配合随访。(4)排除妊娠,近期有生育要求,严重全身性疾病及恶性疾病者。

**1.2 方法** 观察组未行手术及任何药物治疗并于第

6、12、18 个月进行随访。手术组行宫颈电热圈环切术(LEEP)且术后未行药物治疗,于术后 3、6、12、18 个月随访。随访内容为 HPV 病毒检测及液基细胞学(TCT)液基薄层细胞检测,以二者均转阴为标准。病变疑有进展者再次行阴道镜下宫颈活检。为避免重复感染嘱患者随访期间拒绝频繁及不洁性生活,工具避孕,适当体育锻炼,增强自身免疫力。

**1.2.1 HPV 病毒检测及 TCT 检测方法** 3 d 内禁止阴道冲洗或使用阴道内药物,24 h 内禁止性生活,非月经期做检查。分泌物过多时先拭干净再取,有出血时先止血后再取。为防止鳞状上皮受损影响标本质量,先取 TCT 标本。用宫颈采样拭子置于宫颈口与黏膜交界处逆时针转 3 圈,停留 10 s。将拭子放于专用试管中保存送检。再取 HPV 病毒标本,将宫颈刷毛刷头完全伸入宫颈内,旋转 5~6 圈,停留 10 s 取出,置于专用试管中送检。

**1.2.2 阴道镜下宫颈活检** 检查前 3 d 内禁止性生活、妇科检查及阴道上药等可致宫颈上皮损伤的一切操作。宜于月经后 3 d 至月经前 10 d 进行。患者取膀胱截石位,阴道窥器暴露宫颈阴道部,生理盐水棉球擦拭宫颈。3%醋酸溶液浸湿宫颈表面及阴道穹隆 20 s,观察醋白上皮及异型血管等异常变化。3%复方碘溶液浸湿宫颈,30 s 后观察上皮变化。于不着色部位或可疑病变部位取多点活检送病理(活检部位按先后高顺序夹取)。

**1.2.3 LEEP** 阴道镜下确定病变部位,于碘不着色

区外 0.2 cm 处锥形切除。按 I 型转化区锥高 0.7~1.0 cm, II 型转化区锥高 1.0~1.5 cm, III 型转化区锥高 1.5~2.0 cm。切除后电凝止血。阴道放置尾纱压迫止血, 24 h 后取出。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料用率表示, 组间采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者转阴率比较** 手术组 80 例, 其中术后病理宫颈上皮内瘤变(CIN)1 切缘残留 1 例, 再次手术后切缘无残留。病理级别升高为 CIN2 的 4 例, 切缘无残留。3 个月复查时转阴 60 例, 6 个月后复查有 6 例 HPV 病毒再次感染, 转阴 54 例, 18 个月复查有 3 例 HPV 病毒再次感染, 最终转阴 51 例(HPV 及 TCT 检测至少连续 2 次均转阴)。观察组 92 例, 6 个月复查时转阴 22 例, 12 个月 42 例, 18 个月最终转阴 53 例(有 13 例持续性感染患者, 发现病变升级, 进一步手术)。两组转阴率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者转阴率(%)

组别	n	转阴例数(n)				转阴率 (%)	$\chi^2$	P
		3 个月	6 个月	12 个月	18 个月			
手术组	80	60	54	54	51	63.8	0.675	>0.05
观察组	92		22	42	53	57.6		

## 2.2 HPV 感染数量对两组患者转阴率的影响比较

HPV 病毒单一感染患者, 手术组 59 例, 最终转阴 36 例; 观察组 68 例, 转阴 39 例, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多重感染患者, 手术组 21 例, 转阴 15 例, 观察组 24 例, 转阴 14 例, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 2。

表 2 单一或双重感染对两组患者转阴率的影响

HPV 感染数量	手术组		观察组		$\chi^2$	P
	n	转阴[n(%)]	n	转阴[n(%)]		
单一感染	59	36(61.0)	68	39(57.4)	0.175	>0.05
多重感染	21	15(71.4)	24	14(58.3)	0.838	>0.05

## 2.3 HPV 基因型及患者年龄与两组患者转阴率的相关性

两组患者 HPV 病毒多重感染者, 因样本数量少, 完全相同的 HPV 型别感染者极少, 无比较意义。HPV 病毒单纯感染者中选取所占比例较大的 6 种病毒作比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按年龄分组,  $\leq 44$  岁年龄段, 手术组 41 例, 最终转阴 24 例; 观察组 48 例, 转阴 32 例, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。>44 岁患者, 手术组 39 例, 转阴 28 例, 观察组 44 例, 转阴 23 例, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 3 高危型 HPV 病毒基因分型及患者年龄对两组患者转阴率的影响

类型	手术组		观察组		$\chi^2$	P
	n	转阴[n(%)]	n	转阴[n(%)]		
HPV 类型						
16	13	8(61.5)	12	8(66.7)	0.071	>0.05
18	5	3(60.0)	7	4(57.1)	0.010	>0.05
33	5	3(60.0)	6	3(50.0)	0.110	>0.05
51	6	3(50.0)	8	5(62.5)	0.219	>0.05
52	11	6(54.5)	13	8(61.5)	0.120	>0.05
58	5	3(60.0)	7	4(57.1)	0.010	>0.05
年龄(岁)						
$\leq 44$	41	24(58.5)	48	32(66.7)	0.626	>0.05
>44	39	28(71.8)	44	21(47.7)	4.952	<0.05

## 3 讨 论

据 2017 年美国国立综合癌症网络(NCCN)报道, 美国宫颈癌的发生率逐年下降, 但在西班牙裔/拉丁美洲人、黑人及亚洲妇女中的发生率仍居高不下。报道称, 85% 的宫颈癌患者出现在发展中国家, 成为女性癌症致死的主要原因之一<sup>[3]</sup>。自 2006 年以来已有 3 种 HPV 疫苗被美国食品与药品管理局(FDA)认证上市。在欧美等发达国家, 因其宫颈癌筛查的普及性及疫苗的广泛应用, 宫颈癌发生率持续下降。而我国 CFDA 获批的疫苗刚刚上市, 还未普及, 且因经济、保守思想及传统宫颈防癌刮片筛查的准确度低等原因, 我国宫颈病变的发生率仍较高。

目前诸多研究表明持续性高危型 HPV 病毒感染在宫颈病变及宫颈癌发生、发展中扮演重要角色<sup>[4-5]</sup>。因此怎样早期治疗 HPV 病毒及低级别宫颈病变, 降低宫颈癌发生率成为医学研究者共同的目标。许多学者致力于药物治疗 HPV 病毒感染的研究, 均略有成效但仍未达成一致, 未被国际认可<sup>[6-8]</sup>。有研究认为对于高危型 HPV 病毒感染所致低级别宫颈病变, 因其病变进展率低自然转阴率高, 可予以保守治疗<sup>[9]</sup>。本研究发现手术组及观察组的转阴率从整体看无明显差异, 且与病毒感染类型及数量无关。但随着年龄增长, HPV 的感染率增加, 自然转阴率明显下降, 这与许多研究一致<sup>[10]</sup>, 有可能是因为 HPV 高危型感染与自身免疫力有关<sup>[11]</sup>。老年妇女因自身免疫力下降, 易形成持续性感染, 进而发生病变。且老年妇女多为 III 型转化区, 阴道镜检查不满意, 单纯依据阴道镜活检诊断的 CIN1 不准确<sup>[12]</sup>, 易低估病变级别, 这也是老年女性自然转阴率下降的原因之一。而 LEEP 手术后可切除感染病灶, 提高 HPV 转阴率, 消除病变。且老年女性性生活频率下降甚至缺失, 重复感染机会减少。因此, 笔者认为, 老年女性低级别宫颈病变的治疗应因人而异, 建议老年(下转第 3244 页)

## 基于信息技术的翻转课堂教学模式在《急救护理》课程教学中的应用\*

汪芝碧, 陈静雅<sup>△</sup>, 黄雪玲

(重庆三峡医药高等专科学校 404000)

[中图分类号] G434;G712.4

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3229-03

《急救护理》课程是高职护理专业的重要核心课程之一,是一门实践性很强的课程,其救护技术是高职护理学生(简称护生)必须掌握的技能,在各项技能中以心肺复苏术(CPR)最为重要。CPR 后自主呼吸循环恢复(ROSC)成功率与目击者 CPR 实施率密切相关<sup>[1]</sup>。为了适应教育信息化的发展需要,培养学生的学习能力,提高学生学习和教学效果,本校急救护理课程组教师在《急救护理》课程教学中运用信息技术结合翻转课堂教学模式进行教学<sup>[2]</sup>,即借助重庆市级《急救护理》精品资源共享课程网络平台、微信、QQ 等,将传统课堂中知识的“传授”转移至课前完成,而将知识的“内化”放在课内<sup>[3]</sup>,对传统课堂教学进行翻转,教学效果获得了明显提高,现以 CPR 教学为例介绍如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以本校 2015 级高职急救护理专业方向的两个班级的 90 名护生为对象,其中女 85 名,男 5 名,年龄 17~20 岁。将两班学生统一编号并采用盲选法把 90 名学生分为试验组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ ),两组年龄、教育背景、学习成绩比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 教学方法** 两组都由同一个教师授课,根据 CPR 教学目标,两组教学学时、教学内容相同。对照组按传统教学方法授课,即教师讲授→示教→练习模式教学,学生课后可在实训中心练习 CPR 操作,也可通过《急救护理技术》精品资源共享课程在线学习。试验组采用信息化技术结合翻转课堂教学模式教学,具体方法如下。(1)课前教学设计:①教师根据教学目标创设教学情景案例、制作教学课件、CPR 视频等资源并上传到本校市级《急救护理技术》精品资源共享课程网络平台;②建立两组的 QQ 群或微信群;③将学习任务通过 QQ 群或微信群发布,引导学习,学生必须利用电脑、手机、平板电脑等工具到本校市级《急救护理技术》精品资源共享课程网络平台上在线或下载学习情景案例、教学课件、CPR 视频、考核标准等教学资源进行自主学习,即将传统课堂进行翻转,

并要求学生明确自主学习的难点;④检查汇总学习情况。通过本校精品资源共享课程网站流量统计、上传资料的下载次数了解学生的学习情况及从 QQ 群或微信群反馈出来的任务完成情况确定课中教学的重难点内容;(2)课中教学实施:①根据情景案例引出任务,即心脏骤停如何判断→心肺复苏流程如何→如何操作;②提出目标,明确重难点;③实施任务,突破重难点。每个任务按学生(以小组为单位)汇报演示操作(按考核标准计分)→小组点评纠错→教师总结示范→学生操作练习→教师纠错→学生操作练习的教学流程实施教学,对传统课堂进行翻转。通过视频、录播系统、智能模型(学生在智能模型上练习,体验操作要领)、图片、动画等教学手段解决学习的重难点,将学生汇报演示操作计分纳入技能操作考核总评分中并计入期末总成绩,促使学生课前必须运用信息技术主动认真学习。(3)课后教学检测:①学生必须进入本校资源共享课程网站完成在线理论练习测试;②开放具有录播功能的实训中心,学生根据自己课堂学习情况边观看 CPR 视频,边自主操作练习,练习结束学生以 2010 年心肺复苏指南或 CPR 考核标准依据自行找出练习视频中的错误。

### 1.2.2 评价方法

**1.2.2.1 成绩评价** 项目学习结束后,学校统一命题,考教分离以纸质版形式同时对两组学生进行 CRP 理论知识考核;理论知识考核结束后系部选派教师根据 CRP 考核标准在实训中心进行技能操作考核,比较 2 组考核成绩。

**1.2.2.2 教学模式评价** 通过文献研究未发现相关的成熟问卷,学习结束后对两组学生发放自制调查问卷,了解学生对不同教学模式的评价。通过预实验及信效度分析得出,自制问卷经验证重测信度为 0.76,专家效度为 0.73,可以使用。调查问卷统一发放,当场回收,发出问卷 90 份,回收 90 份,有效回收率为 100%。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行分析处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统

