

Asian Journal of Clinical Medicine

# 亚洲临床医学杂志

Volume 3 • Issues 8 • December 2020 • ISSN 2661-3026 (Online) 2661-4375 (Print)



 AOSCI  
Asia-Pacific Science Citation Index

 CC creative commons

 CNKI 中国知网  
www.cnki.net  
中国知识基础设施工程

 Google  
scholar

 Crossref

 My Science Work

ISSN 2661-4375



9 772661 437204

## 期刊介绍与收稿范围

《亚洲临床医学杂志》是由新加坡 Synergy 出版社出版的一本面向全球发行的月刊杂志，是开放获取和同行评审的国际性学术期刊。本刊于 2018 年 12 月创刊，存档于新加坡国家图书馆，其出版之际即被中国知网 CNKI 收录，并将被谷歌学术 Google Scholar 等国际知名数据库收录。同时，《亚洲临床医学杂志》正积极拓展学术会议特刊、专刊以及合作出版等多种形式，以期在最短的时间之内赢得全球范围内医学研究领域的广泛认可。

《亚洲临床医学杂志》关注临床医学的最新进展，每月发表一期。作为一本开放获取的权威跨学科华文期刊，其重点致力于发表亚洲地区临床医学实践方面的各项进展。《亚洲临床医学杂志》旨在通过发表原创文章、简短通讯、病例报告和综合评论文章，发现创新性的临床治疗经验和理论。

该期刊覆盖的范围包括但不限于以下领域：

- 临床实验
- 临床化学与检验
- 临床化学进展
- 临床药理与治疗
- 临床肿瘤治疗
- 临床免疫
- 临床微生物学

SYNERGY PUBLISHING PTE. LTD.

12 Eu Tong Sen Street

#07-169

Singapore 059819

Tel.: +65 65881289



# Asjan 亚洲临床医学杂志 Journal of CLINICAL MEDICINE

Volume 3 Issue 8 December 2020  
ISSN 2661-3026 (Online) 2661-4375 (Print)

## 主编

Rory Davis Wang

南洋科学院，新加坡

Nanyang Academy of Sciences, Singapore

## 副主编

成元元/ Yuanyuan Cheng

兰海龙/Hailong Lan

林映霏/Austin Lin Yee

## 编委

郭嘉亮/ Jialiing Guo

侯永梅/ Yongmei Hou

刘海燕/ Haiyan Liu

刘中立/ Zhongli Liu

高沙沙/ Shasha Gao

周薇薇/ Weiwei Zhou

赵彦丛/ Yancong Zhao

魏玉婷/Yuting Wei

- 1 急性肾损伤生物标志物及防治的研究进展  
/ 李建荣
- 5 儿童肱骨髁上骨折的临床研究进展现状  
/ 阿巴斯·艾海提 玉素甫·买提努尔 阿卜力米提·阿卜杜喀迪尔
- 11 矫形鞋垫在骨科下肢疾病中的应用  
/ 李云龙 徐永胜 包呼日查 齐岩松
- 15 对部队战士胫骨疲劳性骨折的案例分析  
/ 马国强 丰珈如 高金卯 张水宽
- 18 以幼兔短的个体化 Roux 肝支空肠探索小儿胆肠吻合术后胃肠运动功能变化的综述  
/ 李彬 李胜利
- 21 关于 T-scan III 系统应用于咬合分析的研究进展  
/ 谢奉廷 昭日格图
- 25 丹参酮 II A 磺酸钠在慢性阻塞性肺疾病中的作用及其机制研究进展  
/ 钱晶
- 28 X 射线与 CT 检查在食管癌诊断中的临床应用效果及漏诊率分析  
/ 邓建军
- 31 冠脉介入术后桡动脉穿刺点止血方法的研究进展  
/ 王亚鹏 刘喜
- 34 机械灌注在肝移植中的研究进展  
/ 朱广艺 孙煦勇
- 41 三维培养在研究白血病细胞耐药性方面的应用  
/ 刘健 李丽梅 金阿荣
- 44 326 例肾活检临床病理分析  
/ 白云霞 蔡艳 张弦 刘容 闫楠
- 47 口腔内科门诊控制医院感染的措施和方法  
/ 武金霞
- 49 影响酶联免疫吸附实验边缘效应的探讨  
/ 孟令志
- 52 布地奈德雾化吸入对衣原体肺炎患儿炎症因子及免疫功能的影响  
/ 刘路 陈杰 金蓓蓓 胡蜜 赵媛媛
- 58 miRNA 在前列腺癌中的研究进展  
/ 陈立新 莫介荣 敖智宪 柳建军
- 60 基于 Crisper cas9 基因编辑技术的发展及前景  
/ 秦丽丽
- 64 痢疾的辨证论治  
/ 钟书荣 钟威 夏茶珍
- 1 Research Progress of Acute Kidney Injury Biomarkers and Prevention and Treatment  
/ Jianrong Li
- 5 Current Situation of Clinical Research on Supracondylar Fracture of Humerus in Children  
/ Abasi-Aihaiti Yusufu-Maitinuer Abulimiti-Abudukadier
- 11 Application of Orthopedic Insole in Orthopedic Lower Limb Disease  
/ Yunlong Li Yongsheng Xu HuRicha Bao Yansong Qi
- 15 Case Analysis of Tibial Fatigue Fracture in Military Soldiers  
/ Guoqiang Ma Jiaru Feng Jinmao Gao Shuikuan Zhang
- 18 Review of the Changes of Gastrointestinal Motor Function in Children after Pediatric Choledochal Anastomosis with Short Individualized Roux Hepatic Branch Jejunum in Young Rabbits  
/ Bin Li Shengli Li
- 21 Advances in the Application of T-scan III Systems to Occlusal Analysis  
/ Fengting Xie Rigetu Zhao
- 25 Research Progress on the Role and Mechanism of Tanshinone II A Sodium Sulfonate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
/ Jing Qian
- 28 Analysis of the Clinical Application Effect and Missed Diagnosis Rate of X-Ray and CT in the Diagnosis of Esophageal Cancer  
/ Jianjun Deng
- 31 Research Progress of Hemostasis at Radial Artery Puncture Points after Coronary Intervention  
/ Yapeng Wang Xi Liu
- 34 Research Progress of Mechanical Perfusion in Liver Transplantation  
/ Guangyi Zhu Xuyong Sun
- 41 Application of Three-Dimensional Culture in the Study of Drug Resistance of Leukemia Cells  
/ Jian Liu Limei Li Arong Jin
- 44 Clinicopathological Analysis of 326 Cases of Renal Biopsy  
/ Yunxia Bai Yan Cai Xian Zhang Rong Liu Nan Yan
- 47 Measures and Methods of Controlling Nosocomial Infection in Outpatient Department of Stomatology  
/ Jinxia Wu
- 49 Discussion on the Edge Effect of Enzyme-Linked Immunosorption Assay  
/ Lingzhi Meng
- 52 Effect of Budesonide Aerosol Inhalation on Inflammatory Factors and Immune Function in Children with Chlamydia Pneumonia  
/ Lu Liu Jie Chen Beibei Jin Mi Hu Yuanyuan Zhao
- 58 Research Progress of miRNA in Prostate Cancer  
/ Lixin Chen Jierong Mo Zhixian Ao Jianjun Liu
- 60 Development and Prospect of gene editing technology based on Crisper cas9  
/ Lili Qin
- 64 Diagnosis and Treatment of Dysentery  
/ Shurong Zhong Wei Zhong Chazhen Xia

# Research Progress of Acute Kidney Injury Biomarkers and Prevention and Treatment

Jianrong Li

Xiangyun County People's Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Xiangyun, Yunnan, 672100, China

## Abstract

Acute kidney injury (Acute kidney injury, AKI) is a clinical syndrome caused by the rapid decline of renal function in a short time caused by various causes. The morbidity and mortality of AKI are high worldwide, and the cost is huge. AKI has become a recognized risk factor for the progression of chronic kidney diseases (CKD). The paper mainly focuses on the development of AKI to CKD, some new biomarkers and how to prevent the progress of CKD after AKI, to make a certain basis for the early identification of AKI patients and intervention in the clinic.

## Keywords

acute kidney injury; biomarker; intervention

## 急性肾损伤生物标志物及防治的研究进展

李建荣

大理白族自治州祥云县人民医院, 中国·云南 祥云 672100

## 摘要

急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 是由各种病因引起肾功能在短时间内快速减退而导致的临床综合征。AKI 在世界范围内的发病率及死亡率都很高, 且花费巨大。AKI 已成为慢性肾脏病 (Chronic kidney diseases, CKD) 进展的一个公认的危险因素。论文主要针对 AKI 向 CKD 发展过程中, 部分新的生物标志物及如何预防 AKI 后 CKD 的进展进行主要阐述, 为临床中早期识别 AKI 患者并实施干预作出一定的依据。

## 关键词

急性肾损伤; 生物标志物; 干预

## 1 引言

最近一项关于多个国家的 Meta 分析显示, AKI 的合并发病率可高达 21.6%, 死亡率为 23.9%<sup>[1]</sup>, 重症监护病房的 AKI 发病率及死亡率更高。AKI 可以引起广泛的临床结果, 包括肾功能的完全、部分和不完全恢复, 从而导致死亡率的增加、住院时间的延长及各种慢性并发症的发生, 例如心血管疾病、高血压、慢性肾脏病及进展到终末期肾脏病 (End-stage renal disease, ESRD)<sup>[2,3]</sup>。一些研究表明, AKI 与随后的 CKD 之间存在显著的因果关系, 主要与 AKI 的严重程度、频率及持续时间相关<sup>[4]</sup>。因此, 积极寻找 AKI 的治疗方案并预测 AKI 向

CKD 及其他并发症的进展极为重要。从传统来看, 血肌酐、尿素氮及尿量的改善往往被认为是肾功能的完全恢复, 指南中 AKI 的定义主要依靠肌酐及尿量的变化<sup>[5]</sup>, 这很大程度上导致临床诊断及干预的延迟。最近的改善全球肾脏病预后组织 (The kidney disease improving global outcome, KDIGO) 再次强调了 AKI 早期诊断并尽快调整治疗的重要性<sup>[6]</sup>。近年来, 多种 AKI 生物标志物已经被发现并验证。

## 2 功能标志物

胱抑素 C 是一种非糖基化的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (13kDa), 在人体所有有核细胞中均可表达, 这种基础表达不受性别、年龄、种族、肌肉质量和饮食的影响<sup>[7]</sup>。胱抑素 C 在肾小球中可自由过滤, 并在近端肾小管细胞完全降解, 而不被分泌或吸收入血, 这也意味着血清胱抑素 C 的水平几

【作者简介】李建荣 (1991-), 男, 中国陕西神木人, 现任大理白族自治州祥云县人民医院住院医师, 本科学历, 从事中医学研究。

乎完全由肾小球滤过率决定。因此,胱抑素 C 的血浆浓度间接反应肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, GFR)<sup>[8]</sup>。此外,由于胱抑素 C 的半衰期约为血清肌酐的三分之一,因此血胱抑素 C 更能较快达到稳态平衡。一项关于从血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 估计 GFR 的研究结论得出,胱抑素 C 在评估及检测慢性肾脏疾病方面均优于血肌酐<sup>[9]</sup>,并且血胱抑素 C 检测 AKI 的时间可能比血肌酐提前 24~48h<sup>[10]</sup>。2018 年一项 Meta 分析显示血清胱抑素 C 对 AKI 的早期诊断具备较高的灵敏度及特异度,可作为临床上诊断早期急性肾损伤的生物学标志物<sup>[11]</sup>。

脑啡肽是中枢神经系统常见的内源性阿片。它们还存在于其他的外周组织中,如心脏和肾脏组织中<sup>[12]</sup>。前脑啡肽 (PENK) 克是一种单体肽 (约 4.5kDa),来源于前脑啡肽 A,它可能是通过肾小球自由过滤的,因此最近被认为是 AKI 的一种潜在的替代功能生物标志物<sup>[13]</sup>。一项意大利多中心试验中对 956 名重症患者血浆原脑啡肽 A 进行了检测,结果表明 PENK 与 GFR 之间存在一定的相关性,并且与 AHF 后的死亡率及预后有一定的预测作用<sup>[14]</sup>。

### 3 肾小管损伤标志物

中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白 (NGAL) 已在欧洲和亚洲的临床实践中作为早期肾小管损伤的标志。NGAL 又称脂钙蛋白-2 或癌基因 24p3,属于脂钙蛋白家族,可广泛表达于成人组织中,包括前列腺、唾液腺、胃、结肠、气管、肺、肝和肾组织<sup>[15]</sup>。人体中 NGAL 有三种存在形式: 25K Da 单体, 45K Da 同二聚体,与明胶酶结合的 135K Da 异二聚体。在肾脏中,NGAL 主要由远端肾小管细胞产生,并很快会出现在近端肾小管细胞中。在肾缺血或肾毒素损伤后,血尿 NGAL 水平显著升高。在管状损伤后约 6 小时,NGAL 浓度达到峰值,并遵循与损伤严重程度有关的剂量-反应曲线<sup>[16]</sup>。最近的 COVID-19 对肾脏影响的综述中提到,作为 AKI 损伤标志物的尿 NGAL 还可以作为早期 AKI 肾前性、肾后性病因的鉴别诊断<sup>[17]</sup>。在临床工作中,NGAL 的截止浓度可能会在很大程度上来评估 AKI 高风险的患者<sup>[18]</sup>。总之,血和尿 NGAL 可以诊断及预测 AKI 的预后,但是在不同的临床背景下,NGAL 作为生物标志物的性能方面可能会存在一定的问题。

金属蛋白酶-2 (TIMP-2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7) 的组织抑制剂是商业上可用的尿液生物标

志物,用于危重患者 AKI 风险评估,并为进一步的临床应用提供了潜力。一项对处于 AKI 风险中的 522 名重症患者进行了两项多中心的观察性研究和验证,在众多标记中两个顶级的生物标志物被验证,尿 TIMP-2 和 IGFBP-7 与其他生物标志物相比,对 AKI 的预测效能最佳,其 AUC 分别由于血 NGAL、胱抑素 C、尿 NGAL、KIM-1、IL-18 等生物标志物<sup>[19]</sup>。这些标志物在急性肾小管损伤应激反应中有着较高的特异性,并可在尿液中迅速增高<sup>[20]</sup>,对 AKI 的分期也有一定的预测作用<sup>[21]</sup>。

肾损伤分子 1 (KIM-1) 是一种 38.7-kD 跨膜蛋白,在正常肾脏中的表达非常低。缺血再灌注损伤后其表达明显上调。KIM-1 在 AKI 后的肾组织恢复和肾小管再生中起着重要的作用。在小鼠的 AKI 模型中,KIM-1 的过表达可减少肾纤维化及 ESRD 的发生<sup>[22]</sup>。血 KIM-1 的持续升高又预示着肾小管细胞的持续损伤,进一步导致 AKI 后 CKD 及进展为 ESRD 的风险增大。而 KIM-1 的降低也并不能说明肾组织没有开始纤维化的过程。在几种啮齿动物模型中,KIM-1 已被证明是一种高度敏感和特异的近端肾小管损伤标志<sup>[23]</sup>。

促炎细胞因子 (例如,研究了 IL-18、IL-6、IL-10、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 TNF 受体)。白细胞介素-18 (IL-18) 是在近端肾小管细胞中形成的 22-kD 促炎细胞因子,由肾小管细胞和巨噬细胞产生。白细胞介素-18 被 caspase-1 切割,作为一种多蛋白复合物的一部分,称为炎症小体。肾损伤后的前 6h,IL-18 便可升高<sup>[24]</sup>。IL-18 可在以下情况下由肾小管细胞产生并释放到尿液中 (例如,缺血再灌注损伤,脓毒症,恶性肿瘤等)。可通过 ELISA 法和基于微生物的检测方法在尿液中快速可靠地检出。一项关于 2796 例患者的系统性回顾研究中显示,IL-18 为一种中等诊断准确性的生物标志物并对 AKI 的早期诊断有一定的前景<sup>[25]</sup>。

AKI 的各种新的生物标志物已经被研究。肾脏损伤标志物主要用来描述肾脏损伤,功能性标志物主要包括肌酐及胱抑素 C。一个理想的标志物应该具有两种性质:一是可以检测并定位损伤的特定部位;二是对肾功能的损伤有一个定量的估计。但是,目前仍然没有理想的生物标志物来诊断及预测 AKI,未来还需要更多的基础研究及临床研究。

### 4 可能的干预措施

为了阻止 AKI 向 CKD 的进展,已知的治疗策略包括低

盐、低蛋白、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等。近年来,越来越多的实验研究倾向于使用生长因子、抗氧化剂、抗纤维因子,然而这些实验均缺乏有力的临床研究。随着AKI向CKD进展过程中新的生物标志物的发现,关于这一领域的研究实验也越来越多。国际研究显示了两种重要的实验:Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)-核因子E2相关因子2(Nrf2)途径;Nrf2是相关的抗氧化和抗衰老分子之一。稳态下,Keap1抑制细胞毒性应激保护的主要参与者Nrf2的活性。AKI发生时,氧化应激反应导致Nrf2靶基因的上调。已有研究证实,AKI时高氧化应激反应水平与Nrf2活性的降低有关<sup>[26]</sup>。Nrf2基因的缺失会加重顺铂诱导的小鼠急性肾损伤<sup>[27]</sup>。因此,增加Nrf2的表达被认为是一种很有前途的治疗策略,国外已经存在相关的基础研究及临床试验<sup>[28]</sup>。也有研究认为,Nrf2干预并不能阻止已经发生肾损伤模型的进展,因此给予Nrf2干预的时间点很重要<sup>[29]</sup>。总之,通过对Nrf2-Keap1通路不断的深入研究,未来将对临床上AKI的防治提供更多的思路。第二种是关于干细胞衍生细胞外囊泡(EVS)的再生作用。

近些年来,干细胞的再生潜力主要归因于旁分泌机制,包括生长因子和EVS的释放。EVS是由不同类型的祖细胞释放的微粒,通过蛋白质、脂质、mRNA和微RNA的直接转移<sup>[30]</sup>,能诱导损伤肾细胞的表观遗传重编程。一项Meta分析显示,干细胞EVS可以持续改善AKI后的肾功能及减轻炎症反应<sup>[31]</sup>。在多个临床前模型的研究中,RNA可以通过EVS来到达靶细胞来促进肾组织的修复<sup>[32]</sup>。因此,干细胞衍生的EVS有可能作为阻止AKI向CKD进展的一个很有前途的治疗。

## 5 结论

AKI是CKD发展及进展的一个公认的危险因素。随着检测技术的不断改进及研究的不断深入,我们对一些有前景的生物标志物已经有了一定的理解,对AKI后不适应修复相关的细胞机制方面也取得了一些进展并提供了可能的治疗策略,以防止AKI进展到CKD及ESRD。

## 参考文献

[1] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013(09):1482-1493.