\* 基金项目:2016 年重庆市高等教育教学改革研究项目(163211)。通信作者, E-mail:32417621@qq.com。

作者简介:汪芝碧(1972—),副教授,本科,主要从事护理教育方面的

计学意义。

## 2 结 果

统计分析表明,两组学生考核成绩比较,试验组考核成绩明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。两组学生对不同的教学模式的评价比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 1 两组学生理论、操作考核成绩比较

项目	试验组( $n=45$ )	对照组( $n=45$ )	$t$	$P$
理论考试	87.8±5.03	85.0±4.27	3.75	0.043
操作考试	92.3±5.67	83.6±7.85	10.45	0.031

表 2 两组学生对不同教学模式的评价比较[ $n(\%)$ ]

项目	试验组 ( $n=45$ )	对照组 ( $n=45$ )	$\chi^2$	$P$
能激发学生兴趣	44(97.7)	35(77.7)	7.11	0.005
提高自主学习能力	43(95.5)	36(80.0)	6.07	0.006
能提高分析解决问题的能力	42(93.3)	34(75.5)	6.73	0.005
有利学习内容的“吸收内化”	40(88.8)	28(62.2)	10.66	0.001
能提高课堂的互动效果	44(97.7)	26(57.7)	12.91	0.001
随时随地分享教育资源	44(97.7)	15(33.3)	18.81	0.000

## 3 讨 论

**3.1 教学模式改革势在必行** 转变教学理念,适应教育信息化发展需要目前利用信息技术构建以学生为主体的课堂教学模式,已成为不可逆转的趋势。CPR 是急救技术教学的重难点,也是每年全国护理技能大赛必有的比赛项目,从学生课前学习情况调查中发现,90%的高职护生对急救护理课程很感兴趣,但对书本的依赖性降低,喜欢通过网络信息来获取一些知识,但是只有 15%的学生遇到问题时会主动去查找资料解决问题,大部分学生缺乏主动思考解决问题的能力。因此在 CPR 教学中,笔者充分利用信息化的教学手段进行翻转式的课堂教学改革,以激发学生的学习兴趣 and 培养学生自主学习的能力,提高教学效果。

**3.2 基于信息技术的翻转课堂教学模式可明显提高教学效果** 从表 1 两组学生的理论考试、操作考试成绩比较结果看,试验组的教学效果明显优于对照组(均  $P < 0.05$ )。传统教学模式中,学生只能被动地接受知识灌输,学生学习的主动性和积极性不高。在基于信息技术的翻转课堂教学中,教师应首先把握好课前教学设计,学生课前必须通过 QQ 或微信群领取学习任务,并到课程网络平台下载资料完成自主学习,明确学习难点,做到课中有的放矢,即借助信息技术对传统课堂进行翻转;同时课堂教学中引入典型案例进行讨论,活跃了课堂气氛<sup>[4]</sup>。其次课后学生必须在线完成理论练习及技能操作练习,不断强化学生对知识的理解和掌握。在本教学模式中案例及微课视频导入充分激发了学生的学习兴趣<sup>[5]</sup>,同时考核与教学

结合,真正做到以学生为主体,学生学习的主动性得到了充分发挥,提高了学习效果。

**3.3 基于信息技术的翻转课堂教学模式有利于培养学生自主学习及分析解决问题的能力** 由于高职学生自主学习能力不强<sup>[6]</sup>,因此在基于信息技术的翻转课堂教学模式中,把课前任务完成情况及课后在线理论及操作练习完成情况计分并纳入期末考核总评成绩中,学生必须在完成课前学习任务,并及时完成在线理论作业,学生对知识的学习不再停留在简单的书本知识掌握与理解上,而是进一步开始运用相关知识解决问题<sup>[7-8]</sup>。本研究结果显示,97.7%的学生认为本教学模式能激发学习兴趣,95.5%的学生认为能提高学生自主学习能力,97.7%的学生会随时随地分享教学资源。而对照组只有 77.7%的学生对其教学模式有兴趣,有 33.3%学生会随时随地分享教学资源。笔者认为最可能的原因是翻转课堂颠覆了传统教学,在教学过程中真正做到以学生为主体,教师为主导,教师引导、帮助学生获得、解释、组织和转换大量的信息<sup>[9]</sup>,通过项目导向、任务引领来不断挖掘与提升学生的自主学习及分析解决问题的能力<sup>[10]</sup>。

**3.4 基于信息技术的翻转课堂教学模式有利于学生自己掌控学习** 在传统教学模式中,教师满堂灌输,学生疲于接受,多数学生对课堂教学内容不能及时“吸收内化”。本研究结果表明,88.8%学生认为信息化技术结合翻转课堂教学模式有利于学习内容的“吸收内化”,其主要原因因为在本教学模式中学生课前必须完成学习任务,在完成任务中了解自己不懂之处,并在课堂上有重点学习,及时和教师同学进行沟通,课后根据自己学习情况及时间随时反复观看 CPR 视频、查阅学习资料,还可在实训中心边观看边练习操作,其节奏快慢全由自己掌握,不必担心在传统课堂上教师集体教学跟不上教学节奏的问题。

**3.5 基于信息技术的翻转课堂教学模式有利于提高教师信息意识** 信息化教学课堂是建立在教师和学生信息化思维的基础上的<sup>[11]</sup>。在课前根据教学目标筛选设计制作教学资源并上传到课程网络平台、通过信息技术收集了解学生学习情况,课中教学实施及课后收集整理等环节中,都对教师的信息素养提出了较高的要求,因此学校应加强对教师进行多媒体和网络操作技能的培训,使教师在教学实践中灵活运用分享各种教学信息资源,逐步提高教师的信息素养。

## 参考文献

- [1] SHAT F, LI C S, LIANG L R, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China [J]. Resuscitation, 2014, 85(11): 1411-1417.
- [2] 许英姿, 沈玉凤, 华珍, 等. 基于“翻转课堂”理念的教学模式研究与实践 [J]. 实验技术与管理, 2015, 228(9): 173-175.

- [3] 徐春岳,饶和平,陈瑞明,等.基于网络教学平台的外科护理翻转课堂应用实践[J].重庆医学,2016,45(33):4739-4741.
- [4] 钟正伟,刘丹丹,唐旖旎.外科护理教学中引入典型案例的应用研究[J].重庆医学,2014,43(14):1815-1816.
- [5] 刘俊香,杨柳清,丁洪琼.“微课”视频在高职高专《急救护理技术》教学中的应用[J].重庆医学,2014,43(33):4557-4558.
- [6] 陈庚,方琴,彭显平,等.浅析高职学生如何提高自主学习能力[J].教育教学论坛,2016,17(39):253-254.
- [7] 田志娟,金瑞华,刘春风.翻转课堂在老年护理学教学中的应用研究[J].中华护理教育,2015,12(5):333-335.
- [8] 张春梅,金昌德.翻转教学设计在急救护理学教学中的应用研究[J].中华护理教育,2015,12(4):259-263.
- [9] 陈庆.基于信息化技术的职业教育教学设计的研究与实践[J].高教学刊,2015,1(23):84-85.
- [10] 高海宾.基于“项目导向、任务驱动”的 Oracle 数据库课程教学改革探究[J].电脑知识与技术,2017,13(3):98-100.
- [11] 王磊,谭芬.信息化技术下构建高职课堂教学模式的研究[J].软件工程师,2015,18(8):61-62.
- (收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-04-16)
- 医学教育 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.028

## 基于医患关系管理的住院医师医业素养提升策略分析\*

何艳君,刘向莉<sup>△</sup>

(重庆医科大学公共卫生与管理学院/医学与社会发展研究中心/健康领域  
社会风险预测治理协同创新中心 400016)

[中图法分类号] R192.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3231-02

住院医师规范化培训作为医学生毕业后教育的重要组成部分,对提高医生的综合素质具有重要意义。但目前的住院医师规范化培训主要注重临床技能,而忽视了人文素养的培养<sup>[1]</sup>。本文针对住院医师规范化培训中存在的相关问题,提出了医业素养的概念,并以政策规范为基点,从医患关系管理视角提出了在住院医师规范化培训中提升医生医业素养的策略。

### 1 住院医师规范化培训的现实思考

原国家卫生和计划生育委员会在 2014 年 8 月发布了《住院医师规范化培训管理办法(试行)》(以下简称《办法》)和《住院医师规范化培训内容和标准(试行)》(以下简称《标准》)等文件。其中,《办法》将培训目标细分为:职业道德,专业能力,人际沟通与团队能力,科研与教学等 4 个方面。由此可见,住院医师规范化培训的目的是培养同时具备优良临床技能和良好人文素养的医生。但在培训标准中医德医风、人文知识等被归为公共理论一类,而对公共理论的培训主要采取集中面授、远程教学和自学等方式,缺乏具体的培训内容、实施细则和考核评价方式等。相关研究也指出培训更重视临床技能的培养,而忽略了对人文技能的训练<sup>[2]</sup>。近年来我国医患关系不和谐的现实提示:应重视在医学教育和临床教育中引导医生正确认知医患关系,提升其人文素养<sup>[3]</sup>。

### 2 医患关系与医师的医业素养

本文提及的医业素养,是指由医学训练和临床实

践获得的一种全面的从业素养,包括从业的道德品质、外表形象、知识水平与技能能力,涵盖职业的情绪能力等各个方面,具体可分为从医的个人素质、医学专业素养和医学社会素养。区别于素质(素质一般指人与生俱来的生理、心理特质,具有稳定性<sup>[4]</sup>),素养更注重后天习得性,可以看作是在先天生理基础上通过训练和学习所获得的品质。通常提到的医生的职业素质主要指医生所必须具备的专业技能、敬业精神和职业道德。但在当今的医疗环境下,这种单从医生角度出发的概念已经不能满足当前社会的实际需求。为了加深对医患关系的了解,提升医疗服务质量,缓解医患矛盾,本文提出医务人员应具备一种全面的从业素养。这种全面的从业素养,是指医务人员——包括医生、护士、药检、管理人员等在学习和实践中获得的医学专业知识和技能、医患沟通技能、医学人文精神(包括尊重患者、关怀患者、同情心、同理心等)、医学社会知识、伦理道德素养和法律修养等;具体到住院医师规范化培训,它还应该是一种有意识的管理理念,有临床应用价值的经验和技巧。

### 3 在住院医师规范化培训中提升医业素养的重要性

**3.1 有利于培养医学人文精神,改善医患关系** 相关研究指出,医生医学人文素养对当前医患关系有重要影响,在提供高质量医疗技术服务的同时做到人文关怀,能在较大程度上提高患者的满意度<sup>[5]</sup>。但目前我国医学人文教育现状不容乐观,仍存诸多问题,其中医学人文教育与临床实践脱节是最主要的问题<sup>[6]</sup>。

\* 基金项目:重庆市高等教育教学改革研究立项项目(163042)。

作者简介:何艳君(1994—),硕士,主要从事医学人文教育的研究。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:xiangli31@sina.com。

住院医师规范化培训在医学生毕业后开展,正是理论与实践相结合的好时机。在此阶段开展医学人文社会教育,有利于将医学人文的理论知识和临床实践相结合,让医生在实践中深入理解医学的人文与社会本质,提升医业素养,并将此应用于日常的诊疗活动中,从而达到加强医患沟通,改善医患关系的效果。另外,在住院医师规范化培训中加强医业素养的培养有助于医生同理心的养成,促使医生站在患者的立场思考,体会患者的心情,进而理解患者、尊重患者。在理解和尊重的基础上进行医患沟通,并有意识的管理医患关系,才能促进良好医患关系的形成。