- [2] Goldstein SL, Chawla L, Ronco C, Kellum JA. Renal recovery[J]. *Crit Care*, 2014(01):301.
- [3] James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography[J]. *Circulation*, 2011(04):409-416.
- [4] Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al. Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016(05):742-752.
- [5] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012(02):130-138.
- [6] Kashani K, Rosner MH, Haase M, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019(06):941-953.
- [7] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008(03):395-406.
- [8] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009(01):124-30.
- [9] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. *N Engl J Med*, 2012(01):20-29.
- [10] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2004(03):1115-22.
- [11] 张毕明,肖帅,吴意.胱抑素C诊断早期急性肾损伤价值的Meta分析[J]. *检验医学与临床*, 2018(23):3485-3487+3491.
- [12] DenDenning GM, Ackermann LW, Barna TJ, et al. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissue[J]. *Peptides*, 2008(01):83-92.
- [13] Beunders R, Struck J, Wu AHB, et al. Proenkephalin (PENK) as a

- novel biomarker for kidney function[J]. *J App Lab Med*, 2017;2:400–12.
- [14] Caironi P, Latini R, Struck J, et al. ALBIOS Study Investigators. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock[J]. *Clin Chem*, 2018 Sep;64(9):1361–1369.
- [15] Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression[J]. *Histochem J*, 1999(07):433–41.
- [16] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009(11):3349–3354.
- [17] Gagliardi I, Patella G, Michael A, et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice[J]. *J Clin Med*, 2020(08):2506.
- [18] Albert C, Haase M, Albert A, et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation?[J] *Ann Lab Med*, 2021(01):1–15.
- [19] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013(01):25.
- [20] Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017(02):284–296.
- [21] Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, et al. RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study[J]. *Intensive Care Med*, 2020(05):943–953.
- [22] Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013(09):4023–4035.
- [23] Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008(48):463–493.
- [24] Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004(03):405–14.
- [25] Lin X, Yuan J, Zhao Y, et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2015(01):7–16.
- [26] Stenvinkel P, Meyer CJ, Block GA, et al. Understanding the role of the cytoprotective transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2—lessons from evolution, the animal kingdom and rare progeroid syndromes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019(13):120.
- [27] Aleksunes LM, Goedken MJ, Rockwell CE, et al. Transcriptional regulation of renal cytoprotective genes by Nrf2 and its potential use as a therapeutic target to mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2010(01):2–12.
- [28] Nezu M, Suzuki N, Yamamoto M. Targeting the KEAP1-NRF2 System to Prevent Kidney Disease Progression[J]. *Am J Nephrol*, 2017(06):473–483.
- [29] Nezu M, Souma T, Yu L, et al. Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression[J]. *Kidney Int*, 2017(02):387–401.
- [30] Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA[J]. *Blood*, 2007(07):2440–2448.
- [31] Liu C, Wang J, Hu J, et al. Extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical rodent models: a meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020(01):11.
- [32] Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells[J]. *Kidney Int*, 2012(04):412–27.



# Current Situation of Clinical Research on Supracondylar Fracture of Humerus in Children

Abasi·Aihaiti<sup>1</sup> Yusufu·Maitinuer<sup>2\*</sup> Abulimiti·Abudukadier<sup>1</sup>

1. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830049, China

2. Uyghur Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830049, China

## Abstract

Supracondylar fracture of humerus is one of the most common elbow fractures in children. Among them, the straighter type accounts for about 98%. Gartland further classified it into type 3. Because the bones of children are tender and not yet firm, the distal humerus has a special anatomical structure. Condyle upper belongs to a border of cancellous and compact bone, before the coronoid process nest, olecranon fossa, only a thin layer of bone between the nest, and it is the humerus transition from cylindrical down mitsubishi cylindrical parts, a number of factors make the stress on the weakness, difficult and easy to fracture fracture instability if inappropriate treatment or not in time, related vascular and nerve injury prone to bone fascia room syndrome and epiphyseal injury and the most common complications such as elbow varus deformity, which is currently one of the orthopedic clinical common medical problems. And with the development of the medical profession, the treatment of children humerus condyle fracture and its concept gradually perfected. Uygur medicine is a part of Chinese medicine, in the treatment of orthopedic diseases, especially in the field of children on the humerus condyle fracture were made a lot of relevant research achievements, and Gradually it has been recognized by the broad masses. This paper reviews the related Chinese and international data on supracondylar fractures of the humerus in recent years in China and abroad, and summarizes the anatomical structure, biomechanical points, fracture classification, clinical treatment and rehabilitation of supracondylar fractures in children.

## Keywords

Uygur medicine; children; supracondylar fracture of humerus/SU; complications

## 儿童肱骨髁上骨折的临床研究进展现状

阿巴斯·艾海提<sup>1</sup> 玉素甫·买提努尔<sup>2\*</sup> 阿卜力米提·阿卜杜喀迪尔<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学, 中国·新疆 乌鲁木齐 830049

2. 新疆维吾尔自治区维吾尔医医院, 中国·新疆 乌鲁木齐 830049

## 摘要

肱骨髁上骨折是儿童肘部常见的骨折之一。根据受伤机制的不相似可分为伸直型和屈曲型;其中伸直型约占98%,Gartland又进一步将其分为3型。由于小儿的骨骼柔嫩,尚未结实,肱骨远端解剖结构特殊;髁上部属于松质骨和密质骨的交界处,前有冠突窝,后有鹰嘴窝,两窝之间仅有一层薄薄的骨片,且该处又是肱骨由圆柱形向下三棱柱形过渡的部位,多种因素使此处成为应力上的弱点,极易发生骨折、骨折复位困难且不稳定。若治疗不当或不及时,易发生相关血管及神经损伤、骨筋膜室综合征及骨骺损伤而最常见的肘内翻畸形等并发症,这也是目前骨科临床常见的医学难题之一。随着医学界的发展,儿童肱骨髁上骨折的治疗及其理念逐渐得到完善。维吾尔医学是中华医学的一部分,在骨科疾病的治疗,尤其是儿童肱骨髁上骨折领域的治疗、相关研究方面均取得了不少成果,并逐步得到了广大群众的认可。论文通过回顾分析近年来关于儿童肱骨髁上骨折的相关中国和国际上的资料,从儿童肱骨髁上骨折的解剖结构及生物力学点、骨折分型、临床常用治疗及其康复等方面作一综述。

## 关键词

维吾尔医学;儿童;肱骨髁上骨折/外科学;并发症

【作者简介】阿巴斯·艾海提(1993-),男,维吾尔族,中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐人,新疆医科大学(本部)研究生医学院,研究生学历,从事中医骨伤科研究。

玉苏甫·买提努尔(1966-),男,维吾尔族,中国新疆乌鲁木齐人,本科学历,主任医师,副教授,从事维吾尔医骨科学研究。

阿卜力米提·阿不杜喀迪尔(1990-),男,维吾尔族,中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐人,新疆医科大学(本部)研究生医学院,研究生学历,从事中医骨伤科研究。

## 1 引言

肱骨髁上骨折 (Supracondylar Fracture of Humerus, SCHF) 是指肱骨髁上方 2cm 范围内的骨折, 是儿童较常见的骨折之一<sup>[1]</sup>, 该类型骨折约占儿童肘关节损伤的 60%<sup>[2]</sup>, 多发年龄为 5~12 岁左右儿童多见<sup>[3]</sup>, 男女的发病率基本上相似<sup>[4]</sup> 受伤的机制多为跌倒时手臂过伸着地或者暴力作用于屈曲的肘部后援所致<sup>[5]</sup>, 根据受伤的机制可分为伸直型和屈曲型<sup>[6]</sup>; 其中伸直型肱骨髁上骨折约占 98%<sup>[7]</sup>。由于肱骨远端特殊的解剖结构, 移位的骨折复位困难并且不稳定。若治疗不当或不及时, 易发生骨筋膜室综合征、相关血管及神经损伤、肘内翻畸形及关节僵硬等并发症。根据近年来中国和国际上的学者对此病种进行的大量深入研究, 对肱骨髁上骨折的治疗方法及其预后等领域逐步得以完善, 疗效显著提高。论文结合目前儿童肱骨髁上骨折的治疗时机、方式的选择, 预后及其并发症的治疗共同点进行作如下综述。

## 2 儿童肱骨髁上骨折的解剖学及其生物力学特点

儿童肱骨远端内外髁上 2~3cm 处, 就肱骨髁上骨折点; 此处是松质骨和密质骨的交界处, 肱骨的远端外形扁宽、骨质菲薄; 前方紧邻冠状窝, 后方紧邻尺骨鹰嘴窝, 两侧有髁上嵴, 延止于内侧髁和外侧髁, 神经和血管常走行于髁上区<sup>[8]</sup> 正常的男生儿童肱骨滑车有 4° 外翻, 女性有 8° 外翻。屈肘 90° 位下旋转前臂, 正常的肱骨滑车可转 30~80°; 儿童在不同的年龄阶段, 骨化中心出现的时间顺序也有所不同的。平时 1 岁的时候首先出现的是肱骨小头骨化中心, 桡骨头和内上髁骨化中心多 4~5 岁时出现, 随后 8~9 岁时出现滑车和鹰嘴骨化中心, 最后是外侧髁。当患儿跌倒致肘部受伤时, 鹰嘴最为支点, 使应力集中于肱骨髁上而造成骨折<sup>[9]</sup>。

## 3 儿童肱骨髁上骨折的分型

肱骨髁上骨折多为摔倒、高处坠落、交通事故等高能量损伤所致的。根据肱骨远折端的移位方向及骨折损伤机制的不同而分为伸直型和屈曲型; 根据相关统计资料, 其中伸直型骨折约 98%, 屈曲型则为少见。

Gartland 分型法将伸直型肱骨髁上骨折进一步分为 3 型, I 型为骨折无移位或移位度小于 2mm; II 型为骨折端移位大

于 2mm, 骨折远端后倾, 可伴有横向移位, 后侧骨皮质仍然连续的; III 型骨折端完全分移, 骨皮质失去接触性。Wilkins 对 Gartland II 型以有无旋转为基础将其分 2 个亚型: (1) IIA 型: 后侧骨皮质连续不伴旋转; (2) IIB 型: 后侧骨皮质连续合并有旋转移位<sup>[10]</sup>。

Gartland I 型骨折属于稳定性骨折, 骨折端无移位或有轻度移位 (小于 2mm), 此类型骨折行肘关节屈曲 90°, 并给予石膏托外固定治疗已被广泛认可<sup>[11]</sup>。

## 4 肱骨髁上骨折治疗时机的选择

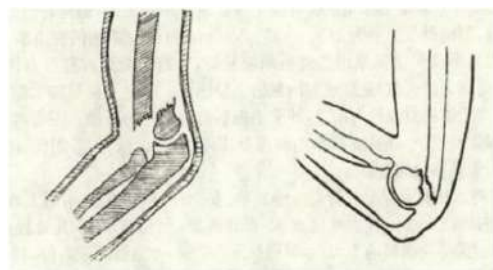
肱骨髁上骨折最佳治疗时机上, 目前仍存在较大的争议。传统上对于 Gartland III 型肱骨髁上骨折的患儿, 考虑此种骨折随着时间的推移, 会加大前臂的肿胀、骨筋膜室综合征的风险及直接影响切开复位的成功率, 所以平时接诊后的数小时内进行闭合复位经皮克氏针内固定治疗<sup>[12]</sup>。尽管 Mehlman、Grag 等学者对此理论进行过几次相关研究<sup>[13]</sup>, 但中国和国际上的不少学者不支持这种观点并且尚缺乏大量样本的研究证明, 所以肱骨髁上骨折患者的最佳治疗时机问题待进一步探讨。

## 5 儿童肱骨髁上骨折的治疗

近年来, 临床上虽然对儿童肱骨髁上骨折的损伤机制, 生物力学特点等方面有了更深刻的认识, 但对其治疗选择方面中国和国际上的尚存在较大议<sup>[14]</sup>。如何才能获得最佳的肘关节功能及其外观, 成为多年来的中国和国际上的骨科领域关注并研究的重要课题<sup>[15]</sup>。

依照此病种相关统计数据, 目前中国和国际上的多采用手法复位石膏或者支具外固定、闭合手法复位经克氏针或切开复位钢板内固定术式治疗儿童肱骨髁上骨折。尽管目前此病种的治疗上有很多选择, 但保守及手术治疗均存在不同程度的并发症风险, 尤其是患儿肘关节的正常发育和关节功能的影响显著<sup>[16]</sup>。





伸直型

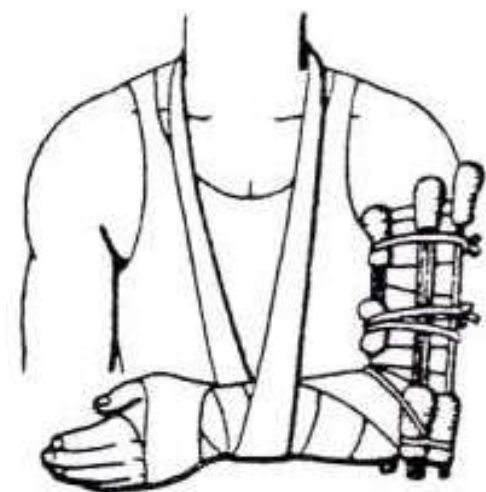
屈曲型

## 5.1 保守治疗

### 5.1.1 手法复位小夹板外固定治疗

针对外伤所引起的骨折病种常用的此疗法透露着浓郁的、自古延长至今的中医骨伤的特点。

手法复位小夹板外固定治疗的关键优势包括：(1)可有效地维持骨折端的相对稳定性、避免骨折端对周围的重要血管及神经进一步进展性损伤；(2)针对骨折端的血流输送存在微乎其微的影响，能加快骨折端的恢复；(3)有效地提高骨折端早日愈合及功能锻炼；(4)此疗法的操作简便、可随着患者病情随时调整、进而保证骨折端的精准复位，费用较其余疗法明显低；(5)可防止手术治疗的二次创，有效地降低患者痛苦、缩短骨折愈合的时间。



手法复位小夹板外固定治疗的缺点：(1)较石膏若外固定或切开复位内固定手术治疗，其稳定性较低；(2)在应用范围有局限性而限制了小夹板外固定治疗的应用；如在患者损伤部位的皮肤缺损或局部感染等情况下均不宜运用此疗法。

对上肢的桡上骨折手法复位前根据有关辅助检查结果、明确骨折的类型及其移位情况等制定有效的正骨、麻醉等方面的治疗方案，从而获得患者配合，明显降低骨折整复时的难题<sup>[17]</sup>。

### 5.1.2 手法复位石膏外固定治疗

一般对桡骨髁上骨折患者给予手法复位后运用石膏外固定治疗。目前，实际的临床工作当中对桡骨髁上（伸直型）骨折运用肘关节90°屈曲式复位后给予石膏托外固定治疗（平时考虑能密切观察患肢末端血运及局部运动、肿胀、感觉等因素原因没有给予管型石膏外固定，待患者病情平稳、患肢肿胀、疼痛等病情明显好转后考虑管型石膏外固定）<sup>[18]</sup>。在管型石膏外固定进行中，充分利用楔形打开纠正骨折线具有成角畸形，属于效果很好的办法。然而此种外固定疗法同样存在缺点，源于石膏管型的优点，同肢体贴合太近、很难避免创伤后的出现的肿胀现象，故而很可能导致压迫形成血运不畅、严重的则易导致骨筋膜室综合征；在肿胀消除之后，由于管型石膏松弛、造成二次移位，在经过急诊紧急固定后，如由于位置不佳效果欠佳需要重新进行正复，拆掉且换掉石膏同样是比麻烦<sup>[19]</sup>。