**3.2 适应医学模式的转变,尊重患者的社会属性** 生物-心理-社会医学模式提倡以患者为中心,强调人的社会属性,要求从整体的角度认识疾病,不能忽略患者心理变化给疾病带来的影响。这一理念对医生的知识水平、临床技能,尤其是人文社会素养、沟通技能提出了较高的要求。对于刚毕业的医学生来说,他们往往只具备医学的理论知识,对沟通技巧知之甚少。所以在现代医学模式的要求下,为了建立良好的医患关系,有必要在住院医师规范化培训中强化医生对患者心理的认识和医学社会要求的了解,以帮助其全面提升医业素养。

#### 4 医业素养提升的策略

**4.1 注重医患关系管理意识和能力的培养** 对医患关系的管理可以通过优化就诊流程、改善医院环境来提高患者满意度,也可以建立有效的风险预警机制,对可能发生的风险做到提前干预,实现风险的有效管理等。在住院医师规范化培训中,管理医患关系的意识及能力也应该被纳入培训内容中。需要注意的是,这种管理意识培养的目的是为了提高医疗服务质量,而不是让其产生过度医疗或放弃医疗的防御心理。具体来讲可以通过医患关系的剖析,医患纠纷案例的讲解,危机应对策略的选择等方式来培养规培生管理医患关系的意识。

**4.2 全面完善医业素养中人文社会素养的培训** 住院医师规范化培训不仅要重视医学人文素养的培养,还要注重培养的系统性、规范性和应用性。在政策上要尽快完善《标准》中关于医学人文的相关内容,细化培训内容、考核方式、评价指标等。

在培养方式上,各培训基地可适当增设人文技能课程,将理论教学与实践紧密结合起来。在教学时可以结合在医疗中遇到的实际案例和问题,分小组进行分析与讨论;在选择或制作案例时,要明确教学目标,

提出的问题要具有清晰的导向性,能调动参与者的积极性,引发参与者的思考。医院还可聘请医学人文、医学法学等知识领域的专家给规培生举办讲座或直接授课,提供给他们交流学习的机会。除此之外,带教教师还可以鼓励规培生主动与患者沟通<sup>[7]</sup>,在提高其沟通技能的同时倾听患者声音,进行换位思考。只有站在患者的角度思考、做事,理解了患者的心情,才能构建良好的医患互动,让医学的人文精神逐步内化。

在考核方面,将医学人文素养、医德医风、医患沟通技能等体现医业素养中人文社会素养方面的内容纳入考核体系,增添对医生的人文素养和人文实践的考核指标,并采取多元化的考核方式。如可以将动态评估纳入其中,考察其某个时期内的整体表现,采取带教教师评价、同事评价、规培生之间互评等方式。

**4.3 优化管理,营造人文氛围** 医院要积极营造医学的人文氛围,加强对规培生的人文关怀,使其保持积极向上的情绪,激发工作热情,提升自信心。在医院管理方面,应优化行政管理,精简管理流程,为规培生省去不必要的麻烦<sup>[8]</sup>。医院管理者应在日常管理中体现人文关怀理念,为规培生营造宽松的工作学习环境,减轻其压力。

#### 参考文献

- [1] 邹晓昭,赵铁夫.住院医师规范化培训中人文医学教育现状[J].卫生职业教育,2017,35(5):133-136.
- [2] 付卫华,赵磊,肖亚,等.住院医师规范化培训中医学人文教育现状调查研究[J].重庆医学,2016,45(36):5179-5181.
- [3] 李牧,许凤,马肖容,等.加强医学生构建和谐医患关系教育的途径和方法[J].西北医学教育,2015,23(3):409-411.
- [4] 柳夕浪.从“素质”到“核心素养”——关于“培养什么样的人”的进一步追问[J].教育科学研究,2014(3):5-11.
- [5] 孙永波.对当今医患矛盾及其相关因素的几点思考[J].医学与哲学(A),2015,36(9):64-66.
- [6] 李贞玉,刘文超,孔祥金,等.医学生对医学人文教学认知的调查分析[J].医学与哲学(A),2014,35(7):72-75.
- [7] 黄春,朱丹,钟昌明.临床专业型硕士研究生“双轨合一”过程中的人文素养教育[J].重庆医学,2017,46(36):5180-5181.
- [8] 朱文,胡志,马颖,等.基于文献词频分析的医学人文关怀内涵与思考[J].医学与哲学(A),2018,39(4):52-54.

· 临床护理 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.029

## 重庆地区部分医院静脉治疗现状调查研究\*

戢芳<sup>1</sup>,李望<sup>2</sup>,周小兰<sup>3△</sup>(1. 重庆医科大学附属第二医院护理部,重庆 400010;2. 成都职业技术学院医护分院教研室,成都 610041;  
3. 重庆医科大学附属第二医院病案统计室,重庆 400010)

[中图法分类号] R471

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3233-03

静脉治疗是将各种药物和血液通过静脉注入血液循环的治疗方法<sup>[1]</sup>,现已逐渐成为涉及多层面技能和知识的临床实践<sup>[2]</sup>。静脉治疗给患者带来益处的同时,也存在一定安全隐患,诸如针刺伤增加的风险和静脉治疗并发症等。原国家卫生和计划生育委员会于 2014 年 5 月 1 日以行业标准形式发布《静脉治疗护理技术操作规范》(以下简称《规范》)。《规范》为国内静脉治疗发展指明方向,使得静脉治疗已不再局限于一项操作,而成为了一个标准化的程序<sup>[1]</sup>。本研究旨在了解目前重庆地区部分三级甲等医院(以下简称三甲医院)与二级甲等医院(以下简称二甲医院)的静脉治疗现状,探讨临床实践与《规范》要求存在的差距,为促进重庆地区静脉治疗规范化、专业化发展提供依据与指导。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 于 2016 年 11 月采用便利抽样方法选择重庆地区 8 家三甲医院共 4 940 名住院患者,以及 5 家二甲医院共 1 310 名住院患者进行静脉输液横断面问卷调查。患者纳入标准:(1)静脉治疗期间;(2)知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 调查方法** 每家医院经过统一培训的护理部干事或静脉治疗小组专科护士(工作时间大于或等于 2 年)到需执行静脉治疗操作的科室,在充分解释并取得患者及家属同意后进行调查问卷填写及图片拍摄,以科室为单位完成一份科室整体静脉护理现状调查问卷,调查一次性完成且不重复调研。资料收集后由研究者统一整理分析,核对调查问卷和照片,统一评价标准。本研究共发放科室问卷 325 份,回收 314 份,有效问卷 303 份,有效回收率 93.2%。

**1.2.2 静脉治疗现状调查问卷** 以《规范》为基础,经查阅文献和多位临床护理专家探讨后设计。问卷内容包括 3 个部分:(1)医院的一般情况:医院等级、科室、开放床位数、患者总数及接受静脉治疗患者总数等。(2)静脉治疗穿刺工具选择及维护情况:穿刺工具类别、穿刺部位、导管固定、导管维护等。(3)静

脉治疗并发症发生情况:药物渗出/外渗、静脉炎、导管堵塞。问卷由 6 名静脉治疗护理专家先后两次对其内容进行审阅、修改,评定内容效度 CVI 系数为 0.921。评价认为问卷内容全面、结构合理,能较好体现研究目的。

**1.2.3 拍摄图片资料** 利用相机或有拍摄功能的手机收集静脉治疗图片资料。为保护患者隐私,拍照前取得患者及家属同意,且拍照范围仅局限于穿刺部位。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件包,计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 医院静脉治疗现状** 在使用静脉穿刺工具方面,不同等级医院均为中长静脉导管(PICC、CVC)、外周静脉穿刺(静脉留置针、钢针)等多种形式并存。静脉穿刺工具以外周静脉穿刺为主,三甲医院为 88.3%,二甲医院为 97.1%;中长导管使用率较低,三甲医院为 11.7%,二甲医院为 2.7%。中长导管和钢针使用率三甲医院较二甲医院高( $P<0.01$ ),留置针使用率二甲医院较三甲医院高( $P<0.01$ )。静脉穿刺部位选择不正确行为中以“选择关节作为穿刺部位”的发生率最高,三甲医院为 71.5%,二甲医院为 60.8%。导管固定不规范行为中三甲医院以“延长管未 U 型固定”发生率最高,为 40.1%;二甲医院以“胶布遮盖穿刺点”发生率最高,为 36.7%。导管维护不规范行为中三甲医院以“无维护者姓名/日期”发生率最高,为 30.6%;二甲医院以“敷贴卷边”发生率最高,为 31.3%。静脉治疗并发症均以“1 级静脉炎”发生率最高,三甲医院为 61.4%,二甲医院为 62.9%。具体分析结果见表 1。

**2.2 医院不同科室静脉治疗工具使用现状** 为了解不同科室静脉治疗工具使用现状,将医院科室按类别划分为 6 大类(肿瘤科、感染内科、重症医学科、内科、外科、其他科室)。不同等级医院中长导管的使用率在肿瘤科、重症医学科、内科、其他科室,三甲医院均

大于二甲医院;在感染内科、重症医学科、内科、外科、其他科室,三甲医院留置针的使用率均大于二甲医院;在肿瘤科、外科、内科和其他科室,三甲医院钢针的使用率大于二甲医院,见表 2。

表 1 医院静脉治疗现状[n(%)]

项目	三甲医院	二甲医院	$\chi^2$	<i>P</i>
静脉穿刺工具 <sup>a</sup>	5 540	1 710		
PICC	296(5.34)	12(0.7)	69.19	<0.01
CVC	352(6.35)	38(2.22)	43.82	<0.01
留置针	2 149(38.79)	884(51.7)	89.43	<0.01
钢针	2 743(49.51)	776(45.38)	8.93	0.003
外周静脉穿刺部位不正确	501	107	4.59	0.032
患侧肢体	4(0.80)	2(1.87)	0.23 <sup>b</sup>	0.632
关节	358(71.46)	65(60.75)	4.78	0.029
成人下肢	139(27.74)	40(37.38)	3.94	0.047
导管固定不合格情况	877	523	292.80	<0.01
延长管夹子未夹起始部位	139(15.85)	33(6.31)	27.67	<0.01
延长管未 U 型固定	352(40.14)	141(26.96)	24.93	<0.01
胶布遮盖穿刺点	160(18.24)	192(36.71)	59.37	<0.01
胶布缠绕过多	226(25.77)	157(30.02)	2.98	0.080
导管维护不合格情况	1 633	409	1.59	0.208
回血	431(26.39)	98(23.96)	1.01	0.320
敷贴卷边	322(19.72)	128(31.3)	25.52	<0.01
敷贴有渗血/液	221(13.53)	49(11.98)	0.69	0.410
无维护者姓名/日期	500(30.62)	93(22.74)	9.86	<0.01
敷贴上写字	159(9.74)	41(10.02)	0.03	0.860
静脉治疗相关并发症	233	105	22.02	<0.01
药物渗出/外渗	38(16.31)	21(20.00)	0.68	0.410
静脉炎 1 级	143(61.37)	66(62.86)	0.07	0.790
静脉炎 2 级及以上	41(17.6)	12(11.43)	2.08	0.150
导管堵塞	11(4.72)	6(5.71)	0.15	0.700

<sup>a</sup>:有的患者不止使用 1 个穿刺工具;<sup>b</sup>:矫正  $\chi^2$  检验

表 2 医院不同科室静脉治疗工具使用现状(n)

科室	<i>n</i>	中长导管	留置针	钢针
肿瘤科				
三甲医院	178	25	44	37
二甲医院	165	9	32	19
$\chi^2$		7.076	1.408	5.388
<i>P</i>		0.008	0.235	0.020
感染内科				
三甲医院	86	1	64	42
二甲医院	103	0	26	42
$\chi^2$		0.008 <sup>b</sup>	45.439	1.233
<i>P</i>		0.928	<0.01	0.267

续表 2 医院不同科室静脉治疗工具使用现状(n)

科室	<i>n</i>	中长导管	留置针	钢针
重症医学科				
三甲医院	165	143	77	2
二甲医院	51	14	12	29
$\chi^2$		68.807	8.609	98.155
<i>P</i>		<0.01	0.003	<0.01
内科				
三甲医院	2 242	167	762	1 365
二甲医院	392	5	304	376
$\chi^2$		21.131	255.788	174.0467
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01
外科				
三甲医院	1 945	170	891	1 075
二甲医院	344	22	340	303
$\chi^2$		2.092	330.660	131.343
<i>P</i>		0.148	<0.01	<0.01
其他				
三甲医院	324	14	311	222
二甲医院	255	0	170	7
$\chi^2$		11.292	87.247	258.203
<i>P</i>		0.001	<0.01	<0.01

<sup>b</sup>:矫正  $\chi^2$  检验

### 3 讨 论

**3.1 钢针使用率处于国内中等偏高水平** 经与国内文献报道的钢针使用现状调查结果比较,重庆地区钢针使用率处于国内中等偏高水平<sup>[3-5]</sup>。采用钢针进行静脉治疗易导致血管损伤甚至破裂、药物渗出/外渗等并发症,并且增加护理人员针刺伤风险。美国自 1964 年起使用静脉留置针后,临床上已基本取代了钢针的使用,钢针主要应用于单次、<4 h 的输液或静脉采血<sup>[6]</sup>。目前钢针仍在重庆地区不同等级医院中广泛使用,与国外倡导的“一次性输液钢针零容忍”差距还很大,可能与我国《规范》实施较晚,以及与护理人员对药物知识,特别是高危药物渗透压、pH 值等的掌握程度较低有关,也可能与患者认知、经济状况、医保报销比例有关。因此需进一步规范临床护理人员选择外周静脉导管的行为,加强评估能力及宣教,同时让患者充分意识错误选择输液工具有导致并发症增加的风险,使其合作,提升静脉治疗的质量。本研究显示三甲医院较二甲医院钢针使用率更高( $P < 0.05$ ),主要集中在肿瘤科、外科、内科,可能与三甲医院严格控制药占比,降低静脉输血量,以及钢针主要应用于单次推注药液等有关。

此外,本研究发现感染内科留置针使用率二甲医院明显低于三甲医院( $P < 0.01$ )。我国是乙型肝炎的高发地区<sup>[7]</sup>,感染内科收治病种多为乙型肝炎,是发

生血源性感染的高危科室。二甲医院护理管理者应多选择安全型穿刺工具,降低针刺伤的发生,提高护理人员职业防护意识。

### 3.2 中长导管使用率处于国内中等偏低水平<sup>[3-5]</sup>

中长导管的应用能有效减少反复穿刺带来的痛苦以及腐蚀性、刺激性药物对血管壁的损伤<sup>[8]</sup>。本研究显示,二甲医院中长导管的使用率明显低于三甲医院( $P < 0.01$ ),主要分布在肿瘤科、重症医学科、内科,可能与二甲医院静脉治疗专科护士培养弱于三甲医院,且静疗专科护士在医院没有良好的绩效和岗位分配制度有关。有文献报道,肿瘤科、重症医学科使用腐蚀性、刺激性药物频次多且收治病种病情重,中长导管的使用能有效降低周围静脉穿刺带来的并发症,是建立静脉通道的首选<sup>[9]</sup>。

**3.3 外周静脉穿刺部位选择不正确行为** 美国 INS《静脉输液护理实践标准》认为,穿刺部位选择应避免关节。关节部位静脉炎的发生率高于非关节部位,可能与关节部位活动较多、反复摩擦造成机械损伤有关<sup>[10]</sup>。本研究显示,三甲医院选择关节作为穿刺部位的发生率较二甲医院更高( $P < 0.05$ ),可能与三甲医院收治患者病情重,中长导管使用普及率低,患者静脉穿刺难度大,护理人员为增加穿刺成功率选择关节(特别是腕关节)等部位粗血管有关。

**3.4 导管固定不规范行为** 导管固定对于预防导管移位、脱出和堵管具有重要作用。有文献报道,将留置针延长管夹子夹在延长管起始部位,能降低留置针堵管发生率<sup>[11]</sup>。《规范》规定,延长管 U 型固定能减少回血,降低留置针堵管发生率;胶布遮盖穿刺点及胶布缠绕过多均不利于护理人员观察穿刺点,也不美观。

**3.5 导管维护不规范行为** 导管维护对于保证导管局部的无菌状态,确保导管的正常使用,减少相关并发症有重要意义。《规范》要求“固定穿刺针的敷料外应注明维护者姓名/日期;若穿刺部位发生渗血/液时应立即更换敷料;穿刺部位的敷料发生松动、污染等完整性受损时应立即更换;肝素帽或无针接头内有血液残留应立即更换”。本研究结果显示,不同等级医院导管维护不合格原因均有回血,敷贴卷边,敷贴内有渗液/血,敷贴未写维护者姓名/日期等,说明临床实际维护现状与《规范》要求还有一定差距,提示不同等级医院均应注重细节管理,提升静脉治疗的安全性。

**3.6 静脉治疗并发症以 1 级静脉炎发生率最高** 本研究发现,二甲医院静脉治疗并发症发生率明显高于三甲医院( $P < 0.01$ );不同等级医院静脉治疗并发症均以 1 级静脉炎发生率最高。静脉炎的发生首先与

药物因素如渗透压、pH 值等有关,1 级静脉炎是指输液部位发红,伴或不伴疼痛。《规范》要求,根据药物性质有频次监测静脉导管穿刺部位及周围皮肤有无红、肿、热、痛等炎性反应,便于及时处理并避免更为严重的并发症。因此,护理管理者有必要在工作中采取适当的防范措施并提高护理人员对静脉治疗并发症的认识和处理能力,临床中加强对穿刺点、敷料状态等观察、评估及判断,以最大限度地减少并发症的发生<sup>[12]</sup>。

静脉治疗作为护理工作的重要组成部分,其品质越来越受到关注。由于重庆市医疗资源分配原因,不同等级医院静脉治疗管理水平参差不齐,与国内北京等地相比还有一定差距。建议根据重庆地区实际情况,进一步提高循证护理、职业防护等方面的专业化发展,规范静脉治疗护士的专科培训,以促进重庆市静脉治疗护理专科的健康发展,尽快与国际、国内北京等地区静脉治疗护理专业化发展接轨。

### 参考文献

- [1] 高月英,申蕊娟,苏琳.《静脉治疗护理技术操作规范》的解读与临床实践[J]. 护理研究,2014,28(33):4179-4180.
- [2] 郭俊艳,张黎明,魏畅,等.静脉输液护理技术分层次准入管理研究[J]. 中华护理杂志,2010,45(6):485-488.
- [3] 李旭英,湛永毅,林琴,等.《静脉治疗护理技术操作规范》践行的质量促进[J]. 护理学杂志,2015,30(13):1-3.
- [4] 孙红,王蕾,关欣,等.全国部分三级甲等医院静脉治疗护理现状分析[J]. 中华护理杂志,2014,49(10):1232-1237.
- [5] 顾怡蓉,李春燕.北京地区静脉输液专业化发展状况的调查研究[J]. 护理管理杂志,2013,13(5):316-318.
- [6] 李来有.临床静脉治疗现状调查及干预效果评价[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [7] 罗莹洁,欧琳,洪春风.护士针刺伤高发原因分析及干预措施[J]. 齐鲁护理杂志,2016,22(15):113-114.
- [8] 吴玉芬,曾丽,罗艳丽,等.静脉输液工具的使用及穿刺部位选择的调查分析[J]. 当代护士(中旬刊),2014(12):4-6.
- [9] 刘春华,陈凤朱.中心静脉置管与周围静脉置管在重症老年患者中的应用比较[J]. 中国医学创新,2013,10(8):133-134.
- [10] 金香月,金玉红,张宇,等.静脉留置针在临床应用中的新进展[J]. 吉林医学,2013,34(4):729-730.
- [11] 李晓华,曹琳.留置针延长管夹子的管理对留置针堵管率的影响[J]. 护理研究,2013,27(15):1483-1484.
- [12] 刘畅.静脉输液并发症预防及处理[J]. 吉林医学,2014,35(1):178-179.

## 肝切除术后腹腔引流管固定法改进对快速康复的影响\*

任秋平,肖凤鸣<sup>△</sup>

(四川大学华西医院肝脏外科,成都 610041)

[中图法分类号] R473.6

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3236-03

肝部分切除仍是目前肝癌治疗的最重要手段之一,然而肝切除患者手术切口大,手术时间长,手术后疼痛发生率较高,影响患者术后功能康复<sup>[1-2]</sup>。快速康复外科(FTS)又称术后快速康复(ERAS),是指通过术前、术中及术后应用已有循证医学证据支持的一系列围术期优化处理措施,减少患者术后的生理、心理创伤应激,使患者获得快速康复,目前被广泛应用于各外科领域<sup>[3]</sup>。本研究基于快速康复外科理念,采用3M加压固定胶带以“川”字型螺旋固定法对肝切除术后引流管固定方法进行优化改进,观察治疗效果,以期缩短患者术后恢复时间,加速患者康复,现将治疗效果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2016年4—12月本科择期行肝切除术住院患者133例(恶性81例,良性52例)为研究对象。患者分为改进组(66例)和常规组(67例)。改进组男49例,女40例,平均年龄(43.6±10.9)岁;常规组男17例,女27例,平均年龄(43.2±11.6)岁。两组患者一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:年龄18~65岁;择期手术;ASA分级I~II级;术前肝功能Child分级A(5~6分)。排除标准:年龄小于18,或大于65岁;既往有腹部手术、创伤或皮肤过敏史;严重肺气肿、间质性肺炎或缺血性心脏病等不能耐受手术;1个月内连续全身性类固醇治疗;术前评估极高危;术前临床症状或影像学检查提示肿瘤已有远处转移;不能配合研究,如有语言理解障碍,中枢神经系统疾病等。本研究设计方案为前瞻性随机对照试验,经四川大学华西医院临床试验与生物医学伦理专委会审批通过(审批号:2014-63)。

## 1.2 方法

**1.2.1 固定方法** (1)改进组:①材料准备。取3M加压固定胶带1卷,剪下1条规格为6 cm×12 cm的胶带,再将胶带以长为边,将宽折成3份,沿折线剪开至长6 cm,即剪成“川”字型(图1)。②固定方法及步骤。将“川”字型胶带整块的前端黏在皮肤上,并将剪开的后端上、下两条分别固定于引流管下方的皮肤

上,将中间的一条环形螺旋式包绕引流管。胶带卷边或黏性降低时及时更换胶带,以保持引流管的有效固定。(2)常规组:将腹腔引流管用胶带固定于皮肤上,而后将腹腔引流管固定于床缘(图1),胶带卷边或不黏时及时更换胶带,以保持引流管的有效固定。两组患者术后48 h内均使用自控式镇痛泵,嘱患者早期下床活动。必要时应用非甾体类止痛药物。当患者主诉疼痛且VAS评分大于或等于4分时,应用非甾体类止痛药(NSAIDs)加强镇痛。引流管固定示意图见图2。