(1)进行治疗前准备好将运用的材料、设备等前期工作，以避免操作开始之后到出现寻找材料、延长时间而降低疗效。依照石膏外固定部位详细做好分工以及彼此配合<sup>[20]</sup>。

(2)操作步骤：患肢由操作医师复位后，在患侧肘关节大小适当地缠绕薄棉垫、以避免患处皮肤遭到压迫导致坏死进而出现压疮等不可避免的并发症。把石膏绷带卷依照操作运用的要放置于水内、待气泡全排完<sup>[21]</sup>，后操作医师双手握紧石膏绷带卷，从中部向两侧反方向对挤、排除多余水分便能运用。如果需要缩短操作石膏的时间，则可以使用石膏浸泡水撒入盐粉；根据患者病情需要运用大型石膏外固定则不

宜把时间过多缩短、以免影响塑型。在需要运用特殊石膏(高分子石膏)的时候,基本上直接按骨折部位把特殊石膏塑型合并绷带联合运用<sup>[22]</sup>。这样首先能有效提高打石膏的效率,加快塑型,获得满意的固定效果;其次保证石膏外固定的美观,又节省材料。

注意事项:(1)石膏外固定部位的复位、力线、角度等;(2)虽然石膏外固定有操作简便、疗效显著等优势,但长时间的约束使关节出现僵硬、相应肌肉萎缩,严重者则影响关节的功能<sup>[23]</sup>;(3)管型石膏外固定治疗时要严密观察患肢末端血运,以避免肢体发生肿胀而发生骨筋膜室综合征,若出现上述病情,需要及时把管型石膏纵行整个切开、保护患肢;(4)由于目前在临床上常用的石灰原性石膏浸泡水后具有热传导性、整个操作过程中要避免出现烫伤等二次损伤性治疗<sup>[24]</sup>。

## 5.2 手术治疗

科技的发展使幼儿上肢骨折手术治疗的疗效,所用的材料方面提供了广阔的选择空间。根据患者病情给予的手法复位失败或要求解剖复位治疗的患者,应根据年龄,骨折的类型及周围组织的损伤程度来选择合理的手术方式以及内固定材料<sup>[25]</sup>。然而怎样选择更为理想的治疗方案,而确保患侧肘关节的基础功能得以实现更为理想的恢复,同时能有效降低并发症的发生率、实现骨折后的最佳愈合效率。当前大量的研究者都针对儿童肱骨髁上骨折开展较为详细的论述,针对此类骨折的配套治疗方式较为多样化,如闭合复位经皮克氏针内固定、切开复位钢针内固定、张力带加钢针内固定等,均存在着一定的优势以及不足之处。因此,针对具体治疗效果的判断也欠缺对应的标准,此领域诸多方面的问题尚需处理及进一步完善。

### 5.2.1 闭合手法复位经皮克氏针内固定治疗

传统的单纯石膏固定易导致复位丢失,骨折端发生移位的风险高。儿童肱骨髁上骨折疗效要求的逐步提高并伴随内固定材料的同步持续研发,闭合手法复位克氏针内固定疗法慢慢地变成幼儿骨折手术领域的首要选择<sup>[26]</sup>。相比单纯的石膏外固定,经皮克氏针内固定治疗术的优点是此技术治疗创伤较小、操作便捷、有效防止骨折移位引起的畸形愈合以及骨折端愈合后容易将固定物拿出等,使该治疗方式变成临床常用治疗幼儿肱骨髁上骨的通常方式<sup>[27]</sup>。

诊疗过程当中依照患者实际情况运用恰当的克氏针,因

患者术后不宜配合治疗,以避免术后提前活动或再次受伤而造成断针、骨折端移位或骨不连等意外病情的出现,故根据病情术后应给予为3周的石膏托外固定时期,进而保证患儿术后有效愈合,避免出现髁上骨折术后畸形愈合等并发症的出现<sup>[28]</sup>。

### 5.2.2 切开复位内固定治疗

此类手术方法主要用于儿童肱骨髁上骨折半髁间骨折、儿童肱骨髁上开放型骨折或移位度较高、手法复位不成立或失败,克氏针内固定治疗失败的儿童患者选择性运用。该治疗方式的核心优势在于能实现良好的解剖复位效果,坚强的内固定有利于较早的术后患肢关节功能训练,从而有效避免长期局部制动出现的肘关节僵硬、肌肉萎缩等并发症等<sup>[29]</sup>。

## 6 儿童肱骨髁上骨折的并发症

### 6.1 神经血管损伤

幼儿肱骨髁上骨折患者中约有11.3%合并创伤性神经损伤、与骨折的严重程度及骨折类型有关<sup>[30]</sup>,伸直型肱骨髁上骨折常见的是骨间前神经损伤,其次为正中神经、桡神经及尺神经;屈曲型骨折易出现尺神经损伤最多,大多数神经损伤患儿是由神经被骨折端牵拉而引起的功能性麻痹,骨折端复位、神经牵拉解除后相应症状逐渐缓解<sup>[31]</sup>。

肱骨髁上骨折发生周围重要血管的损伤较多出现,故密切观察幼儿患肢血运。重点是,先初诊判断患肢桡动脉搏动,同时评估患侧手部颜色、皮温及肿胀等情况。儿童肱骨髁上骨折的患肢血运病情可分为3级:(1)正常;(2)粉红色无脉手;(3)白色无脉手(血运功能严重障碍)。通常毛细血管的再充盈时间大于2s,若伤侧肢体末端出现毛细血管再充盈时间延长、无脉、手部温度明显降低、颜色苍白、肿胀等症状,则预示该肢体血管功能正受到障碍,经骨折端复位后可恢复血运,因此早期行闭合复位经皮克氏针内固定治疗得到了广泛的认可。若伤肢骨折端复位后持续性疼痛超过12个小时或者伴有神经功能障碍的患者应密切观察伤侧肢体远端氧饱和度,血管B超测定、客观的发现是否存在血管损伤,以便决定是否行血管探查或重建血管治疗<sup>[32]</sup>。

### 6.2 畸形愈合

在整个儿童肱骨髁上骨折治疗过程中,由保守治疗后肘关节的畸形愈合,尤其是肘内翻的出现属于幼儿肱骨髁上骨

折晚期出现的,是现代医学幼儿骨折科领域常见的难题之一。

出现此类现象的机制可能有以下几点。

- (1) 骨折端未准确的复位。
- (2) 因外固定物不稳定或随着患肢消肿而外固定物松弛、骨折端出现移位。
- (3) 肱骨远端内、外侧骨骺生长不平衡。
- (4) 骨折远端尺偏和向尺侧倾斜成角。
- (5) 尺侧骨皮质塌陷和挤压嵌插。
- (6) 骨折远端旋转。
- (7) 软组织因素。

精准复位和稳定固定是预防肘内翻的关键。对于已发生肘内翻的患儿,若影响肘关节功能及其美观、可行手术矫正。目前临床常见的肘关节畸形愈合截骨手术单纯外侧楔形截骨、倒“V”形截骨等。针对儿童肱骨髁上骨折畸形愈合,有关学者报道,微创截骨,配合 ILizarov 外固定架、泰勒架牵拉成骨均取得满意的疗效。

### 6.3 骨筋膜室综合征

儿童肱骨髁上骨折因高能量损伤而致,当骨折端严重的Ⅲ型移位、有关重要血管及神经损伤时易出现骨筋膜室综合征。因前臂骨筋膜室压力过高而导致伤侧肢体肌肉缺血性坏死,终致形成瘢痕组织,逐渐挛缩而形成爪形畸形,即 Volkman 缺血性肌挛缩。当患肢出现剧烈进行性疼痛时,需要高度警惕骨筋膜室综合征,此时应立即拆除石膏等外固定物、抬高患肢,配合脱水药物对症治疗;若上述症状对症治疗后尚未明显好转并且伤侧肢体肿胀、疼痛等病情进一步加重者,需要尽早行骨筋膜切开减压术<sup>[33]</sup>。

## 7 儿童肱骨髁上骨折的术后肘关节功能康复治疗

通常儿童肱骨髁上骨折由多采用外科手术方案治疗、患儿的骨折能取得良好的愈合效果,然而如处理不当容易遗留肘关节僵硬、畸形愈合等严重的后遗症。这对患儿的康复及生活质量产生极大影响,因此严密观察伤肢疗效及治疗后康复重中之重。有关研究对儿童肱骨髁上骨折疗效及其预后表明,术后积极应用营养神经类药物以及高压氧等治疗措施,明显改善患儿神经损伤情况,对术后肘关节的功能恢复也有积极的作用<sup>[34]</sup>。

## 8 小结与展望

肱骨髁上骨折是儿童肘部最常见的损伤之一,中国和国际上的对儿童肱骨髁上的解剖结构、损伤机制、生物力学特点、诊断分型、治疗术式及术后康复等方面均有了较为系统的认识。采用何种固定方式,如何获得良好的外观和功能已经成为小儿骨科医师研究的热点问题。

对于不稳定型肱骨髁上骨折,首选闭合复位经皮克氏针内固定技术已经逐渐被中国和国际上的学者所接受,其具备微创、避免损伤骨骺、避免疤痕形成等优点,但是针对合并神经、血管损伤的复杂肱骨髁上骨折,则需要综合考虑、必要时选择切开复位,弹性髓内针和外固定架治疗为各种复杂病例带来多种选择。治疗中需警惕神经血管损伤及骨筋膜室综合征等并发症,重视“粉红色无脉手”的处理。

总之,对儿童肱骨髁上骨折的治疗必须结合患儿病情特点和自身条件,评估各种治疗方案的利弊,选择并制定个体化的最佳治疗方案,才能取得较好的临床效果,避免远期并发症的发生。

### 参考文献

- [1] 廖世杰,丁晓飞,李波香,等.儿童 Gartland Ⅲ型肱骨髁上骨折克氏针内固定失效原因分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2020(7):760-762.
- [2] 杜浩,田笑笑,李同森,等.儿童肱骨髁上骨折术后关节功能恢复临床评估[J].中国矫形外科杂志,2012(02):116-120.
- [3] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012.
- [4] Naik LG,Sharma GM,Badgire KS,et al.Cross pinning versus lateral pinning in the management of type iii supracondylar humerus fractures in children[J].J Clin Diagn Res, 2017(08):C1-C3.
- [5] 廖世杰,丁晓飞,李波香,等.儿童 Gartland Ⅲ型肱骨髁上骨折克氏针内固定失效原因分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2020,35(7):760-762.
- [6] Dineen HA, Stone J, Ostrum RF. Closed reduction percutaneous pinning of a pediatric supracondylar humerus fracture[J]. J Orthop Trauma,2019,33(Suppl 1):S7-S8. DOI:10.1097/BOT.0000000000001523.
- [7] Kumar V,Singh A.Fracture supracondylar humerus:a review[J] Clin Diagn Res,2016,10(12):RE01-RE06.

- DOI:10.7860/JCDR/2016/21647.8942.
- [8] 蔡龙,李文斌,黄永波. 儿童肱骨髁上骨折治疗进展[J]. 中国骨与关节杂志,2018,7(11):840-844.DOI:10.3969/j.issn.2095-252X.2018.11.010.
- [9] 吴永涛,孙川,汪兵,等. 儿童分离型肘关节脱位的评估与治疗方案选择[J]. 中华小儿外科杂志,2018,39(11):816-820.
- [10] Howard A,Mulpuri K, Abel MF,et al.The treatment of pediatric supracondylar humerus fractures[J]. J Am Acad Orthop Surg,2012,20(5):320-327.
- [11] Howard A,Mulpuri K,Abel MF,et al.The Treatment of pediatric supracondylar humerus fractures[J].J Am Acad Orthop Surg,2012,20(5):320-327.
- [12] Loizou CL,Simillis C,Hutchinson JR.A systematic review of early versus delayed treatment for type III supracondylar humeral fractures in children[J].Injury,2009,40(3):245-248.  
DOI:10.1016 / j.injury.2008.07.031.
- [13] 景新,张志天,马亚昌,等. 小儿 Gartland III 型肱骨髁上骨折后急诊处理的效果观察[J]. 临床小儿外科杂志,2017,16(4):381-385.  
DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.016.
- [14] 杨建平. 儿童肱骨髁上骨折的现代处理[J]. 中华创伤骨科杂志,2009,11(4):302-305.
- [15] 乐国平,张明. 儿童肱骨髁上骨折治疗方法与预后结构及功能重建的关系[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,02(7):1209-1212.
- [16] 王序全,徐美涛. 等. 肱骨髁上骨折的分型与治疗选择[J]. 中国骨伤,2011,8(8):621-624.
- [17] 王亦璁,姜保国. 骨与关节损伤[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2012:891-899
- [18] 黄立,万圣祥. 儿童前臂骨折诊断治疗及并发症[J]. 德国医学,1999,16(5):105.
- [19] 潘少川. 实用小儿骨科学[M]. 第2版,北京:人民卫生出版社,2005,468.
- [20] 李瑛,邹季. 试议小夹板固定与动静结合的科学理念[J]. 湖北中医学院报,2007,9(1):73
- [21] 邓福根. 小夹板外固定在骨折中的应用[J]. 江西中医药,1995(增刊),66
- [22] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎主编. 实用骨科学[M]. 第3版,北京:人民军医出版社,2007,448.
- [23] 吉士俊,潘少川,王继孟. 小儿骨科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2000,539.
- [24] 王亦璁. 骨与关节损伤[M]. 第三版,北京:人民卫生出版社,2005:74-75.
- [25] DennisR.Wenger,MayaE.Pring,Rang 小儿骨折[M]. 潘少川译. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2006,126.
- [26] 赖洪华. 前臂双骨折闭合治疗. 中国中西医结合外科杂志,2006;6(3):183.
- [27] 戴海波,史强. 闭合复位经皮克氏针交叉固定治疗儿童 Gartland II 型肱骨髁上骨折[J]. 中国现代手术学杂志,2020(02):103-106.
- [28] 罗先正,邱贵兴. 髓内钉内固定[M]. 北京:人民卫生出版社,1997.
- [29] 番子加,王占福,赵加联,等. 肘内侧入路克氏针或微型钢板内固定治疗儿童肱骨髁上骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2016(05):545-546.
- [30] Carrazzone OL,Belloti JC,Matsunaga FT',ef al. Surgical interventions for the treatment of supracondylar humerus fractures in children:protocol of a systematic review[J]. Jmir Research Protocols,2017(11):232.
- [31] Hill CE,Cooke S.Common Paediatric Elbow Injuries[J].Open Orthop J,2017(M6):1380-1393.
- [32] 伍兴,李雄涛,夏敬冬,等. 彩超辅助下治疗儿童 Gartland III 型肱骨髁上骨折并血管损伤的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(11):856-859.
- [33] 游靖宇,刘少云,张茂. 急性骨筋膜室综合征的诊治研究进展[J]. 创伤外科杂志,2020(06):470-473.
- [34] 张怡中. 儿童肱骨髁上骨折术后康复锻炼的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2020(08):228-229.

# Application of Orthopedic Insole in Orthopedic Lower Limb Disease

Yunlong Li<sup>1</sup> Yongsheng Xu<sup>2\*</sup> HuRicha Bao<sup>2</sup> Yansong Qi<sup>2</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Orthopedic insole is a kind of foot orthosis placed in shoes to reduce and eliminate abnormal biomechanics of lower limb caused by neuromuscular and skeletal deformities. The design of orthopedic insoles combines anatomy and biomechanics to reduce pain, correct deformities, and increase joint stability. At present, it is mainly used in the fields of prevention, rehabilitation and sports injuries. This paper mainly reviews the function of orthopedic shoes, how to make them, and the biomechanical effects on some orthopedic lower extremity diseases.