A:传统固定方法;B:胶布剪切;C:固定

图1 常规组固定示意图



A:前端固定于皮肤;B:上下两条固定于皮肤;C:螺旋式包绕引流管

图2 改进组固定示意图

**1.2.2 评价指标及标准** 患者复苏转至病房后,由专门的疼痛专科护士负责随访记录,采用视觉模拟评分法(VAS)<sup>[4]</sup>和Kolcaba舒适度量表评价术后8、24、48 h疼痛程度和舒适度状况。观察并记录有无非计划性拔管,堵管率,首次排气和下床活动时间,术后住院时间,以及术后切口感染、腹腔感染、胆漏等并发症情况。

**1.2.3 舒适度** 采用Kolcaba舒适度量表<sup>[5]</sup>进行舒适度评价,包括社会、心理、生理和环境4个维度,共28项。采用Likert 4级评分法,1分表示非常不同

意,4 分表示非常同意。反向题 1 分表示非常同意,4 分表示非常不同意。得分 28~112 分,得分越高表明越舒适。舒适度评价在患者术后 1、3、5 d 进行。问卷调查由两名主管护师负责发放、讲解填写方法并统一回收。患者完成问卷需要 10~15 min,不能填写者由主管护师询问患者的具体情况并代为填写。共发放问卷 133 份,回收有效问卷 133 份,有效回收率为 100%。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 不同时段 VAS 评分和舒适度比较** 术后 8 和 24 h,改进组 VAS 评分明显低于常规组,舒适度得分高于常规组( $P < 0.05$ ),术后 48 h 两组 VAS 评分和舒适度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两者患者不同时点 VAS 疼痛评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	8 h	24 h	48 h
VAS 评分(分)				
改进组	66	3.53 ± 1.29 <sup>a</sup>	3.53 ± 1.63 <sup>a</sup>	3.59 ± 1.95
常规组	67	5.18 ± 1.76	5.15 ± 2.27	4.76 ± 1.81
舒适度(分)				
改进组	66	79.60 ± 5.30 <sup>a</sup>	87.20 ± 4.40 <sup>a</sup>	88.00 ± 6.30
常规组	67	69.70 ± 6.60	73.20 ± 4.80	76.20 ± 6.70

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与常规组比较

**2.2 术后康复、非计划性拔管和并发症发生情况** 改进组术后住院时间,首次排气时间和下床活动时间明显短于常规组( $P < 0.05$ ),常规组有 4 例患者出现非计划性拔管,与改进组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。改进组和常规组术后均无导管堵塞、腹腔感染和切口感染发生,仅常规组术后有 1 例(2%)胆漏发生,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有入组患者均未出现严重的过敏反应,如皮肤过敏、皮肤损伤等。

表 2 两者患者术后康复情况的比较

项目	改进组( <i>n</i> =66)	常规组( <i>n</i> =67)	<i>P</i>
术后住院时间( $\bar{x} \pm s, d$ )	5.24 ± 1.22 <sup>a</sup>	6.99 ± 2.12	0.004
术后排气时间( $\bar{x} \pm s, h$ )	52.00 ± 14.30 <sup>a</sup>	88.80 ± 18.20	0.029
首次下床时间( $\bar{x} \pm s, d$ )	1.21 ± 0.41 <sup>a</sup>	2.18 ± 0.74	0.014
非计划性拔管( <i>n</i> )	0 <sup>a</sup>	4	0.044
堵管( <i>n</i> )	0	0	

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与常规组比较

## 3 讨 论

术后常规放置引流管的目的主要为预防性作用,通过引流手术创面和腹腔积血或积液,早期诊断术后

胆漏及预防腹腔感染等方面中起着重要作用,因此腹腔引流仍为肝脏外科中最基本、最常用的技术之一<sup>[6-10]</sup>。尤其肝脏部分切除,对肝实质损伤大,术中出血多,肝脏创面术后渗血、渗液多,术后放置腹腔引流管具有重要作用。但临床上患者在腹腔引流管留置期间,由于腹腔引流管的刺激、牵拉常感到不舒适或疼痛,限制其活动;或者因引流管固定不牢固,引流管容易发生移位、脱落,不仅增加患者的痛苦,同时延缓恢复速度。

FTS 是一种新的外科理念,是利用现有手段将围术期各种常规治疗措施加以改良并重新优化、组合以加快术后恢复、降低病死率及缩短住院时间而采取的一系列综合措施<sup>[11-13]</sup>。本研究采用的 3 M 加压固定胶带与传统固定方法相比更有优势。(1)从材质上,3M 加压固定胶带具有弹性好、顺应性强的优点,是一种低过敏、高黏附性的透气胶带,可有效减少患者活动及更换透明敷料所致的导管移位<sup>[14]</sup>,保证了引流的有效性,能有效对抗引流物的重力和牵拉,提高了患者舒适度。(2)从固定原理上讲,采用“川”字型螺旋固定方法增加了胶带与皮肤和引流管的黏合面积,固定更稳固;传统固定方法是直接用胶带将引流管和皮肤黏合在一起,随着患者体位变换很有可能导致引流管被折叠或者压迫,而改进组采用螺旋形固定法将引流管缠绕,既起到了固定作用又避免了引流管被折叠或者压迫导致引流不畅的风险。本研究结果显示采用 3M 加压固定胶带“川”字型螺旋固定的改进组术后引流量和常规组无明显差异,并未增加术后相关并发症,且术后 8、24 h VAS 评分明显低于常规组,舒适度高于常规组。常规组有 4 例患者出现非计划性拔管,明显高于改进组,这与既往研究结果一致<sup>[15]</sup>。同时本研究结果还显示改进组首次下床活动时间明显早于常规组,肛门首次排气时间和术后住院时间明显短于常规组,且不增加术后并发症发生率。这可能是由于采用 3M 医用透气胶带“川”字型、螺旋型固定的方法,该方法简单,取材容易,价格低廉,黏附性强,对皮肤刺激性小,加强了引流管的固定,减轻了患者在翻身活动时牵拉疼痛与刺激,降低了意外拔管的发生,保证有效引流<sup>[16-18]</sup>,从而能促进早期下床活动,增加其活动度,促进患者快速康复。

综上所述,采用改良后 3M 胶带以“川”字型螺旋固定法应用于肝切除术后腹腔引流管固定可减轻引流管牵拉痛,预防非计划性拔管,促进早期活动,进而促进胃肠功能恢复,是一种具有创造性、有效性的护理措施,也是一种安全有效、简单易行的快速康复措施,值得临床推广应用。

## 参考文献

[1] ZHENG X, FENG X, CAI X J. Effectiveness and safety of

- continuouswound infiltration for postoperative pain managementafter open gastrectomy[J]. World J Gastroenterol,2016,22(5):1902-1910.
- [2] SACCARDI C,GIZZO S,VITAGLIANO A, et al. Periincisional intraperitoneal ropivacaine administration; a new effective tool in control after surgery in laparoscopic pain gynecology;a randomized clinical trial[J]. Surg Endosc, 2016,30(12):5310-5318.
- [3] KIM J W,KIM W S,CHEONG J H, et al. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer;a randomized clinical trial[J]. World J Surg,2012,36(12):2879-2887.
- [4] 李立明,赵松. 快速康复外科在支气管袖状肺叶切除治疗中央型肺癌中的应用[J]. 中国实用医刊,2013,40(19):4-6.
- [5] APOSTOLO JL,KOLCABA K. The effects of guided imagery on comfort,de pression, anxiety,and stress of psychiatric inpatients with depressive disorders [J]. Arch Psychiatr Nurs,2009,23(6):403-411.
- [6] CHANDRAKANTAN A,GAN T J. Demonstrating value;a case study of enhanced recovery[J]. Anesthesiol Clin,2015,33(4):629-650.
- [7] LEE A,ZHU F,UNDERWOOD M J, et al. Fast-track failure After cardiac mode validation and surgery:external implications To ICU utilization[J]. Crit Care Med bed,2013,41(5):1205-1213.
- [8] CHESTOVICH P J,LIN A Y,YOO J. Fast-track in pathways colorectal Surgery[J]. Surg North Am, 2013,93(1):2132.
- [9] REIF P,DROBNITSCH T,AIGMUELLER T, et al. The
- decreasing length of hospital stay following vaginal hysterectomy;2011-2012 vs. 1996-1997 vs. 1995-1996 [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd,2014,74(5):449-453.
- [10] 姜庆斌. 在普外中腹腔引流中采用腹腔引流管的临床观察[J]. 中外医疗,2013,32(12):85-86.
- [11] PADILLA ALARCON J,PENALVER CUESTA J C. Experience with lung resection in a fast-track surgery program[J]. Arch Bronconeumol,2013,49(3):89-93.
- [12] Carter J. Fast-track surgery in gynaecology and gynaecologic oncology;a review of a rolling clinical audit[J]. ISRN Surgery,2012;368014.
- [13] SALHIYYAH K,ELSOBKY S,RAJA S, et al. A clinical and economic evaluation of fast-track recovery after cardiac surgery[J]. Heart Surg Forum, 2011,14(6):E330-334.
- [14] 钟梅,陈仕娟,谢间好,等. ICU 患者颈内静脉穿刺固定方法的改进[J]. 护理学报,2012,19(8A):55.
- [15] 杨小云,邓建玉. 3M 加压固定胶带固定腹腔引流管对患者舒适度的效果评价[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(13):247-248.
- [16] 曾柳芳,何海燕,梁凤. 3M 透明敷料在深静脉置管中的应用[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(24):5854.
- [17] 钟弋云,吴赛芬,邓洁英. 留置腰大池引流管患者非计划性脱管原因分析及对策[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(24):77-78.
- [18] 张卫强,刘克强,裴迎新,等. 肺叶切除术后胸腔引流方法的改进对快速康复的影响[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(7):56-58.

(收稿日期:2018-02-18 修回日期:2018-05-10)

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.031

## 契约式管理应用于孕产妇孕期管理的研究\*

樊少磊,白桦<sup>△</sup>,崔红霞,方惠

(郑州大学第三附属医院产房,郑州 450052)

[中图分类号] R473.71 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)24-3238-04

随着二孩政策的全面实施,高危、高龄产妇的比例和病死率明显增加。孕期保健与妊娠结局密切相关,适宜的保健有助于促进自然分娩,保障母婴健康<sup>[1]</sup>。因此,如何做好孕期保健工作成为近年医学界研究的热点。契约式管理是用相对固定的、清晰的契约,约定各层级和各方面的职能、责任。目前,契约式管理被运用到多种慢性病的防治,但其方案的制订和评价缺乏系统的阐述和理论依据<sup>[2]</sup>。美国护理专家 KING 在一般系统论的基础上建立了互动达标理论,

提出护理的目标是帮助个体与群体维持健康<sup>[3]</sup>。本研究以 KING 互动达标理论为依据,制订并实施孕期契约式管理,现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用便利抽样法,选择 2016 年 1—12 月在本院产科门诊建卡、定期产检并计划在本院分娩的 112 例孕产妇。纳入标准:(1)初产妇,B 超确诊,单胎宫内孕,头位,妊娠 12~14 周;(2)具有基本的阅读和书写能力,能够正常沟通交流者;(3)知情同意参

加本研究。排除标准：(1) 患者有妊娠并发症及孕期高危因素；(2) 存在精神障碍者。退出标准：(1) 中途因个人原因退出者；(2) 研究过程中出现意外引产者。采用随机数字表法，将 112 例孕产妇编号，然后从随机数表中任意一个数字开始，向任何一个方向连续抄下 112 个数字，令随机数字中的单数为试验组，双数为干预组，每组各 56 例。研究正式实施前，经伦理委员会批准，向研究对象说明研究目的及研究方法，签署知情同意书，并遵循保密、有益、无伤害原则后收集其一般资料和问卷。干预结束时，112 例研究对象中，最终有 110 例参与干预研究和随访。干预组因胎儿畸形引产失访 1 例，对照组因个人原因退出失访 1 例。两组失访率相同，没有对研究结果造成明显影响。两组孕产妇在年龄、文化程度、居住地等方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 孕期契约式管理的理论依据 契约式管理作为一种新的孕期保健方法，流程按照 KING 的互动示意图，即感知、判断、行动、反应、相互作用、相互影响，具体见图 1。