## Keywords

orthopedic insoles; biomechanics; flat foot; knee osteoarthritis

## 矫形鞋垫在骨科下肢疾病中的应用

李云龙<sup>1</sup> 徐永胜<sup>2\*</sup> 包呼日查<sup>2</sup> 齐岩松<sup>2</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

矫形鞋垫是指一种放置于鞋内的用以减少和消除因神经肌肉和骨骼畸形等原因造成的下肢生物力学异常的足部矫形器。矫形鞋垫的设计结合解剖学和生物力学,旨在减轻疼痛、矫正畸形和增加关节的稳定性。目前,主要应用于预防、康复及运动损伤领域。论文主要综述了矫形鞋的功能、制作方式和对一些骨科下肢疾病的生物力学影响。

## 关键词

矫形鞋垫; 生物力学; 扁平足; 膝骨关节炎

## 1 引言

矫形鞋垫是指一种放置于鞋内的用以减少和消除因神经肌肉和骨骼畸形等原因造成的下肢生物力学异常的足部矫形器<sup>[1]</sup>。Merton 博士根据足踝部的解剖以及足部生物力学的特点最早提出了矫形鞋垫这一概念<sup>[2]</sup>。正常的下肢生物力学是日常站立行走等动作的关键。一些偏离正常步态的微小变化随着时间的累积可能会发展为各种下肢疾病。现在越来越多的下肢疾病被证实是由于足部解剖结构异常及而引起的。随着生活压力的增加和生活节奏的加快,人们普遍倾向于接受简便易行的保守方案来治疗,旨在以最快的时间、最简便的方法回归到正常的生活和运动中。因此,需要一种人体在站

立行走过程中维持和纠正下肢生物力学的器具,矫形鞋垫很好地充当了这个角色。矫形鞋垫旨在减轻疼痛、矫正畸形和增加关节的稳定性<sup>[3]</sup>。目前,矫形鞋垫的研究热点主要集中于对足部、下肢及偏瘫等疾病的疗效。被广泛应用于预防、康复及运动损伤等领域。

## 2 矫形鞋垫在下肢疾病中的应用

髌股关节疼痛(patellofemoral pain, PFP)是最常见的膝关节周围疼痛,通常在髌股关节负荷活动时出现,如上下楼梯、下蹲和跑步,常见于年轻人和运动量较大的人。研究报告 PFP 患者由于足部过度旋前导致胫骨、股骨的内旋增加,

【作者简介】李云龙(1994-),男,在读研究生。

【通讯作者】徐永胜,邮箱: dlxyf@163.com。

动态的膝关节外翻和 Q 角的增大<sup>[4]</sup>使得髌股关节压力明显增大,在进行负荷活动时引起髌股关节的疼痛。矫形鞋垫对髌、膝、踝关节的运动均有一定程度的影响。这些变化一定程度上影响了髌股关节的负荷<sup>[5]</sup>,治疗 PFP 一般使用内侧楔形鞋垫, Hart<sup>[6]</sup>等人使用内侧 6° 楔形鞋垫,患者表示疼痛程度较前有所降低,在水平行走时生物力学分析显示踝关节外翻角及内翻角均减小,踝关节外翻角冲量减小,膝关节屈曲冲量和内收角冲量有所增加,上楼梯时髌股关节屈曲峰值降低,髌关节外旋角冲量降低,踝关节内翻角最大值及外旋角最大值均降低,踝关节背屈、外翻、内旋角冲量也显著降低。下楼梯时膝关节屈曲角峰值增大,髌关节内收角冲量降低。由于 PFP 对膝关节功能的影响,它有可能促进晚年髌股关节炎甚至胫股关节炎的发展<sup>[7]</sup>。髌股关节炎的患者同样适用内侧楔形鞋垫<sup>[8]</sup>,使用具有足弓支撑的内侧 6° 楔形鞋垫在不同步态任务中均降低了足部背屈。背屈是足部旋前的一个组成部分,内侧楔形使得在行进中背屈减小,从而在支撑期时获得更多的跖屈以稳定前行,并且有效防止了足部过度旋前,减小了髌股关节的压力。

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是导致老年人骨骼肌肉疼痛和慢性残疾的主要原因。适度的压力负荷可以维持软骨的新陈代谢并促进关节软骨的健康<sup>[9]</sup>,但 KOA 患者由于伴有不同程度的内外翻畸形导致膝关节单侧室内承受更大的负荷<sup>[10]</sup>。最常见的 KOA 发生在膝关节的内侧间室,内侧间室因承载更多的负荷导致整个支撑期的膝关节内收力矩 (knee adduction moment, KAM) 增大, KAM 与 KOA 影像学严重程度和疼痛相关,是 KOA 进展的预测因子<sup>[11]</sup>。研究表明 KAM 整体增加 20%, KOA 的进程会增加 6.46 倍,越高的 KAM 预示着 KOA 的结构破坏危险性越大<sup>[12,13]</sup>。研究表明外侧楔形鞋垫 (lateral wedge insole, LWI) 可以有效降低 KAM 从而改善 KOA 患者的症状<sup>[14]</sup>,如图 1 所示。LWI 是一种外缘高于内缘的矫形鞋垫,通过使跟骨外翻将足底压力中心向外侧转移,人体产生更加垂直的地面反作用力,并减小了地面反作用力 (Ground reaction force, GRF) 到膝关节中心的力臂,从而降低了 KAM (黑色弧形箭头)。Hinman 等人研究发现,使用 LWI 使 KAM 降低了 12~14%<sup>[15]</sup>,并且认为足部的整个外侧楔形嵌入是有效减少 KAM 的关键<sup>[16]</sup>。在步态周期中,足跟着地期时只有足跟与地面接触,外侧楔形与足底有很大一部分区域接触 (可能高达 80%), 强烈影响

足跟的运动,可促进足跟外翻发生更大的变化<sup>[17]</sup>。一些受试者反馈较大角度的 LWI 会引起疼痛或不舒适<sup>[17]</sup>,其中最舒适的是 5°LWI,具有足弓支撑的 LWI 与普通 LWI 对比, KAM 的第二峰值降低了 6%,而在仅有足弓支撑的普通鞋垫在步行时, KAM 显著增加了 7%<sup>[18]</sup>。LWI 可以明显降低内侧间室 KOA 的 KAM,但仍有一部分群体 KAM 不但没有下降反而出现了升高的结果,影响其结果的原因是多样的,其中 LWI 缺乏理想的生物力学反应是合理的解释。因此,根据患者下肢的生物力学变化制作的定制化矫形鞋垫会更加符合患者。

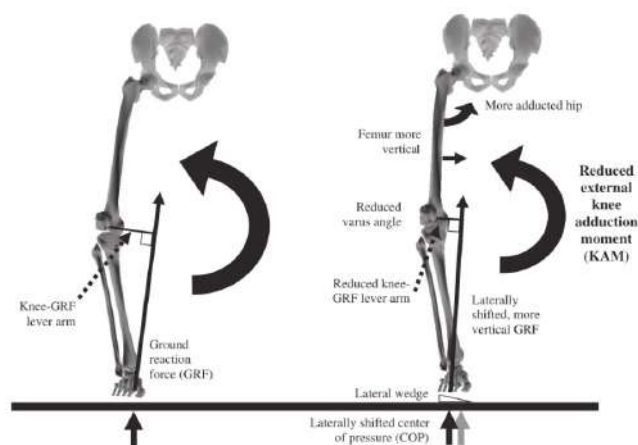


图 1 KOA 的下肢生物力学及 KOA 患者应用 LWI 后的下肢生物力学变化

足底的每个区域都有相应的生物力学功能,足跟的功能主要是在步态中吸收着地期的冲击、对步态的控制和减轻前足的压力<sup>[19]</sup>。中足的功能主要由内外侧弓共同执行,内侧弓的弹性因素在步态推进过程中扮演了重要的角色,有利于步态的正常进行<sup>[20]</sup>。外侧弓在步态中主要与地面接触但缺少弹性,这对于稳定从足跟到脚趾的运动是至关重要的<sup>[21]</sup>。中足的支撑功能具有良好的生物力学优势<sup>[22]</sup>,在将负荷转移到前足之前,中足的动作很重要。扁平足是一种以足内侧纵弓塌陷为主要特征的足部畸形。扁平足由于内侧足弓降低、足部旋前、足部外展以及后足外翻等因素造成人体的机械性不平衡,经常影响行走速度和平衡,甚至增加跌倒的风险,通常在行走时伴有足部疼痛。研究发现通过减少后足外翻来控制过度的足部旋前,这种运动学的改变被认为与症状改善有关<sup>[23]</sup>。带有足跟内侧支撑的矫形鞋垫在足跟着地时有助于距下关节处于中立位置,并且控制足跟着地后发生足外翻<sup>[24]</sup>。前足内侧支撑鞋垫可以减少支撑期时距下关节补偿性旋前的可能,



从而控制后足外翻,如图2所示。也有研究表明,前足内侧支撑鞋垫效果不如后足内侧支撑鞋垫<sup>[25]</sup>。单纯足弓支撑的矫形鞋垫通过支撑足弓来改善因足弓塌陷带来的不适症状<sup>[26]</sup>。



图2 扁平足患者使用内侧足弓支撑鞋垫改善足弓塌陷,纠正后足外翻

糖尿病患者中大约有15%的人群在整个疾病过程中会面临神经性足部溃疡,他们当中超过80%的人每年都面临糖尿病足部溃疡复发的风险<sup>[27]</sup>。异常的足底压力分布对足底软组织的的影响是导致糖尿病足溃疡的原因。第一趾、跖骨头和后足是最容易出现溃疡的部位。矫形鞋垫旨在重新分布足底压力和减少软组织的应力以降低易溃疡区域的峰值压力。当糖尿病引起周围神经病变时摔倒的风险也会相继增高。糖尿病引起神经病变的患者摔倒的可能性是没有神经病变的患者的15倍<sup>[28]</sup>。糖尿病引起神经病变的临床表现包括皮肤感觉丧失、下肢肌肉无力和关节活动减少<sup>[29]</sup>,这些功能改变影响了皮肤感受器和本体感觉信息的丢失,导致步态功能障碍和平衡感较差<sup>[30]</sup>。卸载负荷的鞋垫通常是全脚掌接触的,由光滑柔软的泡沫材料制成,旨在缓冲和保护足底软组织免受机械应力的影响,降低溃疡风险<sup>[31]</sup>。Nouman使用定制化矫形鞋垫治疗糖尿病足部溃疡,鞋垫材料由泡沫底和微孔橡胶构成,在此基础上添加了多层泡沫,患者在水平行走、上下楼梯时有效地降低了前足最大压力峰值,足底压力得到了更好的分布<sup>[32]</sup>。

### 3 结语

矫形鞋垫在一些骨科下肢疾病中已成为常见的保守治疗手段,通过改变足部姿势、调节肌肉功能和本体感觉来治疗一些因下肢生物力学异常而引起的相关疾病,具有易于佩戴,

经济实惠和制作加工简单等优点。随着运动分析技术的进步,提高了我们对矫形鞋垫的设计和下肢运动影响的理解。然而,矫形鞋垫的有效性研究目前仍存在争议,如针对某一项生物力学参数的研究,某些作者的研究表现出积极反应,而另一些作者则发现没有变化。研究之间的差异可能由于许多因素引起,包括受试者的足部解剖结构的可变性,矫形鞋垫的制作、材料和单个构件的张贴位置的差异,这可能在一定程度上解释了这种结果。矫形鞋垫在患者步态中每一步都会对下肢生物力学产生一定的影响,在长久的步行中会产生一个巨大的累积效应,从而帮助患者在一定程度上改善下肢生物力学及缓解症状,在短期内改善不明显,需要患者具备良好的依从性。矫形鞋垫潜在的生物力学影响仍需要在未来长期的临床研究中来证明有益于疾病治疗。进一步加强医工结合模式,分析潜存与现有的问题,加强对矫形鞋垫的研究与改进。

### 参考文献

- [1] Bancroft, R.J., et al. Orthotics.[J] *European Geriatric Medicine*.2011(02): 122-125.
- [2] Jarvis, H.L., et al. Inter-assessor reliability of practice based biomechanical assessment of the foot and ankle[J]. *Foot Ankle Res*, 2012(05): 14.
- [3] Telfer, S., et al. Computer-aided design of customized foot orthoses: reproducibility and effect of method used to obtain foot shape[J].*Arch Phys Med Rehabil*, 2012(05):863-870.
- [4] Tiberio, D. The effect of excessive subtalar joint pronation on patellofemoral mechanics: a theoretical model[J].*Orthop Sports Phys Ther*, 1987(04):160-165.
- [5] Collins, N.J., et al. 2018 Consensus statement on exercise therapy and physical interventions (orthoses, taping and manual therapy) to treat patellofemoral pain: recommendations from the 5th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Gold Coast, Australia, 2017[J]. *Br J Sports Med*, 2018(18):1170-1178.
- [6] Hart, H.F., et al. Immediate effects of foot orthoses on gait biomechanics in individuals with persistent patellofemoral pain[J]. *Gait Posture*, 2020(77):20-28.
- [7] Thorstenson, C.A., et al. Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009(12):1890-

- 1893.
- [8] Tan, J.M., et al. Immediate effects of foot orthoses on lower limb biomechanics, pain, and confidence in individuals with patellofemoral osteoarthritis[J]. *Gait Posture*, 2020(76):51–57.
- [9] Dearborn, J.T., C.L. Eakin, H.B. Skinner. Medial compartment arthrosis of the knee[J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 1996(01):18–26.
- [10] Radin, E.L., et al. Mechanical determinants of osteoarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991(3 Suppl 2):12–21.
- [11] Ogaya, S., et al. Knee adduction moment and medial knee contact force during gait in older people[J]. *Gait Posture*, 2014(03):341.
- [12] Fryzowicz, A., L.B. Dworak, P. Koczewski, Prophylaxis of medial compartment gonarthrosis in varus knee – current state of knowledge[J]. *Arch Med Sci*, 2018(02):454–459.
- [13] Ohi, H., et al. Varus thrust visualized during gait was associated with inverted foot in patients with knee osteoarthritis: An exploratory study[J]. *Gait Posture*, 2018(61):269–275.
- [14] Hsu, W.C., et al. Immediate and long-term efficacy of laterally-wedged insoles on persons with bilateral medial knee osteoarthritis during walking[J]. *Biomed Eng Online*, 2015(14):43.
- [15] Hinman, R.S. et al. Lateral wedges in knee osteoarthritis: what are their immediate clinical and biomechanical effects and can these predict a three-month clinical outcome? [J]*Arthritis Rheum*, 2008(03): 408–415.
- [16] Hinman, R.S., et al. Effect of length on laterally-wedged insoles in knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008(01):144–147.
- [17] Felson, D.T., Y. Zhang. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention[J]. *Arthritis Rheum*, 1998(08):1343–1355.
- [18] Dessery, Y., et al. Effects of foot orthoses with medial arch support and lateral wedge on knee adduction moment in patients with medial knee osteoarthritis[J]. *Prosthet Orthot Int*, 2017(04):356–363.
- [19] Reimann, H., et al. Complementary mechanisms for upright balance during walking[J]. *PLoS One*, 2017(02): e0172215.
- [20] Wager, J.C., J.H. Challis. Elastic energy within the human plantar aponeurosis contributes to arch shortening during the push-off phase of running[J]. *J Biomech*, 2016(05):704–709.
- [21] Salvioli, S., M. Guidi, et al. The effectiveness of conservative, non-pharmacological treatment, of plantar heel pain: A systematic review with meta-analysis[J]. *Foot (Edinb)*, 2017(33):57–67.
- [22] Tarrade, T., et al. Are custom-made foot orthoses of any interest on the treatment of foot pain for prolonged standing workers?[J] *Appl Ergon*, 2019(80):130–135.
- [23] Neville, C., A.S. Flemister, et al. Effects of the AirLift PTTD brace on foot kinematics in subjects with stage II posterior tibial tendon dysfunction[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2009(03): 201–209.
- [24] Donatelli, R.A., et al. Biomechanical foot orthotics: a retrospective study[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1988(06): 205–212.
- [25] Johanson, M.A., et al. Effects of three different posting methods on controlling abnormal subtalar pronation[J]. *Phys Ther*, 1994(02):149–158; discussion 158–161.
- [26] Desmyttere, G., et al. Effect of foot orthosis design on lower limb joint kinematics and kinetics during walking in flexible pes planovalgus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2018(59): 117–129.
- [27] Lazzarini, P.A., et al. Direct inpatient burden caused by foot-related conditions: a multisite point-prevalence study[J]. *BMJ Open*, 2016(06): e010811.
- [28] Macgilchrist, C., et al. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2010(02):162–168.
- [29] Paul, L., et al. The effect of a cognitive or motor task on gait parameters of diabetic patients, with and without neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2009(03):234–239.
- [30] Paton, J., et al. Effectiveness of insoles used for the prevention of ulceration in the neuropathic diabetic foot: a systematic review[J]. *J Diabetes Complications*, 2011(01):52–62.
- [31] Delahunt, E., K. Monaghan, et al. Altered neuromuscular control and ankle joint kinematics during walking in subjects with functional instability of the ankle joint[J]. *Am J Sports Med*, 2006(12):1970–6.
- [32] Nouman. M. The insole materials influence the plantar pressure distributions in diabetic foot with neuropathy during different walking activities[J]. *Gait Posture*, 2019(74):154–161.