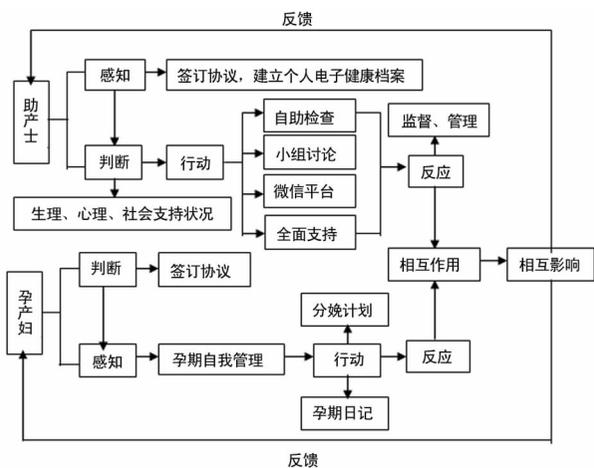


图 1 孕期契约式管理流程图

1.2.2 干预方法 对照组孕产妇实施常规孕期保健及健康教育，从妊娠 12~14 周建立围产期保健卡，32 周之前，每月孕检 1 次；32~37 周，每两周孕检 1 次；37 周以后，每周孕检 1 次。干预组在此基础上，实施契约式管理。干预实施前，研究者对 4 名助产士（工作 5 年以上主管护师）和 1 名产科医生（工作 5 年以上主治医师）进行培训，具体干预方法如下。

1.2.2.1 签订协议管理 采取双方自愿原则，助产士与研究对象及家属共同协商孕期保健计划，签订契约式管理协议，签约时间截至产后 6 周。明确双方权责，告知孕产妇违背协议所产生的结果，而非命令式的强制执行。助产士对孕产妇的孕期管理全程负责，动态评估，随时调整计划。同时建立个人电子健康档案，并评估孕产妇的生理、心理、社会支持状况。

1.2.2.2 孕期自我管理 (1) 自助检查。孕产妇从常规孕期检查开始记录孕期日记。助产士为孕产妇进行一对一的孕期检查，包括询问健康史，腹部检查，安排 B 超、化验等。指导并鼓励孕产妇自己完成体质量、血压、腹围、孕龄、胎心等简单检查，并与助产士共同完成孕期保健手册的记录。孕产妇在门诊等待化验结果时，可以到助产士门诊咨询问题，寻求帮助。(2) 小组讨论。鼓励孕产妇及家属每周 4 参加孕产妇学校学习班。课程学习结束后，所有孕产妇围成圈以小组讨论的形式进行健康教育。助产士根据本期孕产妇学校的课程设定一个主题，如孕期的心理、营养、运动、睡眠、盆底康复训练、分娩准备、新生儿护理、乳房护理、哺乳技巧等。讨论内容会根据孕产妇的具体情况以及讨论过程中的动态变化做出弹性调整。提高孕产妇积极性，使其分享各自的观点。助产士可对她们的观点进行评价，采用视频、图片、举例、模型、小组成员示范等方法，解释和说明讨论中遇到的问题。(3) 微信平台。邀请小组人员加入微信群，了解对方对孕期保健知识的需求。每天发送 1 条信息，内容关于孕期保健、自然分娩、母乳喂养技巧、盆底康复训练等知识。鼓励小组成员积极讨论，相互交流。由产科医生和助产士担任管理员，每天在线答疑解惑 2 h，引导信息传播的正确性。(4) 全面支持。① 保健提供者通过门诊检查、孕妇学校、微信平台等渠道与孕产妇交流，解决其问题。② 邀请孕产妇的丈夫参加孕妇学校和准爸妈育儿技能比赛，提高丈夫的支持力度。③ 同伴互相支持。将不同背景的孕产妇聚集在同一组中，分享各自的检查结果、孕期经验，有助于孕产妇获得信息支持。

1.2.2.3 制订分娩计划 孕产妇在孕 35~37 周时到助产士门诊与助产士共同制订分娩计划，内容包括分娩方式、分娩环境、陪伴分娩、分娩镇痛、足月引产或加速产程、会阴侧切等。分娩计划设计为表格形式，助产士针对每个条目选项对孕产妇及家属逐一解释，孕产妇根据孕期保健和自身条件勾选相应条目并签字确认。

1.2.3 评价指标 (1) 抑郁自评量表 (SDS)。共 20 个条目，标准分等于总分乘以 1.25 取整数。50 分以下者为无抑郁，50~<60 分为轻度抑郁，60~<70 分为中度抑郁，70 分及以上为重度抑郁。(2) 焦虑自评量表 (SAS)。共 20 个条目，20 个条目得分相加即得总分，50~<60 分者为轻度焦虑，>60~70 分者为中度焦虑，>70 分以上者为重度焦虑。(3) 分娩结局包括顺产率、剖宫产率。(4) 会阴侧切率。(5) 分娩满意度。采用封闭式提问“您在此次住院分娩服务满意度？”，应答分为 0~100 分，得分越高，说明满意度越高。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计分析软件, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 干预前后焦虑、抑郁、满意度得分比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料用率表示, 干预后分娩结局、会阴侧切率比较采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

干预前, 两组孕产妇焦虑、抑郁得分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。干预后, 干预组焦虑、抑郁得分, 孕产妇剖宫产率, 会阴侧切率均低于对照组, 孕产妇分娩满意度高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1、2。

表 1 干预前后两组孕产妇焦虑、抑郁得分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	焦虑评分		抑郁评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
干预组	55	63.23 ± 5.86	51.06 ± 5.21	60.25 ± 5.32	50.37 ± 4.98
对照组	55	62.44 ± 6.01	60.35 ± 5.16	59.05 ± 5.40	58.44 ± 5.66
t		2.514	12.012	2.030	11.245
P		0.652	0.002	0.332	0.012

表 2 干预后两组孕产妇分娩结局、会阴侧切率比较

组别	n	分娩结局[n(%)]		会阴侧切[n(%)]		分娩满意度得分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)
		剖宫产	顺产	侧切	不侧切	
干预组	55	12(21.8)	43(78.2)	21(38.2)	34(61.8)	99.12 ± 9.35
对照组	55	22(40.0)	33(60.0)	32(58.2)	23(41.8)	94.53 ± 8.74
$\chi^2/t$		4.620		4.795		6.735
P		0.032		0.034		0.024

## 3 讨 论

**3.1 契约式管理提高了自然分娩率** 2011 年国家妇幼保健协会开展了“促进自然分娩, 保障母婴安康”项目, 旨在降低剖宫产率。美国产科医疗指南建议避免初次剖宫产<sup>[4]</sup>。契约式管理通过助产士和孕产妇双方签约, 形成事实上的约束关系, 建立稳定的、双方互动的医患关系, 实现决策共享。干预后, 干预组孕产妇的剖宫产率低于对照组, 这与 AFSHAR 等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。孕产妇通过小组讨论、微信平台、助产士门诊、孕妇学校等渠道获取孕期保健、分娩知识和育儿经验, 能够主动参与孕期管理, 减轻焦虑及分娩疼痛, 顺利完成自然分娩。JULIEN 等<sup>[6]</sup>研究也表明, 孕期保健管理和分娩结局密切相关。

**3.2 契约式管理降低了会阴侧切率** 会阴侧切术是一种有创性操作, 影响女性健康, 容易造成产后疼痛、出血、感染等<sup>[7]</sup>。本研究结果显示, 干预组孕产妇的会阴侧切率低于对照组。TRINH 等<sup>[8]</sup>研究表明, 产妇的知识、信念和医务人员的经验均影响会阴侧切率。契约式管理将“医生为主导”模式转变为“孕产妇为中心”模式, 帮助孕产妇主动参与饮食、运动管理,

有效地控制孕期体质量增长。同时孕产妇在妊娠期与助产士建立稳定的关系, 熟悉了分娩环境和分娩流程, 在第 2 产程能够主动配合。助产士通过契约式管理对孕产妇的产力、产道、胎儿和精神心理因素综合评估, 有效降低会阴侧切率。

**3.3 契约式管理降低了孕产妇的负性情绪** 随着生理-心理-社会医学模式的转变, 围生期焦虑、抑郁易影响母婴健康, 近年来备受关注。JEANNETTE 等<sup>[9]</sup>研究表明, 做好孕期保健可以降低孕期抑郁发病率。分娩是一个应激源, 存在很多不确定感, 初产妇缺乏分娩经验, 容易出现焦虑、抑郁<sup>[10]</sup>。这种负性情绪会增加儿茶酚胺的分泌, 增加痛阈, 延长产程, 导致阴道试产失败。有研究提出分娩结局、决策参与、医患关系等因素影响产妇的产检和分娩满意度<sup>[11]</sup>。契约式管理采用自助检查和小组讨论, 让孕产妇主动参与决策并制订分娩计划; 利用微信平台和家庭、社会全面支持降低孕产妇的焦虑、抑郁情绪, 提高分娩满意度; 个性化产前门诊提供连续性管理模式, 让初产妇期待积极的分娩体验<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 干预后, 干预组孕产妇的焦虑、抑郁得分均低于对照组, 且满意度明显高于对照组。

综上所述, 契约式管理解决了孕期检查与健康教育脱节问题, 有助于促进自然分娩、降低会阴侧切率, 同时降低孕产妇的焦虑、抑郁情绪, 提高其晚期产检和分娩过程满意度。目前, 医务人员对契约式管理的内涵和具体干预方法还缺乏了解, 而且本研究干预范围较局限。建议今后增加样本量, 扩大研究范围, 构建一个有针对性的, 多样化、多学科团队参与的符合中国国情的孕期契约式管理模式。

## 参考文献

- [1] ALIBEKOVA R, HUANG J P, CHEN Y H. Adequate prenatal care reduces the risk of adverse pregnancy outcomes in women with history of infertility: a nationwide population based study [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e84237.
- [2] SIMPSON C R, HANNAFORD P C, RITCHIE L D, et al. Impact of the pay-for-performance contract and the management of hypertension in Scottish primary care: a 6-year population-based repeated cross-sectional study [J]. Brit J Gen Pract, 2011, 61(588): 443-451.
- [3] KING I M. A theory of goal attainment: philosophical and ethical implications [J]. Nurs Sci Quart, 1999, 12(4): 292-296.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(3): 693-711.
- [5] AFSHAR Y, WANG E, MEI J. Higher odds of vaginal

deliveries in women who have attended childbirth education class or have a birth plan[J]. *AJOG*, 2016, 214(1): S162.

[6] JULIEN O, DHIMAN D, KRUSE L, et al. Prenatal care and subsequent birth intervals[J]. *Pers Sex Rep Health*, 2012, 44(1): 13-21.

[7] BERTOZZI S, LONDERO A P, FRUSCALZO A, et al. Impact of episiotomy on pelvic floor disorders and their influence on women's wellness after the sixth month postpartum; a retrospective study [J]. *BMC Women*, 2011, 18(11): 12.

[8] TRINH A T, ROBERTS C L, AMPT A J, et al. Knowledge, attitude and experience of episiotomy use among obstetricians and midwives in Viet Nam[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(2): 101.

[9] JEANNETTE R, ELIZABETH R, URANIA M, et al. Effects

• 临床护理 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.032

of group prenatal care on psychosocial risk in pregnancy: results from a randomized controlled trial[J]. *Psychol Health*, 2011, 26(2): 235-250.

[10] LI Y, ZENG Y, ZHU W, et al. Path model of antenatal stress and depressive symptoms among Chinese primipara in late pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 180.

[11] PAUDE Y R, MEHATA S, PAUDEL D, et al. Women's satisfaction of maternity care in nepal and its correlation with intended future utilization[J]. *Int J Reprod Med*, 2015: 783050.

[12] 瞿佳, 欧阳娜, 高玲玲, 等. 我国助产士门诊开展状况的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2016, 51(11): 1356-1360.

(收稿日期: 2018-02-25 修回日期: 2018-05-03)

## 1 例妊娠期颈深部间隙脓肿患者围术期的护理

董晓兰, 吴海彤, 蔡永华<sup>△</sup>

(中国医学科学院北京协和医院耳鼻喉病房, 北京 100730)

[中图分类号] R473.76

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3241-02

颈深部间隙感染是指身体深部的感染源, 如发于咽、扁桃体、涎腺、食管、呼吸道等的炎症, 感染经深筋膜浅层以下组织引起的脓肿形成较广泛蜂窝组织炎的总称<sup>[1]</sup>。目前主要治疗方式为手术切开排脓和控制感染。妊娠期患者颈深部感染极其罕见, 国内文献鲜见报道, 而妊娠期的感染性疾病会严重影响到母体健康和胎儿的正常生长发育, 可导致流产、早产、死产等。妊娠期母体各系统器官是一个非常复杂又协调的生理过程, 在妊娠期接受非产科手术与麻醉时应充分考虑其特殊的生理、病理变化对孕妇及胎儿的影响<sup>[2]</sup>。本科于 2014 年 1 月收治 1 例妊娠期颈深部间隙脓肿患者, 经过多学科协作, 对患者实施个性化护理干预, 患者术后顺利出院。现将护理体会报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者, 女, 24 岁, 因误咽异物后咽痛 19 d, 伴发热及颈部肿胀 5 d, 于本院急诊就诊, 以“颈深部间隙脓肿, 孕 29 周”收入院。继往: 孕 2 产 0, 自然流产 1 次。查体: 颈部左侧肿胀, 皮肤红肿, 压痛, 皮肤温度高, 轻度波动感, 气管向右侧压迫。向患者及家属详细交代患者病情及治疗方案, 患者及家属表理解接受, 签署知情同意书, 急诊全身麻醉下行颈深部间隙脓肿切开引流术, 术中留置伤口引流 1 根。

### 1.2 方法

**1.2.1 心理护理** 妊娠期患者心理变化复杂, 负性情绪可导致孕妇内分泌、神经、代谢、心血管等系统的功能紊乱, 引起胎动不安、早产甚至流产等不良后果。因此, 心理因素在疾病的发生、发展和预防中起着重要作用<sup>[3]</sup>, 要及时消除患者的不良情绪<sup>[4]</sup>。本例患者在面对手术时焦虑不安, 反复述说不想失去这个孩子。护士配合医生讲明疾病的相关知识, 手术治疗的重要性, 以及现代麻醉技术的安全性, 缓解患者的恐惧不安, 并指导家属(特别是患者丈夫)提供支持和鼓励。心理护理贯穿于整个围术期, 用各种方式使孕妇感受到来自医护人员充分的理解与支持, 包括适当的肢体接触(握手、扶肩)、语言上的鼓励等, 增加其信心。

**1.2.2 术后体位** 协助患者术后 4 h 内呈左侧卧位, 以减轻胎儿对腹主动脉和下腔静脉的压迫, 预防仰卧时低血压综合征。4 h 后半坐卧位, 可增加胸腔体积, 减轻心肺负担, 改善胎盘的血液循环, 增加患者舒适度。6 h 后下地活动。

**1.2.3 严密监测胎儿及母体情况** 术后严密观察有无腹痛、宫缩, 了解阴道分泌物的性质, 尽早发现阴道出血或破水等早产征象, 使用胎心监测仪对胎儿进行

监测。如发现胎心过缓或过快,应立即给予吸氧,将臀部左倾。如出现不规则宫缩可使用 5%葡萄糖 500 mL+25%硫酸镁 30 mL 静点,根据病情安排产科 B 超检查及会诊。

**1.2.4 抗生素应用** 妊娠期 9 周至足月是胎儿生长、器官发育、功能完善阶段,且神经系统、生殖器官、牙齿继续分化和神经系统在妊娠晚期达到生长发育高峰,使用有害药物易致胎儿受损,可能出现宫内发育迟缓、低出生体质量、功能和行为异常<sup>[5]</sup>。治疗前与患者及家属进行详细的沟通,为患者进行药敏试验,根据试验结果选择对症、安全的抗生素。氨基糖甙类、四环素类、氯霉素类、喹诺酮类、磺胺类等对胎儿的毒副作用较大,避免使用<sup>[6]</sup>。术后给予 0.9%氯化钠 100 mL+美平 1 g,每 8 小时 1 次静脉点滴。4 d 后改用 0.9%氯化钠 100 mL+罗氏芬 2 g,每天 1 次静脉点滴,使用 4 d 后停药。

### 1.2.5 并发症的预防

**1.2.5.1 感染** 颈深部间隙感染常见的并发症有喉水肿、颈静脉炎、脓毒败血症等,均较少见,最严重的并发症为下行性纵隔炎、腐蚀颈动脉致严重出血,还有病死率极高的 Lemierre's 征等。术后保持患者气道通畅,随时观察呼吸情况,指导患者正确咳嗽咳痰。保持伤口引流通畅,妥善固定,避免打折、脱出。住院期间,患者未发生感染。

**1.2.5.2 预防下肢深静脉血栓** 由于全身麻醉手术中易损伤血管壁,产生大量促凝因子。同时,手术时间大于 30 min,术前、术后禁食水,补液量不足等多种因素可使血液浓缩,有效循环血量减少,使血栓易于形成。研究表明,在正常妊娠时,D-dimer 水平持续升高直到产后 1 周。日本一项研究也有相同的发现<sup>[7]</sup>。因此当患者存在血液高凝状态时,应动态监测其血浆 D-dimer 变化,以便及时发现患者体内不易察觉的微循环血栓形成。术后遵医嘱外周补液及输入肠外营养,病情允许时,及早下地活动。如发现患者下肢出现疼痛、肿胀立即通知医生,进行下肢深静脉 B 超检查,定时监测 D-dimer 水平。本例患者无下肢血栓发生。

**1.2.6 出院指导** 监测体温变化,出现无诱因的发热或伤口处红肿、疼痛,或颈部不明原因包块,及时就诊。按医生要求定期复查。建议患者充足的睡眠,加强营养支持,保持愉悦心情,定期孕期检查,如出现宫缩、腹痛或阴道出血,及时就诊。适量活动,维持体质

量的适宜增长。掌握胎动自我监测方法,每天自数胎动 3 次,每次 1 小时,将 3 次总和乘以 4,为 12 h 胎动总数,>30 次/12 小时为正常。

## 2 结 果

患者术后恢复良好,顺利出院。出院后定期随访,给予延续性护理指导,于妊娠 38 周顺产 1 个健康女婴,体质量 3 400 g。

## 3 讨 论

颈深部感染多因耳、鼻、咽喉及口腔等深部感染病灶扩展所致。而孕妇在妊娠期间,机体会逐渐发生一系列生理变化,使孕妇对疾病的抵抗能力减弱,易发生耳鼻喉疾病或导致既往疾病加重<sup>[8]</sup>。本例患者在妊娠晚期颈深部间隙感染,病情逐渐加重,使手术治疗和围术期的护理加大了难度。本科通过精心护理及对产科知识的学习,为患者提供个性化护理,使孕妇能够更加客观地认识病情,积极配合医护人员<sup>[9]</sup>,加强病情观察,保障了护理工作安全有效开展。

## 参考文献

- [1] 汪吉宝,孔维佳,黄选兆.实用耳鼻喉科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:375-383.
- [2] KUCZKOWSKI K M. Nonobstetric surgery during pregnancy: what are the risks of anesthesia? [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2004, 59(1): 52-56.
- [3] 车文博.心理治疗手册[M].2版.长春:吉林人民出版社, 2000:709.
- [4] 张旻,尹兆富,白永,等.鼻内镜下治疗妊娠期严重鼻出血 2 例体会[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2014, 28(1): 87-88.
- [5] 陈廉.妊娠期感染的危害与围产儿防治[J]. *实用医院临床杂志*, 2009, 6(6): 31-33.
- [6] 杨湘晖.孕妇口腔疾病的药物选择[J]. *国外医学(妇幼保健分册)*, 2000, 11(2): 63-65.
- [7] NISHII A, NODA Y, NEMOTO R, et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 689.
- [8] 黄巧玲.妊娠期耳鼻喉疾病 115 例临床护理体会[J]. *国际护理学杂志*, 2013, 32(3): 515-516.
- [9] 王厚玲.个性化护理对妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(12): 1740-1741.

(收稿日期:2018-02-13 修回日期:2018-05-12)

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.033

## 羊膜带综合征 1 例并文献复习

周融聪<sup>1</sup>, 李俊男<sup>2△</sup>

(1. 重庆市南川区人民医院妇产科 408400; 2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400010)

[中图法分类号] R714.53 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)24-3243-02

羊膜带综合征(amniotic band syndrome, ABS)是指部分羊膜破裂产生纤维束或纤维鞘形成羊膜带,羊膜带粘连、束缚、压迫或缠绕于胚胎或胎儿局部,使胎儿受累部分组织器官分裂或发育畸形。造成胎儿头面部、躯干、四肢畸形。畸形种类多样,病情严重程度不一,轻者缺陷小,无明显功能障碍;重者致流产、死胎、死产或新生儿死亡<sup>[1]</sup>。足内翻是一种常见的胎儿先天畸形,可以单独存在,也可以合并其他畸形,羊膜带综合征导致单纯足内翻畸形少见。现将重庆市南川区人民医院 1 例病例阐述如下。

## 1 临床资料

孕妇,女,22 岁,因“停经 40<sup>+3</sup> 周,阴道溢液 15 min”于 2016 年 12 月 2 日 01:40 入院。体质量 69 kg,身高 166 cm,经产妇,孕 3 产 1,3 年前顺产,1 个活男婴,身体健康。孕妇月经规律,此次妊娠常规产检,妊娠早中期唐氏筛查未提示异常,24 周彩超提示胎儿“右足内翻畸形”,余未见异常,晚期彩超未提示异常。未进一步检查及产前诊断,无其他并发症,否认病毒感染,放射线、有毒物接触等致畸因素接触史,无宫腔手术史。既往身体健康,夫妻双方非近亲结婚,家族中无先天畸形史。此次妊娠分娩过程顺利,产 1 个活男婴, Apgar 评分 1、5、10 min 均为 10 分,体质量 3 700 g,羊水清亮,量约 300 mL,新生儿颅面、上肢、腹部、生殖器未见异常,双侧睾丸可扪及,双足内翻畸形,双拇趾外展。右手腕见羊膜附着但未见皮肤缺损,右足内翻畸形,胫前至足背血管裸露,部分皮肤缺损(图 1)。



图 1 新生儿足部图像

左足内翻畸形,血管裸露,束缚环,皮肤缺损,缺损处见羊膜残留痕迹。新生儿出生后转儿科明确诊断,进行羊膜松解手术,患儿 4 个月时缺损部位皮肤开始修复,6 个月完全修复,足内翻状态逐渐自行矫正。回访患儿 1 岁时已开始学习走路,无跛行,无畸形运动。

## 2 讨论

羊膜带综合征可引起胎儿畸形<sup>[2]</sup>,其发病率低,文献报道活产中发病率为 1/1 200~1/15 000,常为多发性畸形,其中四肢缩窄环最常见,占 46%<sup>[3-5]</sup>,自然流产率高,达 178/10 000<sup>[6]</sup>。