# Case Analysis of Tibial Fatigue Fracture in Military Soldiers

Guoqiang Ma<sup>1</sup> Jiaru Feng<sup>2</sup> Jinmao Gao<sup>1</sup> Shuikuan Zhang<sup>1</sup>

1. Health Team of Weifang Branch, Armed Police Force, Pingdu, Shandong, 261011, China

2. Weifang Maternal and Child Health Hospital, Weifang, Shandong, 261000, China

## Abstract

**Objective:** To analyze the cause of tibia fatigue fracture in a garrison unit and provide feasible prevention plans. **Methods:** This study was mainly carried out around 60 soldiers with related diseases in a resident army. Through the analysis of the symptoms of the sick soldiers, and on-site visits to understand the training methods and characteristics of the resident soldiers to find out the cause of the fatigue fractures of the soldiers' tibia. **Results:** The age of the soldiers who suffered tibia fatigue fractures in this study was between 18 and 23 years old. Among them, 53 wounded soldiers were caused by fractures during the recruit training, and the remaining 7 wounded soldiers were caused by field training. After X-ray irradiation of the wounded soldier's affected area, it was found that all of them had tibia fatigue fractures of varying degrees. After 60 wounded fighters were treated with conventional external application and physical therapy, all fighters recovered to health and engaged in normal training and work. **Conclusion:** Through this study, it can be found that tibial fatigue fracture is a common orthopedic disease among officers and soldiers of the army, the main period of illness is the period when recruits enter the camp to carry out intensive training, the main reason is the physical fitness and high-intensity training of the soldiers. Therefore, the use of scientific and reasonable training methods to strengthen the protection of the tibia of the recruits during the training period can effectively reduce the incidence of tibia fractures caused by excessive fatigue.

## Keywords

military soldier; tibia fracture; case analysis; preventive measures

# 对部队战士胫骨疲劳性骨折的案例分析

马国强<sup>1</sup> 丰珈如<sup>2</sup> 高金卯<sup>1</sup> 张水宽<sup>1</sup>

1. 武警潍坊支队卫生队, 中国·山东·平度 261011

2. 潍坊市妇幼保健院, 中国·山东·潍坊 261000

## 摘要

**目的:** 对某驻地部队展示发生胫骨疲劳性骨折的原因进行分析, 并提供可行的预防方案。**方法:** 本研究主要围绕某驻地部队60名相关疾病战士开展, 通过分析患病战士的症状, 并实地走访了解该驻地训练方式和特点查明导致战士胫骨疲劳性骨折的原因。**结果:** 本次研究中出现胫骨疲劳性骨折的战士年龄在18岁~23岁之间, 其中的53名受伤战士都是由于新兵集训期间发生骨折, 剩下的7名受伤战士是野外拉练所致。通过对受伤战士患处进行X光线照射后发现均为不同程度的胫骨疲劳性骨折。通过对60名受伤战士采用常规的外敷和理疗等治疗手段后所有战士均恢复健康, 并投入到正常的训练和工作中。**结论:** 通过本次研究可以发现, 胫骨疲劳性骨折是部队广大官兵中较为常见的一种骨科疾病, 主要发病时段是新兵入营开展集训期间, 主要原因与部队战士自身的身体素质和高强度的训练有关。因此, 采用科学、合理的训练方法, 加强对新兵集训期间官兵胫骨保护能有效地降低胫骨由于过度疲劳而造成的骨折发生率。

## 关键词

部队战士; 胫骨骨折; 案例分析; 预防措施

## 1 引言

一般来说, 胫骨骨折往往高发于部队战士等体能消耗较大且持续性的工作当中, 并且发病人群以新兵为主, 发病时

段以新兵集训期间为主。因此, 为了降低胫骨骨折的发生率, 保障广大部队官兵的健康以及训练的正常开展, 论文分析了胫骨疲劳性骨折的发病原因, 并提出针对性的预防措施<sup>[1]</sup>。

## 2 资料与方法

### 2.1 一般资料

本次对于该课题的研究主要是围绕某驻地部队胫骨骨折战士开展的, 并且此次研究是在我院医学伦理委员会及相关

**【作者简介】**马国强(1976-), 中国山东平度人, 本科学历, 现任职于武警潍坊支队卫生队, 中级职称, 武警潍坊支队卫生队队长, 从事武警部队官兵卫生防疫与防护、训练伤预防与治疗研究。

驻地部队批准下进行的,所有部队及官兵相关信息均作严格的保密处理。自2018年3月起,我院骨科陆续收治了一批胫骨骨折的受伤战士,截止至2019年2月,我院共收治相关骨病战士73例,通过纳排标准排除了13名不符合此次研究要求的受伤战士。其中对受伤战士的纳入标准主要包括以下几点:

- ①受伤战士均为初次胫骨骨折,无既往骨折史。
- ②受伤战士本人同意接受此次临床医学观察。
- ③受伤战士无药物过敏史<sup>[2]</sup>。

通过纳排标准筛选出60名符合要求的战士,将其作为此次医学研究的研究对象,研究对象的信息见表1。

表1 受伤战士资料分析表

项目	年龄段	骨折程度		骨折情况	
		患处肿胀但可以行动	行动能力受限	单侧骨折	双侧骨折
	19.62±2.74	13	47	49	11

### 2.1.1 受伤部位

60名受伤战士中有49人为单侧骨折,11人为双侧骨折,单侧骨折中有27人为左腿胫骨骨折,另外22人为右腿胫骨骨折。并且其中有31人为胫骨中段骨折,其余的18人为胫骨中段偏下1/3处。

### 2.1.2 临床症状

将所有受伤战士的骨折情况按照病情严重程度分为一般和严重,一般是战士骨折之后患处出现肿胀和明显疼痛,但是能勉强行走,另外可见色素沉着;严重情况是战士骨折之后疼痛剧烈,难以正常行走。

### 2.1.3 诊断依据

所有的受伤战士在入院后均进行常规查体,通过叩击患处能感受到明显的疼痛,此外患处出现不同程度的肿胀和色素沉着。通过X光线扫描患处后可见成像中明显能骨膜呈现出明显的增生症状,并且普遍形成丘状骨痂。

## 3 治疗方法

对本次研究中受伤的战士治疗主要以休息为主,治疗为辅的方式开展,在休息期间避免患侧剧烈的运动,可以适当地进行一些必要的恢复训练,避免出现肌肉萎缩的情况。其中,针对疼痛感较强的战士可以采用服用布洛芬的方式止痛,另外在其患处涂抹正骨水<sup>[3]</sup>。除此之外,根据受伤战士的具

体情况可以对其进行适当的理疗加快患处的恢复。

## 4 结果

通过针对性的治疗和护理后,所有受伤战士的病情均得到有效地改善,其中有48名战士恢复情况良好,在得到主治医生的同意后遂回到部队开展正常训练。另外12名战士病情同样得到好转,但还需要进一步观察。

## 5 讨论

胫骨疲劳性骨折是现阶段部队高发疾病之一,发病原因与多方面的因素有关。战士在训练过程中,胫骨受到长时间的压迫或者外力冲撞和打击等原因极易造成骨折,具体的致伤机制主要包括以下几点。

### 5.1 致伤机制

由于训练造成的部队士兵胫骨骨折现象相当较为普遍,并且发病原因较为复杂,既与战士自身因素有关,也与不正当的训练方法等有关系。具体的原因主要包括以下几点内容。

#### 5.1.1 训练方法不当

由于不同的战士个人的身体构造存在些微的差异,因此同样的训练方法可能不适用于所有战士。通过对部队受伤战士的问访以及了解该驻地新兵训练方式等可以了解到,部分基层的干部在带领新兵训练的过程中未考虑到少部分耐力较差的战士的感受,训练强度相对较大,训练方式不合理,另外还存在考核之前突击训练的情况,这也是造成战士胫骨骨折的主要原因之一<sup>[4]</sup>。

#### 5.1.2 部分新兵不适应部队生活节奏

一方面,部分的新兵在刚入伍时由于未经历过高强度的训练以及紧凑的训练节奏,致使其无法快速适应部队生活。另一方面,在生理和心理方面无法跟上不对节奏,容易滋生不良的情绪。除此之外,由于各种原因,某些新入伍的战士还会出现带伤训练的情况,在一定程度上造成了骨折情况的发生。

#### 5.1.3 训练场地凹凸不平

凹凸不平的训练场地是造成战士胫骨骨折的主要外在原因之一,在训练过程中,处于较低平面一侧的胫骨和腓骨会受到较大的压力,因此不仅仅可能对胫骨造成损伤,腓骨也可能造成损伤<sup>[5]</sup>。另外,本次研究中7名野外拉练导致胫骨骨折战士的受伤也是同样的原因。

## 5.2 预防

根据部队战士胫骨骨折的致伤机制进行分析, 主要通过三方面对其进行预防: 一是要制定科学合理的训练方案, 基层干部需要根据战士的客观发展规律以及发展需求合理规划训练目标, 避免出现突击训练的情况; 二是需要在部队中对战士进行相关疾病的科普, 同时可以通过与部分战士谈心的方式降低战士的不良情绪滋生; 三是需要定期对训练场地进行修护, 保障训练场地的平整, 避免外力因素造成战士受伤。

## 6 结论

随着现阶段中国部队对广大官兵的综合素质要求越来越高, 身体素质方面的要求自然也在一定程度上得到提高。为了培养高素质的部队官兵, 各驻地部队往往会对入伍的新兵开展高强度的体能训练, 而由于部分训练强度较大, 再加上不同新兵身体耐受能力和身体素质存在差异, 短期内突然加大训练强度往往会造成新兵胫骨疲劳性骨折等疾病。本次研

究通过对某驻地部队受伤战士展开临川医学观察后发现战士胫骨骨折的发病原因由多方面造成: 一是与战士自身因素有关, 二是与训练方式和场地因素有密切关联。从这三方面因素入手, 进行针对性的预防措施, 从而降低战士胫骨骨折的发生率。

## 参考文献

- [1] 高金卯, 孙百胜. 武警某部不同年龄阶段官兵应力性骨折特点分析 [J]. 中华灾害救援医学, 2020(11):615-617.
- [2] 丁冉, 郭万首, 王卫国, 等. 膝关节骨关节炎合并胫骨应力性骨折 1 例报道 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018(07):543-545.
- [3] 雷舟杰, 栾海, 李振. 易漏误诊耻骨下支应力性骨折 2 例 [J]. 影像研究与医学应用, 2018(13):115-116.
- [4] 宋基伟, 李庆忠, 徐连营, 等. 胫骨内侧应力综合征研究进展 [J]. 人民军医, 2018(05):457-462.
- [5] 张秋怡, 徐凯, 陈凯, 等. 士兵胫骨应力性骨折的影像评分与临床表现相关分析 [J]. CT 理论与应用研究, 2017(06):783-790.

# Review of the Changes of Gastrointestinal Motor Function in Children after Pediatric Choledochal Anastomosis with Short Individualized Roux Hepatic Branch Jejunum in Young Rabbits

Bin Li Shengli Li\*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Pediatric choledochal anastomosis is an important method for the treatment of congenital biliary malformation. Many studies have found that the extrahepatic biliary structure of young rabbits is similar to that of children, which is very helpful to observe the effect of different surgical models on gastrointestinal motor function. The growth and development of gastrointestinal motility reconstructed after short individualized Roux jejunal liver branch is the material basis of digestion and absorption of nutrients in children and is key to the growth and development of children. Therefore, it is of great theoretical value and clinical practical significance to explore the changes of gastrointestinal motor function after cholangiopathy in children with short individualized Roux of hepatic branch jejunum.

## Keywords

pediatric choledochal anastomosis; gastrointestinal motor function; short individualized Roux of hepatic branch jejunum

# 以幼兔短的个体化 Roux 肝支空肠探索小儿胆肠吻合术后胃肠运动功能变化的综述

李彬 李胜利\*

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

## 摘要

小儿胆肠吻合术是一种治疗先天性胆道畸形的重要方法。很多研究发现幼兔的肝外胆道构造基本与小儿类相似, 十分利于观察不同手术模型对胃肠运动功能的影响。短的个体化的 Roux 空肠肝支术后重建的胃肠运动生长发育是以小儿营养物质消化吸收的物质基础, 对小儿的生长发育极为关键。因此, 以幼兔短的个体化 Roux 肝支空肠探索小儿胆肠吻合术后胃肠运动功能变化具有重要的理论价值和临床实用意义。

## 关键词

小儿胆肠吻合术; 胃肠运动功能; 短的个体化的 Roux 空肠肝支

## 1 引言

目前, 关于小儿胆肠吻合术(BEC)临床研究单个中心多, 多个中心联合少; 国际间协作研究少; 回顾性分析研究多前瞻性研究少; 尚缺乏 BEC 术后消胃肠道代偿变化和生长发育的临床和基础研究。BEC 病例稀少, 先天胆道畸形极低的发病率决定了 BEC 病例稀少、分散, 不利于大规模临床研究。其次长期随访丢失率高, 不易随访。患儿术后 5 年、10 年和 20 年生存率分别仅为 63%、54% 和 44%<sup>[1]</sup>。BEC 术式多样, 每一术式缺少规范和大样本临床对比研究, 加剧了 BEC 临床

研究的困难性。因此, 为小儿胆肠吻合的临床和基础研究寻找科学理想的临床动物模型是目前研究亟需解决的迫切问题。

## 2 小儿胆肠吻合术

人类出生时小肠形态和功能比其他哺乳动物相对更完善, 啮齿类动物模型更适合观察小儿消化道生长发育过程。兔子为乳纲啮齿目, 正常寿命为 5~10 年, 而人正常寿命为 60~80 岁, 因而可做儿科消化道疾病的比较动物实验研究。很多研究发现, 兔的肝外胆道构造基本与人类相似, 兔子胆总管和胆囊易于辨认, 有研究发现兔子可做手术实验研究且

存活率较高。1月龄大约600g的幼兔断奶可饲养抵抗力尚可,1~4月龄仔兔生长发育特别快,4月龄后基本生长发育成熟。兔子生长发育期较短,十分有利于观察不同手术动物模型对生长发育的影响<sup>[1]</sup>。兔子廉价,易于取得利于大规模动物模型制备和实验研究。因此,我们认为1月龄幼兔是小儿胆肠吻合术实验研究模型的较理想动物<sup>[1]</sup>。

其中,通过实验可知,SRJG和LRJG无统计学意义的差异;BST和SWFT发现各手术组无明显差异,但与CG比较明显延长;SRJG和LRJGSE和ME恢复相当。SR:SRJG93.34%,LRJG66.67%;死亡原因:Roux支空肠和呼吸道并发症。术后1个月和3个月开腹观察:14例SRJG幼兔肠粘连2例,SRJG无Roux-en-y空肠支扭转,10例LRJG幼兔肠粘连8例,6例LRJG Roux-en-y空肠扭转;平均Roux-en-y支空肠增长 $2.2 \pm 0.25\text{cm/M}$ ;15例CG幼兔无腹腔粘连,标记空肠平均增长 $2.3 \pm 0.33\text{cm/M}$ 。1个月开腹探查:平均管径 $0.63 \pm 0.07\text{cm}$ 较正常 $0.8 \pm 0.05\text{cm}$ 减小,但无统计学意义。3个月开腹探查:Roux-en-y支空肠平均管径 $0.65 \pm 0.08\text{cm}$ 较正常 $0.8 \pm 0.05\text{cm}$ 明显缩小。实验各组术前平均头围、身长和体重统计无明显差异。LRJG术后2周各手术组与对照组相比统计学对比生长、发育明显停滞且具有明显统计学意义,但实验组之间相比较生长、发育无明显差异。术后1个月和3个月:LRJG幼兔的生长发育落后于SRJG和CG,但后两组无明显统计学差异。术后3个月上消化道稀钡剂造影及造影后开腹:LRJG和SRJG幼兔均无返流。

最初Roux-en-y胆肠吻合术中Roux值为25~30cm。欧洲BA联盟认为Roux支40~45cm为公认标准。Ya.mataka采用脐部和肝门距离加减2cm的方法确定近乎天然的Roux支空肠。研究者认为由于随婴幼儿生长发育Roux支空肠生长发育,因而个性化的Roux空肠选择更利于小儿术后恢复和避免并发症。采用脐部和肝门距离作为短的个体化Roux空肠<sup>[4]</sup>长度选择标准,可产生Roux支空肠同等的临床效果。

### 3 BEC 术后胃肠运动功能

BEC术后胃肠道生长发育和功能紊乱影响了小儿的营养物质吸收进而危及其生长发育,所以术后胃肠运动功能和生长发育是评价术式优劣的金标准,是小儿胆肠吻合术后临床和基础研究的主题内容。我们假设术后胃肠功能恢复和维持一方面依靠重建胃肠强大代偿功能;另一方面胃肠道生长发

育可以形成新的生理平衡。但这一假设,需要对BEC术后胃肠道功能和生长发育细胞分子生物学机制进行实验研究来证实。

目前,认为胃肠运动由神经源性和肌源性因素共同调控。1893年caial研究兔小肠神经丛时发现了称为cajal细胞(interstitial cellsof Cajal, ICC)的神经间质细胞。ICC具有神经与平滑肌细胞的双重特性因而是目前胃肠运动研究细胞机制的核心内容,目前认为ICC广泛分布于从食管只肛门括约肌的全部消化道。ICC分为肌肉细胞间神经丛周围的ICC(ICC myenteric plexus, ICC-MP),存在于除食管外全部消化道;肌细胞内的ICC(ICC intra.muscula.r, ICC-IM)呈现复杂交织的细胞网络,是胃肠道运动的起搏细胞,存在于胃、小肠和结肠。粘膜下的ICC(ICC-submuscular plexus ICC-SMP)位于肌层下神经丛周围,存在于胃和结肠。深部肌肉丛ICC(ICC deep muscularplexus ICC-DMP)位于环形肌肉细胞内侧,存在于小肠壁内。ICC用于先天性胃肠道畸形的研究,从食道到直肠病理变化和疾病病因无一例外表现ICC缺失或减少为胃肠运动导致胃肠道内容物转运受阻而引起症状。因此,ICC细胞数目和种类的变化是胃肠因而研究术前和术后胃肠道肌电图,血清胃泌素、胃动素和各段消化道肌层Cajal细胞和神经元细胞、c-kit蛋白及基因IRNA表达情况及其特异性膜蛋白c-kit的表达,探讨胆肠吻合术后胃肠运动变化和要生长发育的分子机制具有重要的理论价值和临床实用意义。

### 4 个体化的 Roux 空肠肝支

幼兔胆囊空肠吻合手术理想的麻醉是1.5%戊巴比妥耳缘静脉注射,端-侧吻合缝合方式虽然手术时间稍长但术后并发症少、生存率高,Roux支空肠废用性萎缩可有效抗返流,因而是最适合的幼兔胆囊空肠Roux-en-y吻合术空肠端侧吻合的缝合方式,幼兔胆囊空肠Roux-en-y吻合术Roux支空肠的实验研究表明:短Roux肝支更适合幼兔术后恢复和生长发育,小儿胆肠吻合术中短的个体化Roux空肠更适合小儿胆肠吻合术的胆道重建。小儿胆肠吻合术术后的胃肠功能恢复是由于机体消化微环境改变后由优胜劣汰生物法则决定的胃肠道结构或功能的改变,以求更好应对该手术破坏导致的环境改变,获得最优胃肠功能进而利于生物个体生存、生长和发育。目前,关于BEC术后胃肠功能恢复和术后生长

发育尚未见研究, 论文从胃肠道运动功能两方面进行研究。

胃肠道运动变化我们选择研究 BEC 引起胃镜下动态观察运动和吻合口返流、胶囊内镜分别测定胃和小肠运转时间, 处死前测定活性炭测定小肠转活速率和胃肠肌电图的改变; 相关分子机制我们选胃肠道激素, ctit 蛋白和 anoctanin-1 标记研究 ICC 形态、分布、数量改变、ctit/SCF 跨膜信号传导引起 ICC 改变的机制。胃肠生长发育研究我们将研究 BEC 术后胃肠道管壁直径、厚度和粘膜厚度等解剖结构改变和内壁粘膜细胞绒毛细胞陷凹等超微结构改变。应用体重、头围和体长的变化反映生长发育变化。实验动物分别于术后 1 天、3 天、7 天、14 天、1 月、3 月和 6 月不同时间点观察研究后处死, 研究不同 Roux 肝支 BEC 术后 1 天、早期、中期、晚期和成年时胃肠结构功能变化和相关分子机制及其与动物幼年至成年的整个生长发育的相关性。

## 5 结论

综上所述, 以幼兔短的个体化 Roux 肝支空肠探索小儿

胆肠吻合术后胃肠运动功能变化具有重要的理论价值和临床实用意义。

## 参考文献

- [1] Goldman M, Pranikof T. Biliary disease in children[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011(02):193-201.
- [2] Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2009(04):443-450.
- [3] Drozdowski L, A Clandinin T, Thomson A B. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology[J]. *World J Gastroenterol*, 2010(07):787-799.
- [4] Diao M, Li L, Zhang J Z, et al. A shorter loop in Roux-Y hepatojejunostomy reconstruction for choledochal cysts is equally effective: preliminary results of a prospective randomized study[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2010(04):845-847.



# Advances in the Application of T-scan III Systems to Occlusal Analysis

Fengting Xie<sup>1</sup> Rigetu Zhao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China

2. Department of Stomatology, Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China

## Abstract

In the field of stomatology, the most common use of occlusal materials such as occlusal paper, silicone rubber, wax pieces, and the method of occlusal evaluation through occlusal pronunciation and occlusal state is difficult to preserve for a long time, and it is difficult to numerically analyze the occlusal state. Besides the traditional measurement method, T-Scan digital occlusal analysis system is the latest tool for measuring occlusal force, it introduces time parameters and can quantitatively and objectively analyze occlusal contact. At present, the system is widely used in normal occlusal, implant, repair, dental pulp, periodontal, orthodontic and other professional fields. The paper reviews the characteristics and clinical application progress of T-scan III system.

## Keywords

T-Scan system; bite force; clinical application

# 关于 T-scan III 系统应用于咬合分析的研究进展

谢奉廷<sup>1</sup> 昭日格图<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 包头 014030

2. 内蒙古医科大学第四附属医院口腔科, 中国·内蒙古 包头 014030

## 摘要

在口腔医学领域里, 检查咬合最常使用的就是咬合纸、硅橡胶、蜡片等各种咬合印记材料以及通过咬合发音和咬合状态进行咬合评价的办法, 很难长期保存, 也很难将咬合状态数值化, 客观地分析咬合状态更是不可能的。除了传统的测量方法, T-Scan 数字化咬合分析系统是最新的用于测量咬合力的工具, 它引入了时间参数, 可以定量的客观分析咬合接触情况。目前, 该系统在正常牙合、种植、修复、牙体牙髓、牙周、正畸等专业领域都有广泛应用。论文针对 T-scan III 系统的特点及临床应用进展进行综述。

## 关键词

T-Scan 系统; 咬合力; 临床应用

## 1 引言

一直以来, 牙合学都是大多数口腔医师们难以攀登的高峰。1987年 Maness<sup>[1]</sup> 等发明了第一代 T-Scan 咬合分析记录仪, 该系统首次引入了时间概念。经过多年对硬件和软件系统的升级迭代, 2006年更新到第三代 T-Scan 咬合分析系统。T-Scan III 系统需要将传感器与电脑连接, 让患者咬合传感膜片以获取咬合数据, 还可以自动生成影像资料, 医生可以更

形象、直观地观察咬合的过程。该系统能精确地记录任意咬合点的分布以及早接触点, 能很好的指导医生精准调牙合。

## 2 T-Scan III 系统的特点

T-scan III 系统能同步显示力与其相对应的时间, 可用于下颌运动的分析, 并且能精确对比记录任意咬合接触处的咬合力大小。对于 T-scan III 系统的敏感度、准确性和可重复性也得到了充分的证明。

### 2.1 敏感度

T-Scan III 系统的敏感度是由传感膜片所决定的。Yamamura<sup>[2]</sup> 等发现牙合力值为 0.98~20.58N 时传感器膜片最

【作者简介】谢奉廷 (1993-), 女, 内蒙古医科大学研究生学院 2018 级口腔医学在读硕士研究生, 从事口腔修复研究。

【通讯作者】昭日格图, 内蒙古医科大学第四附属医院口腔科主任医师, 硕士研究生导师。

灵敏,于是建议使用该系统测量较小的咬合力。Hirano<sup>[3]</sup>等通过体外研究测得的咬合力数值大小与敏感度有关,在一定的压力范围内测量比较敏感,而过大或者过小的咬合力很难精确测得。因此,T-Scan III系统获得的数据不是绝对值,而是一个相对值,如果需要也可以通过一定的方法矫正为绝对值。除此以外,该系统与其他传统的方法相比,其敏感度不受唾液的影响,对于咬合检查只能在口内进行的口腔医生们来说,这极大地提高了精准性。

## 2.2 精确性

T-Scan III系统的精确性是该系统最为关键的性能,因此一直以来都备受瞩目。Hirano通过体外研究证实,对于咬合力的测量是有比较高的精确度,尤其是中等高水平 and 默认水平范围内的力。他们还发现对于重复加载的力记录是相对稳定的。实验发现在重复加载后没有发现显著差异。相反,连续负载逐渐增加了力的记录,在第4次负载时达到了真实数值的120%。T-Scan III系统不仅可以客观的对比全口总咬合力大小,还能比较任意时间任意咬合接触点的咬合力数值。Garrido<sup>[4]</sup>等用时间统计法分析了咬合接触,结果表明90.3%的病例可以识别被测对象,他们通过实验证实了T-Scan III扫描系统的可靠性,认为这是一种准确的记录咬合接触的方法。

## 2.3 可重复性

T-scan系统发布后引发了学术界的质疑,随后,Tekscan公司发布了新一代T-scan咬合分析仪并且改进了传感膜片——高清晰度传感器。Kerstein<sup>[5]</sup>等验证了高清晰度(HD)传感器具有较小的标准差数据传播,比起之前的传感器具有更一致的咬合力再现能力。Koos<sup>[6]</sup>等研究了42位对象(23位男性和19位女性,年龄20-30,中位年龄26岁)。为每位受试者准备了两张膜片,记录了总共30个咀嚼周期。统计分析更换膜片和重复测量都不会对测量值产生任何统计学上的显著影响。结果表明T-scan III系统的传感膜片具有较好的可重复性。Lee W<sup>[7]</sup>将T-Scan的传感膜片放于钛制的上颌和下颌模型之间,这些模型是平衡牙合状态并安装在半可调牙合架上。用万能试验机将压力施加到咬合架的上臂,逐渐增加到50 N,然后自动释放。通用测试机和被测设备的时间和力测量值通过运行软件程序进行记录。由两名人员分别进行3次测试,并连续几天重复进行。实验证实T-scan系统有较

可靠的可重复性。

## 3 T-Scan III系统的临床应用

### 3.1 正常咬合方面的应用

Filtchev<sup>[8]</sup>等使用T-Scan III系统研究了正中咬合centric occlusion(CO)时咬合接触的数量和分布。记录了42例牙列完整的安氏I类青年志愿者的咬合状况,并且扫描了蜡模型和硅橡胶模型在正中咬合的咬合接触情况。结果显示CO时的最大牙合力分布:全口有32颗牙齿时分布于第三磨牙上;全口有28颗牙齿时分布于第二磨牙上;同蜡片和硅橡胶的咬合记录一致。此实验说明了用T-Scan III系统可以方便、快捷地精准掌握正常牙列磨牙咬合接触情况。关于侧方牙合平衡的研究,王琰玲<sup>[9]</sup>等用T-Scan III系统研究了个别正常牙合从牙尖交错位侧方运动至尖牙尖对尖过程中的咬合接触,而且比较了不同侧方咬合者在咬合运动至尖对尖颌位时的相力。

### 3.2 种植修复方面的应用

Hämmerle<sup>[10]</sup>有研究表明,牙列中同时存在天然牙和种植义齿时,与天然牙相比,种植义齿的触觉感知阈值高出8倍以上。由于种植体周围没有牙周膜结构,也就没有感受器反馈的自我保护,咬合敏感性明显降低,这也就意味着种植义齿承担较大的咬合力时没有缓冲,最终可能导致种植修复失败。因此,对于种植修复体的牙合力分布设计,要使牙合力沿种植体长轴传导,尽量使其较少的承受侧向力和应力集中,降低种植修复的失败率。

### 3.3 口腔修复方面的应用

口腔修复的关键在于建立平衡牙合关系,在全口义齿修复方面,咬合不平衡往往会导致固位不良、咬合疼痛、咀嚼效率低下等,T-Scan III咬合分析系统可以为咬合分析提供可靠的依据。在可摘全口义齿修复方面,Olivieri<sup>[11]</sup>等用T-Scan III系统对全口义齿进行调牙合后发现,全口义齿的稳定性明显增强。Sierpinska<sup>[12]</sup>等用T-Scan III系统测量了25个全口义齿志愿者的咬合参数,数据显示,咀嚼时间延长可缩短咬合时间,而咀嚼平台面积与咀嚼次数无关。在固定义齿修复方面,Kalachev<sup>[13]</sup>控制22例患者的静止和功能性咬合关系,使用T-Scan III系统对22名患者的接触咬合对照记录及临床随访,追踪记录了6年,结果显示,患者双侧咬合数值相似,并且对修复体没有感到任何不适。本实验说明了T-Scan III

系统具有实现咀嚼功能平衡的潜力。

### 3.4 颞下颌关节病治疗方面的应用研究

Ciavarella<sup>[14]</sup>等选择了9名TMD患者和9名健康对照组,对他们分别进行T-Scan III咬合测试,并且在息止颌位和最大咬合位用肌电仪肌电信号测试。结果表明:健康对照组咬合力中心差异不超过5%,TMD组咬合力中心差异大于5%;表面肌电显示:TMD组的最大咀嚼肌肌电活动始终低于健康对照组。张渊<sup>[15]</sup>等用T-Scan III系统分析记录TMD患者在调牙合前和调牙合后的咬合数据,再结合患者的主观疼痛感进行综合评价。实验显示:调牙合治疗后的咬合接触点明显增加,且两侧趋于平衡接触,并且患者疼痛感明显降低。上述研究表明,T-Scan III系统可以实现精准调牙合,建立自然牙列的稳定咬合关系,对TMD患者具有积极的治疗作用。

### 3.5 正畸治疗方面的应用

T-Scan III系统也可为正畸患者提供咬合检查,对比疗前与后的数据,观察治疗的效果。安徽薇<sup>[16]</sup>等使用T-Scan III对14例经正畸治疗获得正常牙列形态的青少年错牙合畸形患者与正常牙合健康人进行ICP的牙合接触特征比较。结果显示:相较于正常牙合健康人,青少年在正畸后前牙受力明显偏大。

### 3.6 牙体牙髓治疗方面的应用

朱雅男<sup>[17]</sup>等选择了15名早期牙隐裂患者,使用T-scan III系统记录他们调牙合前后在牙尖交错位及侧方咬合的全过程。探索T-scan III系统对于牙隐裂患者进行调牙合是否可行。通过分析相关数据,证明该系统可作为牙隐裂早期干预的手段之一。

### 3.7 牙周治疗方面的应用

贾洪诚<sup>[18]</sup>等选取26个慢性牙周炎患者,先进行常规龈上洁治术、龈下刮治术和根面平整术以及口腔卫生指导。然后用T-scan III系统分别测量记录治疗前6周和治疗后6周的咬合数据,对比其差异得出这样的结论,患者的咬合状态可以通过牙周治疗得到改善,T-scan III系统用于精确记录患者的咬合数据的变化。

### 3.8 其他方面的应用

解建立<sup>[19]</sup>等通过长期随访观察得出:楔状缺损充填治疗

配合调牙合治疗的疗效要远好于不调牙合。在诊断牙隐裂方面,钱蕴珠<sup>[20]</sup>等应用T-Scan III系统对20例牙隐裂的患者进行多方面的咬合检查,结果表明不均衡咬合与牙合干扰是牙隐裂的主要致病因子之一。

## 4 结论

咬合的检查和析贯穿在口腔医生的临床工作和科研工作中,除了使用各种传统的咬合印记材料,现今最先进也最精确的就是T-Scan数字化咬合分析仪,该系统将咬合力与时间两个维度很好的协同展现,可以量化牙合学的相关指标,让医生能客观地分析咬合情况。多篇文献报道该系统在口腔医学各个专业领域进行咬合分析都获得了很可靠的结果。

## 参考文献

- [1] Maness WL, Benjamin M, Podoloff R, Bobick A, Golden RF. Computerized occlusal analysis: a new technology[J]. Quintessence Int, 1987(04):287-292.
- [2] Yamamura M, Takahashi A, Aoki H, Takeuchi N, Endo Y, Tamaki K, Sano Y, Fujiwara S, Fujita T, Kusunoki S. A study on display and accuracy of occlusal contacts by means of T-Scan System[J]. Kanagawa Shigaku, 1990(02):236-241.
- [3] V-Hirano S, Okuma K, Hayakawa I. In vitro study on accuracy and repeatability of the T-Scan II system[J]. Kokubyo Gakkai Zasshi, 2002(03):194-201.
- [4] Garrido García VC, García Cartagena A, González Sequeros O. Evaluation of occlusal contacts in maximum intercuspation using the T-Scan system[J]. Oral Rehabil, 1997(12):899-903.
- [5] Kerstein RB, Lowe M, Harty M, Radke J. A force reproduction analysis of two recording sensors of a computerized occlusal analysis system[J]. Cranio, 2006(01):15-24.
- [6] Koos B, Godt A, Schille C, Göz G. Precision of an instrumentation-based method of analyzing occlusion and its resulting distribution of forces in the dental arch[J]. J Orofac Orthop. 2010(06):403-410.
- [7] Lee W, Kwon HB, Kim MJ, Lim YJ. Determination of the reliability and repeatability of a quantitative occlusal analyzer by using a piezoelectric film sensor: An in vitro study[J]. J Prosthet Dent, 2020(20):30577.
- [8] Filtechev AD, Kalachev YS. Phenomenon of domination of the strongest contacts in centric occlusion[J]. Quintessence Int,

- 2008(03):99-106.
- [9] 王琰玲,殷新民.不同侧方牙合型者尖对尖颌位时相对牙合力的比较研究[J].口腔医学,2009(09):476-478.
- [10] Hämmerle CH, Wagner D, Brägger U, Lussi A, Karayiannis A, Joss A, Lang NP. Threshold of tactile sensitivity perceived with dental endosseous implants and natural teeth[J]. Clin Oral Implants Res, 1995(02):83-90.
- [11] Olivieri F, Kang KH, Hirayama H, Maness WL. New method for analyzing complete denture occlusion using the center of force concept: a clinical report. J Prosthet Dent, 1998(05):519-523.
- [12] Sierpinska T, Golebiewska M, Lapuc M. The effect of mastication on occlusal parameters in healthy volunteers[J]. Adv Med Sci, 2008(02):316-320.
- [13] Kalachev IS. Evaluation of the T-scan system in achieving functional masticatory balance[J]. Folia Med (Plovdiv), 2005(01):53-57.
- [14] Ciavarella D, Mastrovincenzo M, Sabatucci A, Parziale V, Granatelli F, Violante F, Bossù M, Lo Muzio L, Chimenti C. Clinical and computerized evaluation in study of temporomandibular joint intracapsular disease[J]. Minerva Stomatol, 2010(03):89-101
- [15] 张渊,王美青.应用 T-ScanII 系统对 TMD 患者调牙合治疗的分析研究[J].实用口腔医学杂志,2003(03):238-240
- [16] 安薇薇,王邦康,白玉兴.青少年错牙合畸形正畸后舌尖交错位牙合接触特征初探[J].中华口腔医学杂志,2009(12):735-738.
- [17] 朱雅男,杨卫东,王文梅.T-Scan II 咬合分析数据作为早期牙隐裂调牙合干预指标的应用研究[J].口腔医学研究,2011(06):495-497+500.
- [18] 贾洪诚,王璇.应用 T-Scan III 型系统分析牙周基础治疗前后咬合变化的临床研究[J].实用口腔医学杂志,2015(04):484-487.
- [19] 解建立.牙合力对楔状缺损的发生及疗效的影响[D].济南:山东大学,2007.
- [20] 钱蕴珠,李建.磨牙隐裂患者(牙合)接触特征的研究[J].实用口腔医学杂志,2009(01):55-57.