羊膜带综合征确切发病机制尚不明确,其病因假说有外因论、内因论、血管论<sup>[7-9]</sup>。羊膜带综合征临床表现不典型,多数妊娠期间无特殊临床表现和体征,复杂畸形可以通过辅助检查诊断,部分孕妇存在羊水减少。超声检查可以首先检查到胎儿畸形,然后发现条状的羊膜带附着在胎儿畸形部位<sup>[10]</sup>。其超声表现有:(1)胎儿于子宫壁或胎盘间的羊水中可见一条或多条线样组织漂浮;(2)孕周较小时发生,胎儿畸形程度严重,多为多发畸形;(3)孕周较大时发生,胎儿畸形不严重,为非致命性畸形,或可在羊膜带与胎儿粘连处见到缩窄环;(4)常合并羊水过少。MRI 检查:较超声显像清晰度高,器官的空间结构分辨率和组织结构的分辨率好,受气体、骨性结构、器官及孕妇体形影响小,可以检查到超声不能探测到的远端结构。但其技术要求高,目前虽成功应用于产科,但因价格昂贵,仅作为超声技术的辅助技术。诊断需根据其临床特点,并结合影像学资料及产后检查。产前诊断需与羊膜片、羊膜外妊娠、短脐综合征、不全子宫中隔、脐带帆状附着等鉴别。因胎儿发生畸形的部位、严重程度不同,治疗方案也不尽相同,应选择个体化治疗方案。较轻的畸形,对胎儿和新生儿影响不大的病例,妊娠期可不予处理,待足月分娩后治疗。严重的畸形,如重要脏器的畸形,或复杂的、致死性畸形,对胎儿影响大者,一旦诊断,应建议终止妊娠。早期诊断后,有可能经过胎儿镜下羊膜带松解术进行宫内手术矫正<sup>[11]</sup>。

足内翻发病率为 0.1%~0.2%。羊膜带综合征导致单纯足内翻不合并其他畸形,可行胎儿镜检查行羊膜带松解术行宫内治疗,通常结局良好。或出生后治疗,就如该例患者,出生后行皮肤紧缩带松解术,局

部采用手法复位,目前已开始学习走路,无跛行,无畸形运动。

足内翻是产前筛查时常见的脚踝关节的先天畸形,在 24 周 B 超时发现相对较多,是临床常见问题,但诊断存在假阳性,常常发生在孕晚期。中孕期超声一旦发现足内翻,一定要仔细检查其他结构,尤其是骨骼系统,以及心脏超声、唇腭裂、羊水量等,以排除其他畸形及影响胎儿宫内活动限制因素,并且需多平面及多次超声复查以明确诊断。必要时需进一步行羊膜腔或脐带血穿刺行染色体核型分析及基因芯片检查,排除染色体异常及基因微阵列综合征。如无合并畸形,单纯性足内翻畸形预后较好,出生后通过手法复位或通过石膏固定治愈。效果不佳者通过外科手术也可以取得较好效果。

产前诊断俗有“三高”之称:高风险、高科技、高不确定性。该病例中孕期发现了足内翻,仅口头告知需进一步产前诊断,但孕妇因担心羊水穿刺有风险而并未接受,当时也未履行书面的、真正有效的医患沟通,尽管妊娠结局良好,但仍存在安全隐患。另外,在孕晚期发现的足内翻,常有假阳性可能,故也不能随意告知终止妊娠。从事产前诊断的医务人员应不断学习,才不会被高科技淘汰,应尊重敬畏生命,与患方充分沟通后,提出尽管“高不确定性”但切合实际的建议,这些是笔者从该病例中总结的经验与教训。

## 参考文献

- [1] 赵军,吕滨江,周丹.羊膜带综合征致双胎之一胎死宫内 1 例[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(1):52.
- [2] 杨阳.羊膜带引起胎儿畸形的超声表现分析[J].现代医

用影像学,2014,23(6):710.

- [3] 李玮璟.胎儿附属物异常宫内诊断和临床管理[J].中国实用妇科与产科杂志,2011,27(4):250-252.
- [4] 茹彤,徐燕,胡亚莉.胎儿三维超声在产前诊断中的应用[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(8):618-622.
- [5] 李辉.超声检查在胎儿监测中的应用[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(2):89-92.
- [6] MIAN D B, NGUESSAN K L, AISSI G, et al. Amniotic band syndrome (ABS): can something be done during pregnancy in African poor countries? Three cases and review of the literature[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(2):226-232.
- [7] 吴青青,陈焰.羊膜带综合征的研究进展[J].中华妇产科杂志,2002,37(3):66-67.
- [8] ROMERO-VALDOVINOS M, GALVÁN-MONTAÍO A, OLIVO-DÍAZ A, et al. The amniotic band syndrome in the rat is associated with the activation of transforming growth factor- $\beta$ [J]. Am J Pathol, 2015, 185(8):2076-2082.
- [9] GUZMÁN-HUERTA M E, MURO-BARRAGÁN S A, ACEVEDO-GALLEGOS S, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings[J]. Rev Invest Clin, 2013, 65(4):300-306.
- [10] 李胜利.胎儿肢体畸形产前诊断及预后[J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(5):399-400.
- [11] DERDERIAN S C, IQBAL C W, GOLDSTEIN R, et al. Fetoscopic approach to amniotic band syndrome[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(2):359-362.

(收稿日期:2018-02-27 修回日期:2018-05-16)

(上接第 3228 页)

因 HPV 感染致低级别宫颈病变患者应积极治疗,可放宽手术治疗指征,增加复查次数,重视随访。

综上所述,我国因努力提高女性的防癌意识,加强宫颈癌筛查治疗基本操作的准确性。

## 参考文献

- [1] MAMMAS I N, SOVRVLNOS G, SPANDIAOS D A. The paediatric story of human papillomavirus (Review) [J]. Oncology letters, 2014, 8(2):502-506.
- [2] 沈铿,马丁.妇产科学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2015:299-301.
- [3] 龚静,张军.《2016 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读[J].中国全科医学,2016,19(27):3261-3264.
- [4] MURPHY J, KENNEDY E B, DUNN S, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34(5):443-452.
- [5] 牟玲,胡娅,兰英,等.人乳头状瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变疾病进展的相关性研究[J].重庆医学,2014,43(29):3895-3896.
- [6] 侯萌,安瑞芳.宫颈炎症栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒

感染疗效观察[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(7):579-583.

- [7] 熊翡,叶银利,桑晓庆,等.宫颈高危型人乳头状瘤病毒感染中药配合保妇康治疗效果的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(3):678-680.
- [8] 李雨聪,王冬.重组人干扰素  $\alpha\beta$  治疗 HPV 感染临床观察[J].重庆医学,2011,40(26):2677-2678.
- [9] SYRJENEN K, SHABALOVA I, NAUD P, et al. Co-factors of high-risk human papillomavirus infections display unique profiles in incident CIN1, CIN2 and CIN3[J]. Int J STD AIDS, 2011, 22(5):263-272.
- [10] 王丽君,吴江平,成建,等.2 686 例已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒基因型分析[J].现代妇产科进展,2014,23(9):728-731.
- [11] 曲芃芃.关注女性生殖道 HPV 持续性感染[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2015,34(6):450-452.
- [12] 楼微华,洪祖蓓,祝捷,等.宫颈 CIN I 活检与 LEEP 术后病理分级差异及其影响因素的相关性分析[J].实用妇产科杂志,2014,30(5):345-349.

(收稿日期:2018-02-23 修回日期:2018-05-02)

## 参考文献

- [1] CORCORAN J. The trans-theoretical stages of change model and motivational interviewing for building maternal supportiveness in cases of sexual abuse[J]. *J Child Sex Abus*, 2002, 11(3): 1-17.
- [2] 童贇, 胡国玉, 林泽文, 等. 行为分阶段转变理论在提高血液透析患者液体摄入依从性的应用[J]. *护理学报*, 2016, 23(14): 41-44.
- [3] 鲁慧. 阶段变化护理干预对提高血液透析患者液体摄入依从性的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [4] 付航羽, 孙亚南. 行为转变理论模式对维持性血液透析患者透析充分性的影响[J]. *护理研究*, 2015(21): 2578-2580.
- [5] MOLAISSON E F, YADRICK M K. Stages of change and fluid intake in dialysis patients[J]. *Patient Educ Couns*, 2003, 49(1): 5-12.
- [6] KARAVETIAN M, DE VRIES N, ELZEIN H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients, Lebanon[J]. *Patient Educ Couns*, 2015, 98(9): 1116-1122.
- [7] 吴少丽, 冯燕英, 时光, 等. 行为转变理论模式对血液透析患者钙磷水平的效果研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2015, 31(18): 1342-1345.
- [8] 范建桢, 黄云娟, 朱亭立, 等. 基于行为转变理论的饮食教育对血液透析患者的作用[J]. *护理学杂志*, 2016, 31(23): 77-79.
- [9] 李秀花, 周海莲. 阶段变化护理干预对慢性肾功能衰竭血液透析患者遵医行为及生活质量的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2016, 38(S1): 262-265.
- [10] 仲君萍. 行为转变理论干预促进维持性血液透析患者自我管理行为的效果研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2012, 29(1): 57-59.
- [11] 吕文艳. TTM 干预对维持性血液透析患者自我管理行为及生存质量的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [12] 吕红红, 白石, 孙脊峰, 等. 阶段变化护理干预对慢性肾功能衰竭血液透析患者生活质量的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(30): 5972-5974.
- [13] 张彬娥, 麻青芽, 吴莉菲. 行为转变模式对长期维持性血透患者透析效果及生活质量的影响[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(3): 346-348.
- [14] 郑淑瑛, 王红, 周建平, 等. 跨理论模型健康教育对维持性血液透析患者治疗依从性的影响[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(1): 153-155.
- [15] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及性能测试[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 109.
- [16] CARTER T, RATNAM S. Calciphylaxis: a devastating complication of derangements of calcium-phosphorus metabolism; a case report and review of the literature[J]. *Nephrol Nurs J*, 2013, 40(5): 431-435.
- [17] 高庆帧, 朱彬, 王小平, 等. 尿毒症患者透析期间体重获得与生活质量的关系[J]. *中国血液净化*, 2004, 3(6): 154-157.
- [18] 曾雪燕. 认知行为护理在慢性肾功能衰竭行血液透析病人负性情绪及慢性贫血中的意义[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(1): 184-185.
- [19] GHADDAR S, SHAMSEDEEN W, ELZEIN H. Behavioral modeling to guide adherence to fluid control in hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(2): 153-160.
- (收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-05-24)
- 
- (上接第 3197 页)
- [9] 周峰, 夏长所, 李娅娟, 等. 前半程与全程使用止血带在膝关节置换术后失血与早期康复的对比[J]. *亚洲外科手术病例研究*, 2016, 5(2): 10-16.
- [10] ISHIDA K, TSUMURA N, KITAGAWA A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(11): 1639-1645.
- [11] LUCAS-POLOMENI M M, DELAVAL Y, MENESTRET P, et al. A case of anaphylactic shock with tranexamic acid (Exacyl)[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2004, 23(6): 607-609.
- [12] KLAK M, ANÄKKÄLÄ N, WANG W, et al. Tranexamic acid, an inhibitor of plasminogen activation, aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(5): 351-358.
- [13] IRWIN A, KHAN S K, JAMESON S S, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3 000 procedures[J]. *Bone Joint J*, 2013, 95(11): 1556-1561.
- [14] THOMPSON M E, SAADEH C, WATKINS P, et al. Blood loss and transfusion requirements with epsilon-aminocaproic acid use during cranial vault reconstruction surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2017(36): 153-157.
- [15] Ng W C K, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4): 339-350.
- (收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-05-03)