# Research Progress on the Role and Mechanism of Tanshinone II A Sodium Sulfonate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jing Qian

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

## Abstract

Tanshinone IIA is a fat-soluble active ingredient extracted from the traditional Chinese medicine *Salvia Miltiorrhiza*, and it has high medicinal value, in the protection of cerebral ischemia, it not only has the effects of anti-inflammatory, anti-oxidation, and inhibition of cell apoptosis, but also significantly improves coronary blood circulation, it can be used clinically for the treatment of coronary heart disease, angina pectoris, and myocardial infarction. Studies have shown that it has a certain effect on the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, this paper reviews the effects and mechanisms of Tanshinone II A on COPD in recent years, and provides references for in-depth research.

## Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; Tanshinone IIA sodium sulfonate; mechanism of action; progress

# 丹参酮 II A 磺酸钠在慢性阻塞性肺疾病中的作用及其机制研究进展

钱晶

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

## 摘要

丹参酮 II A 是从中药丹参中提取的脂溶性有效成分, 且有较高的药用价值, 在脑缺血保护中既具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用, 还能明显改善冠状动脉血循环, 在临床上可用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的治疗。有研究表明它对慢性阻塞性肺疾病的治疗有一定疗效。因此, 论文综述了近年来丹参酮 II A 对慢阻肺的作用及机制, 为进行深入研究提供参考。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病; 丹参酮 IIA 磺酸钠; 作用机制; 进展

## 1 引言

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种以进行性发展、持续气流受限为特征的重大慢性疾病, 患病率高, 在中国 40 岁以上人群达到 8.2%。全球大约有 6 亿人患有 COPD, 截至 2020 年 COPD 将成为世界疾病经济负担的第五位, 在全球致死原因排第三位。COPD 病因和发病机制复杂, 与吸烟等环境因素和内在基因组遗传因素之间交互作用引起 RNA 和蛋白质的表达水平的改变进而引起免疫和代谢机制的平衡失调导致肺组织结构破坏

有关。目前, 认为主要与促炎 - 抗炎、氧化 - 抗氧化、蛋白酶 - 抗蛋白酶等机制失衡导致气道壁和肺泡间隔重构、肺组织结构破坏有关<sup>[1]</sup>。

## 2 丹参酮 IIA 磺酸钠的来源及药理学特征

丹参是一种重要的草药, 从丹参的干燥根和根茎中提取的物质在东南亚国家被临床用于治疗与心肺疾病相关的各种炎症已有数千年的历史<sup>[2]</sup>。丹参酮 IIA 磺酸钠是丹参酮 IIA 的水溶性衍生物, 丹参酮 IIA 是丹参的关键成分之一<sup>[3]</sup>。STS 或丹参酮 IIA 被证明具有多种药理活性, 如抗氧化、抗肿瘤和抗炎活性<sup>[4]</sup>。论文旨在讨论丹参酮 IIA 磺酸钠在慢性阻塞性肺疾病中的作用及其机制的研究进展。

【作者简介】钱晶 (1994-), 女, 内蒙古医科大学在读研究生, 从事慢性阻塞性肺疾病研究。

### 3 丹参酮 IIA 磺酸钠对 COPD 治疗作用机制研究

#### 3.1 抑制细胞凋亡

COPD 以不完全可逆性气流受限为特征, 其病理基础为气道壁和肺实质的慢性炎症及结构破坏, 最终导致管腔狭窄、肺气肿形成和进行性气流阻力增加, 这一过程称为气道重塑<sup>[5]</sup>。气道重塑是由于多因素、多环节共同作用, 并导致结构的改变的一个复杂的病理过程, 有相关研究显示, 气道重塑与上皮间质转化和慢性炎症引起的气道壁损伤修复等病理过程相关。李春凌<sup>[6]</sup>等研究发现丹参酮 II A 磺酸钠通过调节 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B mRNA 及蛋白质的表达水平, 抑制气道重塑因子 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平, 防止气道重塑。

#### 3.2 抑制炎症反应

##### 3.2.1 各类炎症细胞和介质参与了慢性阻塞性肺疾病的发生发展

白介素 -1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) 是一种重要的前炎症细胞因子, 白细胞介素 -1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 是 IL-1 唯一的内源性拮抗剂, 它可与 IL-1 $\beta$  竞争结合 IL-1 受体而有效地拮抗 IL-1 $\beta$  所引起的促炎作用, IL-1 $\beta$  / IL-1Ra 比例失衡参与了 COPD 发生发展<sup>[7]</sup>。刘霞等<sup>[8]</sup>研究提示丹参酮 II A 治疗 COPD 患者的抗炎效应不是通过抑制前炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  直接起作用的, 而是通过升高抗炎细胞因子 IL-1Ra 的含量间接从而改善 IL-1 $\beta$ /IL-1Ra 比例失衡间接发挥作用。

##### 3.2.2 NF- $\kappa$ B 的激活是 COPD 的发病机制中非常重要的环节

有实验报道, COPD 患者气道上皮 NF- $\kappa$ B 表达显著增高。另外有研究发现脂多糖进入肺脏后与 Toll 样受体 4(TLR-4) 结合<sup>[9]</sup>, 通过髓样分化因子 (MyD88) 依赖性和 MyD88 非依赖性两种信号转导途径激活 NF- $\kappa$ B 和干扰素调节因子 3, 进一步刺激单核细胞、内皮细胞及中性粒细胞合成释放一系列

炎症介质 (如 TNF-Ot、IL-1 等), 介导气道及肺组织的炎症反应<sup>[10]</sup>。俞凌<sup>[11]</sup>等研究表明丹参酮 II A 能减少 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应, 抑制炎症因子释放, 且该作用可能与其抑制炎症反应的中心通路 NF- $\kappa$ B 的激活相关。

#### 3.3 改善血液流变

现代医学研究<sup>[12]</sup>表明, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者一方面是由于气道感染, 主要为细菌感染和病毒感染, 另一方面因血液流变学异常, 使血液呈现高凝状态。丹参酮 II A 磺酸钠注射液通过纠正患者血液流变学异常, 改善微循环, 增加氧分压, 降低二氧化碳分压缓解症状, 降低 BODE 指数, 改善预后, 提高患者生存质量。

王静<sup>[13]</sup>等研究发现参附注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液通过纠正慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血液流变学异常 (见表 1), 改善微循环, 通过增加氧分压和降低二氧化碳分压缓解患者的症状, 降低 BODE 指数改善预后, 提高有效率, 从而有利于延缓病情的进展, 改善症状, 提高患者生活质量且无明显的不良反应发生。这提示在临床常规综合治疗的基础上联合应用参附注射液和丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期效果较好, 可作为治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的一种新方案推广应用。

#### 3.4 降低血液黏度

慢性阻塞性肺病的机制较为复杂, 大量资料表明, 机体凝血-纤溶系统的激活是一个重要因素。D-二聚体作为交联纤维蛋白的降解产物, 是继发性纤溶的特异分子标记物之一, 而大量研究检测 COPD 患者血浆中 D-二聚体水平不同程度高于健康人群 (见表 2)。黄等<sup>[14]</sup>研究表明丹参酮 II A 可降低 COPD 急性加重患者的 D-二聚体水平, 提示可有效降低血液黏度。血液黏滞度的下降使血流淤滞及血液高凝状态得以改善, 深静脉血栓和肺栓塞的危险性减少, 通气血流比值改善, 对最终改善 COPD 预后极有意义。因此, 在 COPD 抗感染、纠正缺氧、解痉、平喘等常规治疗的基础上联用丹参酮有良好的效果。

表 1 治疗前后 2 组血液流变学指标比较

组别		全血低切黏度 /mPa.s	全血高切黏度 /mPa.s	血浆比黏度	红细胞沉降率 /(mm/h)	血细胞比容 /%
治疗组	治疗前	11.64 ± 1.31	5.71 ± 0.56	2.42 ± 0.24	25.12 ± 3.23	48.94 ± 4.13
	治疗后	9.46 ± 0.87 <sup>#AA</sup>	4.26 ± 0.78 <sup>#A</sup>	1.64 ± 0.36 <sup>#A</sup>	13.33 ± 2.68 <sup>#AA</sup>	37.26 ± 3.82 <sup>#A</sup>
对照组	治疗前	12.54 ± 1.36	5.63 ± 0.48	2.48 ± 0.23	26.46 ± 2.74	46.77 ± 3.95
	治疗后	12.28 ± 1.15	5.22 ± 0.63	2.64 ± 0.27	20.28 ± 2.94 <sup>#</sup>	41.63 ± 2.96 <sup>#</sup>

注: 与本组治疗前比较, # P < 0.05, 与对照组治疗后比较 P < 0.05, AA P < 0.01。

表 2 不同肺疾病 D-二聚体水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-二聚体 (mg/L)	升高率 (例数)
正常对照组	38	0.22 ± 0.14	
气胸	22	0.15 ± 0.12	4.5% (1/22)
支气管哮喘	21	0.28 ± 0.24	19.0% (4/21)
支气管扩张	39	0.30 ± 0.27	17.9% (7/39)
慢性阻塞性肺疾病	208	0.54 ± 1.02	29.8% (62/208)
肺炎	187	0.59 ± 0.89 $\Delta$	35.3% (66/187)
肺结核	20	0.57 ± 0.46 $\Delta\Delta$	45.0% (9/20)
肺癌	69	0.56 ± 1.11	31.9% (22/69)

P < 0.05; P < 0.01

#### 4 结语

丹参酮 II A 磺酸钠有多种药理活性，其主要作用机制：减少肺内氧自由基的产生，并能有效清除自由基，发挥抗氧化作用，还能抑制白细胞在肺内的聚集，减少炎性介质的产生，减轻炎症反应，有效保护血管内皮细胞；抑制血小板的聚集、胶原纤维的产生和促纤维蛋白的降解，增强红细胞变形能力，降低血黏度，发挥抗栓、抗凝和降纤作用，有效改善肺循环。丹参酮 II A 磺酸钠能促进肺内皮细胞一氧化氮的合成，抑制内皮素释放，降低肺血管阻力和肺动脉压，改善肺心病患者的临床症状或体征。

#### 参考文献

[1] Fischer B M , Pavlisko E , Voynow J A . Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation[J]. International Journal of COPD, 2011(01):413-421.

[2] Zhang, K., et al., Tanshinone IIA inhibits lipopolysaccharide-induced MUC1 overexpression in alveolar epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol, 2014(01):59-65.

[3] Jiang, Q., et al., Sodium tanshinone IIA sulfonate inhibits hypoxia-induced enhancement of SOCE in pulmonary arterial smooth muscle cells via the PKG-PPAR-gamma signaling axis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016(01):136-149.

[4] Huang, L., et al., Tanshinone IIA attenuates cardiac dysfunction in endotoxin-induced septic mice via inhibition of NADPH oxidase 2-related signaling pathway[J]. International Immunopharmacology, 2015(01):444-449.

[5] 张伟,谷明明,孙璐璐,等. COPD 大鼠肺血管重构与气管重塑的实验研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2013(03):245-248.

[6] 李春陵,朱静雯,王里. 丹参酮 II A 磺酸钠对慢性阻塞性肺疾病气道重塑大鼠 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B 的影响研究 [J]. 贵州医药, 2016(05):466-468.

[7] 郑村,田景伦,刘霞,等. 吸烟对慢性阻塞性肺病患者血清 IL-1B 和 IL-1Ra 的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2008(06):346:348.

[8] 刘霞,田景伦,何书经,等. 丹参酮 II A 对慢性阻塞性肺病患者血清白介素 -1 $\beta$  和白介素 -1 受体拮抗剂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013(01):32-33.

[9] Yagi, O., K. Aoshiba and A. Nagai, Activation of Nuclear Factor- $\kappa$ B in Airway Epithelial Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration, 2006(05):610-616.

[10] Cronin JG, Turner ML, Goetze L, et al. Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium[J]. Biol Reprod, 2012(02):51.

[11] 俞凌,陈晔. 丹参酮 II A 对 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应的影响及相关机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018(01):4-8.

[12] Esmon C T . Crosstalk between inflammation and thrombosis.[J]. Maturitas, 2004(04):305-314.

[13] 王静,杨宝江,常银竹,等. 参附注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 [J]. 吉林中医药, 2015(07):696-699+700.

[14] 吴晓莲. 肺部疾病患者血浆 D-二聚体水平的变化及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2007(11):1168.

# Analysis of the Clinical Application Effect and Missed Diagnosis Rate of X-Ray and CT in the Diagnosis of Esophageal Cancer

Jianjun Deng

Qixian Branch of Dongcheng Street Health Center, Linqu County, Weifang City, Weifang, Shandong, 262609, China

## Abstract

**Objective:** To study the diagnostic value of X-ray and CT in patients with esophageal cancer. **Methods:** A retrospective study of 120 cases of esophageal cancer patients in our hospital from January 2019 to May 2020 were randomly divided into CT group (n = 60, CT examination) and X-ray group (n = 60, X-ray examination) according to the difference of examination methods. **Results:** The diagnostic rate of CT group (91.67%) was higher than that of X-ray group (68.33%). The misdiagnosis rate (1.67%) and missed diagnosis rate (6.67%) in CT group were lower than those in X-ray group (11.67%) and (20.00%). Compared with X-ray group, CT group had shorter examination time; Sensitivity (94.25%), specificity (96.26%), positive predictive value (93.18%) and negative predictive value (98.28%) in CT group were higher than those in X-ray group (84.17%), 94.24% (82.36%) and (82.34%),  $P < 0.05$ . **Conclusion:** CT examination in the diagnosis of esophageal cancer can improve the diagnosis rate and avoid missed diagnosis, which is worthy of reference.

## Keywords

X-ray; CT examination; esophageal cancer; diagnostic effect; missed diagnosis rate

# X 射线与 CT 检查在食管癌诊断中的临床应用效果及漏诊率分析

邓建军

潍坊市临朐县东城街道卫生院七贤分院, 中国·山东 潍坊 262609

## 摘要

**目的:** 研究食管癌患者行 X 射线、CT 检查的诊断价值。**方法:** 回顾性研究我院 2019 年 1 月—2020 年 5 月间收治的 120 例食管癌患者, 根据“检查方式差异性”随机分 CT 组 (n=60, CT 检查)、X 射线组 (n=60, X 射线检查), 两组的诊断结果比较。**结果:** CT 组确诊率 (91.67%) 较 X 射线组 (68.33%) 高, CT 组误诊率 (1.67%)、漏诊率 (6.67%) 较 X 射线组 (11.67%)、(20.00%) 低, 与 X 射线组比较, CT 组检查时间更短; CT 组灵敏度 (94.25%)、特异度 (96.26%)、阳性预测值 (93.18%) 及阴性预测值 (98.28%) 较 X 射线组 (84.17%)、(94.24%)、(82.36%)、(82.34%) 更高,  $P < 0.05$ 。**结论:** CT 检查诊断食管癌患者能提高确诊率、避免漏诊, 值得借鉴。

## 关键词

X 射线; CT 检查; 食管癌; 诊断效果; 漏诊率

## 1 引言

临床常见的恶性肿瘤是食管癌。流行病学显示, 此病患病率占食管肿瘤 90%, 死亡率位居胃癌第 2 位, 对人类生命及健康均会较大危害, 早期症状不明显, 因局部病灶对食管蠕动有刺激、引起异常痉挛, 或局部炎症、肿瘤浸润引起疼痛烧灼样或牵拉摩擦疼痛, 疾病进展到中晚期, 患者呈吞咽困难、呛咳等症状表现, 甚至引起肝、脑等脏器转移, 威胁身心健康。因此, 早期诊治有积极作用。华俊<sup>[1]</sup>证实, X 射

线是传统诊断方式, 仍易有误诊、漏诊等, 影响诊断效果, 鉴于此, 论文分析食管癌患者行对症检查的价值进行汇总。

## 2 资料和方法

### 2.1 基线资料

回顾性研究, 数据采集本院 2019 年 2 月—2020 年 4 月间收治的 120 例食管癌患者资料, 签字确认“知情同意书”, 经伦理委员会审批。

CT 组 (60 例): 34 例男性、26 例女性, 年龄 42~84 岁,



平均(62.57±5.65)岁;患病时间1~12个月,平均(5.42±1.26)个月;体重54~75kg,平均(64.43±5.28)kg。患病处:上段22例,中段21例,下段17例;文化程度:≤初中20例,高中24例,≥大专16例。

X射线组(60例):35例男性、25例女性,年龄43~85岁,平均(62.68±5.54)岁;患病时间2~13个月,平均(5.61±1.37)个月;体重55~76kg,平均(64.59±5.37)kg。患病处:上段23例,中段23例,下段14例;文化程度:≤初中21例,高中22例,≥大专17例。P>0.05,可比较。

【纳入标准】①经病理学确诊;②呈咽下痛、胸骨后不适;③进食粗糙、轻度哽噎等表现;④年龄范围40~85岁;⑤正常交流沟通;⑥临床资料完整。

【排除标准】①手术禁忌症;②器质性疾病、伴恶性肿瘤;③急慢性感染;④检查禁忌;⑤术后未能病理检查;⑥严重认知异常;⑦中途退出研究。

## 2.2 方法

X射线组: X射线检查,涉及仪器X射线机,检查前叮嘱禁水、禁食4h,避免对检查结果准确性有影响,空腹时借助仪器,观察、记录患者的病变情况,明确食管腔体病变情况、患病部位,具体了解食管癌位置、黏膜状态、生理功能改变及形状等,保证检查准确。

CT组: CT检查,涉及仪器螺旋CT机,检查前叮嘱禁水、禁食12h,检查前予以患者服用发泡剂葡胺40ml,对食管起到扩张作用,保证清晰、准确地进行检查,协助患者取仰卧位,予以持续扫描,设定螺距深度是1.0mm、层间距5mm,工作电流150mA、电压120kV,经肺部至膈顶、食管上段-顶部、食管下段-上腹部均是扫描顺序,保证扫描数据准确、诊断结果准确。

两组完成检查后,由2名影像科经验较丰富的医师分析扫描数据,根据结果、制定对症手术治疗方案,术后提供病理检查、明确患者病情。

## 2.3 观察指标

诊断结果:统计确诊、误诊及漏诊的例数,也测定两组检查时间。

诊断效能:测定以下值:

$$\text{灵敏度} = \frac{\text{真阳性例数}}{\text{真阳性例数} + \text{假阴性例数}} \times 100\%$$

$$\text{特异度} = \frac{\text{真阴性例数}}{\text{真阴性例数} + \text{假阳性例数}} \times 100\%$$

$$\text{阳性预测值} = \frac{\text{真阳性例数}}{\text{真阳性例数} + \text{假阳性例数}} \times 100\%$$

$$\text{阴性预测值} = \frac{\text{真阴性例数}}{\text{真阴性例数} + \text{假阴性例数}} \times 100\%$$

## 2.4 统计学方法

数据经 excel 表整理, SPSS22.0 统计软件分析, 计量资料均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, t 检验。计数资料构成比 [n (%)] 表示,  $\chi^2$  检验。检验水准 P=0.05。

## 3 结果

### 3.1 诊断结果

CT 组确诊率 (91.67%) 较 X 射线组 (68.33%) 高, CT 组误诊率 (1.67%)、漏诊率 (6.67%) 较 X 射线组 (11.67%)、(20.00%) 低, 与 X 射线组比较, CT 组检查时间更短, P < 0.05, 见表 1。

表 1 诊断结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ , (n), %)

组别	确诊率	误诊率	漏诊率	检查时间 (min)
CT 组 (n=60)	55 (91.67)	1 (1.67)	4 (6.67)	13.14±2.15
X 射线组 (n=60)	41 (68.33)	7 (11.67)	12 (20.00)	19.68±2.43
t	10.2083	4.8214	4.6154	15.6132
p	0.0013	0.0281	0.0316	P < 0.05

### 3.2 诊断效能

CT 组灵敏度 (94.25%)、特异度 (96.26%)、阳性预测值 (93.18%) 及阴性预测值 (98.28%) 较 X 射线组 (84.17%)、(94.24%)、(82.36%)、(82.34%) 更高, P < 0.05, 见表 2。

表 2 两组诊断效能比较 [(n), %]

组别	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CT 组 (n=60)	94.25%	96.26%	93.18%	98.28%
X 射线组 (n=60)	84.17%	94.24%	82.36%	82.34%
$\chi^2$	8.2654	7.3529	10.1438	8.5962
p	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05

## 4 讨论

食管癌是临床常见病症,属最常见的恶性肿瘤,患者因病程进展、机体反应及病理形态的差异性,表现为不同程度

的症状,具体包括三个方面。

(1) 早期:患者无典型症状,常反复出现局部炎症、糜烂及肿瘤浸润,尤其食用过热、刺激性食物,表现为咽下痛、针刺样疼痛等,食用食物时有轻度哽噎感,进展缓慢。

(2) 中期:患者呈吞咽困难表现,因食管壁的弹性、扩张能力良好,若肿瘤未累及食管,则咽下困难不明显,但吞咽食物时呈肩胛间疼痛,引起呛咳等不适。

(3) 晚期:因压迫及并发症引起,诱导机体发生淋巴及血行转移,若患者剧烈疼痛、高热等表现,警惕穿孔,因此早期提供对症诊治对稳定病情有重要的作用。

既往研究表明<sup>[2]</sup>,患者到医院就诊时,借助X射线检查利于对病情、原因直观了解,对早期诊断细小病变的敏感度较高,尽早发现食管黏膜破损、中端等病理机制,与正常皱襞间的边界较清晰,若食管壁比较僵硬、引起临床医师重视,但该项诊断方式仍易有误诊、漏诊等,临床应用受限。

## 5 结论

有研究报道,临床诊断此病以CT检查为主,具无创、准确率高及操作简便等优势,清晰显示病变部位。一般情况下,局限性增厚管壁、引起管腔经正中位向偏心位转变,适度扩张食管后,实行对症检查能明确病变范围,对食管病变的大小、邻近组织浸润程度直观反映,明确机体邻近、远处淋巴结是否有转移。其次,CT检查可细微观察患者的病变位置,细致性观察、诊断食管情况,尽早明确疾病类型,详细了解病情、提高诊断准确率,保证机体及时治疗、缩短检查时间,为后

期制定手术、提供参考数据,效果较理想。

有研究示:①CT组确诊率(91.67%)较X射线组(68.33%)高,CT组误诊率(1.67%)、漏诊率(6.67%)较X射线组(11.67%)、(20.00%)低,与X射线组比较,CT组检查时间更短, $P < 0.05$ ,表示CT检查能尽早明确病症、疾病类型,避免发生误诊、漏诊等现象,延误最佳治愈时机,为患者生命健康提供可靠的保障;②CT组灵敏度(94.25%)、特异度(96.26%)、阳性预测值(93.18%)及阴性预测值(98.28%)较X射线组(84.17%)、(94.24%)、(82.36%)、(82.34%)更高, $P < 0.05$ ,表示论文结论同权林会<sup>[3]</sup>的结果相似,表示CT检查的灵敏度、特异度较高,切实对邻近器官浸润程度、淋巴结转移等情况直观显示,为晚期疾病患者术前诊断提供参考,弥补X射线不足、充分发挥作用机制,保证患者生命安全,具有可行性。

综上所述,与X射线比较,食管癌患者行CT诊断能尽早确诊,避免有误诊、漏诊等现象的出现,具有灵敏度、特异度均高的特点,操作简便,经济实惠及准确度高,利于为后期治疗提供参考,可作为临床首选。

## 参考文献

- [1] 华俊,李岚,王雨,等.CT对食管癌术后吻合口瘘的诊断价值[J].局解手术学杂志,2017(05):344-347.
- [2] 贲鹏.X射线与CT检查在食管癌诊断中的临床价值[J].影像研究与医学应用,2017(09):138-139.
- [3] 权林会.X射线、CT检查在食管癌诊断中的应用价值[J].临床医学研究与实践,2017(29):137-138.

# Research Progress of Hemostasis at Radial Artery Puncture Points after Coronary Intervention

Yapeng Wang<sup>1</sup> Xi Liu<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Coronary heart disease (CHD) is still on the rise globally in terms of morbidity and mortality, causing huge costs to the health care system. Meanwhile, its physical and psychological impact on patients also poses a huge burden on themselves and their families. Percutaneous coronary intervention provides an alternative for surgical vascular reconstruction and the diagnosis and treatment of coronary heart disease. Coronary intervention via the radial artery is the main method at present. Due to the occurrence of various vascular complications at the radial artery puncture site, more and more hemostatic methods are applied. Therefore, this paper reviews the research progress of hemostatic methods at the radial artery puncture site after coronary intervention.

## Keywords

through the radial artery; coronary intervention; hemostatic method

# 冠脉介入术后桡动脉穿刺点止血方法的研究进展

王亚鹏<sup>1</sup> 刘喜<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

冠心病在全球的发病率和死亡率仍处于上升阶段, 给医疗卫生系统造成了巨大的费用, 同时对患者身体及心理产生的影响也给本人和家庭造成了巨大的负担。经皮冠脉介入术为外科血管重建和冠心病的诊治提供了一种替代选择。经桡动脉路径行冠脉介入术是目前的主要方法, 因桡动脉穿刺点的各种血管并发症的发生, 越来越多的止血方法应用而生。因此, 论文针对冠脉介入术后桡动脉穿刺点止血方法的研究进展做一综述。

## 关键词

经桡动脉路径; 冠脉介入术; 止血方法

## 1 引言

经皮桡动脉行冠脉介入术因其手术创口小、术后并发症少、可减轻患者痛苦, 缩短住院时间及降低再入院率而被广泛应用, 术后的桡动脉止血方法也被广泛研究。随着社会老龄化和城市化进程加快, 居民不健康生活方式流行, 中国居民心血管病危险因素普遍暴露, 呈现在低龄化、低收入群体中快速增长及个体聚集趋势<sup>[1]</sup>。在发达国家中, 冠心病

的病死率位居首位; 在中国也是一个相当庞大的群体, 据不完全统计, 目前中国冠心病死亡率占全部心脏病死亡人数的10%~20%, 严重影响着人类的生活质量。经皮冠脉介入术为外科血管重建和冠心病的诊治提供了一种替代选择<sup>[2]</sup>。经皮冠脉介入术需要引入动脉鞘, 鞘管通过股动脉、肱动脉或桡动脉进入血管系统, 以达到心脏阻塞的部位。股动脉因其血管直径较大, 在过去是动脉鞘插入的首选途径, 但其止血难度大, 会导致患者严重的疼痛、不适, 且有穿刺部位的出血、血肿, 甚至假性动脉瘤、动静脉瘘及腹膜后血肿的形成, 从而增加患者痛苦、延长住院时间和增加重新入院率。一项涉及2763名患者的Meta分析表明<sup>[3]</sup>, 经桡动脉路径出现血管并发症的风险显著降低, 结果还表明,

【作者简介】王亚鹏(1993-), 女, 研究生学历, 从事心血管内科疾病研究。

【通讯作者】刘喜(1974-), 男, 医学博士, 主任医师, 中国内蒙古自治区人民医院主任医师, 从事心血管内科—冠心病介入诊断及治疗研究。

经桡动脉路径和经股动脉路径相比较,手术时间和手术成功率没有明显差异。但其出血并发症更少,住院死亡率更低,入路部位并发症更少,而且成本效益更高,2015年欧洲心脏病学会在急性冠脉综合征治疗指南中给出了I类建议,使用经桡动脉路径作为任何经皮冠状动脉介入治疗的首选方法<sup>[4,5]</sup>。桡动脉穿刺点止血方法众多,止血不佳会导致瘀斑、皮损、张力性水泡、上肢疼痛、手部发绀及前臂血肿等;也可能会发生桡动脉痉挛,严重的痉挛可以导致桡动脉剥脱;以及无症状的并发症如桡动脉闭塞,Rashid的荟萃分析显示在24h内的发生率高达7.7%<sup>[6]</sup>;甚至发生筋膜室综合征、腕管综合征等并发症,从而影响患者的生活质量。因此,各项研究提出多种桡动脉穿刺点的止血方法,以期减少并发症,给患者带来更多的获益,论文将从以下几个方面提出止血方法的最新进展。

## 2 弹力绷带压迫止血法

弹力绷带压迫止血法是指在无菌纱布块加压的基础上使用弹力绷带缠绕,使穿刺点保持适当的压力,从而起到局部止血的作用,谢春等<sup>[7]</sup>将88例患者随机分为两组,各44例,对照组予弹力绷带加压包扎法,观察组采用桡动脉加压止血器处理,发现观察组的止血成功率高,并发症发生率低,且一定程度上减少再出血发生风险。弹力绷带压迫止血法在临床上较为常见,其舒适度高,局部皮损、桡动脉闭塞发生率低,但因其覆盖面积较大,无法直观观察出血、肿胀情况,导致术后再出血发生率高,局部肿胀明显。见表1。

表1 两组并发症比较 [例 (%)]

组别	例数	穿刺处青紫	穿刺处疼痛	手肿胀	手麻木	合计
观察组	44	1 (2.27)	2 (4.55)	1 (2.27)	1 (2.27)	5 (11.36) <sup>a</sup>
对照组	44	4 (9.09)	3 (6.82)	5 (11.36)	1 (2.27)	13 (29.55)

注:与对照组比较,  $\chi^2=4.470$ , <sup>a</sup> $p=0.035$

组别	例数	穿刺处青紫	穿刺处疼痛	手肿胀	手麻木	合计
观察组	44	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	5(11.36) <sup>a</sup>
对照组	44	4(9.09)	3(6.82)	5(11.36)	1(2.27)	13(29.55)

注:与对照组比较,  $\chi^2=4.470$ , <sup>a</sup> $P=0.035$

## 3 止血器止血法

### 3.1 气囊式止血器止血法

桡动脉气囊式止血器是一种可以充气的透明装置(见图1),其操作方法:将鞘管退出2~3cm,将止血器标记处对准穿刺部位,两端通过可调节型粘扣将装置固定于手腕,将气囊内注入13~18ml气体,膨胀气囊,再将鞘管全部拔出,标准为既能有效止血又能确保肢端血运良好,该气囊止血术后4h放气2ml,之后每2h放气2ml,8h后拆除装置。

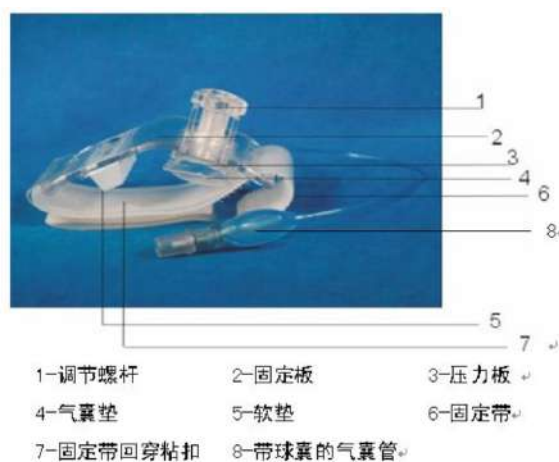


图1 桡动脉气囊式止血器

### 3.2 旋帽式止血器止血法

桡动脉旋帽式止血器包括加压旋钮、加压胶带、加压板、腕带等,见图2。



图2 桡动脉旋帽式止血器

操作方法:将鞘管退出2~3cm,将止血器加压软垫对准穿刺部位,一手加压固定,另一手拔出鞘管,两端通过可调节型粘扣将装置固定于手腕,同时将旋帽顺时针旋转3周,标准为肢端血运良好且穿刺部位止血,术后4h逆时针旋转旋帽1周,之后每2h旋转1圈,8h后拆除装置。

张小红等<sup>[8]</sup>通过观察300例患者发现气囊式止血器及

旋帽式止血器均有较好的止血效果，且使用方法简单，腕带可以调节松紧度，使术后并发症显著降低。旋帽式止血器的止血效果明显优于气囊式止血器，且患者舒适度高，血管并发症少。旋帽式止血器采用弹簧压缩原理，并有自粘粘扣设计，加强固定，保证了止血效果，且止血过程中不会压迫尺动脉和静脉，保证肢体远端正常的血液循环，降低麻木、发绀及肿胀风险。气囊式止血器质地较为坚硬，无弹性，使用过程中较易出现皮损，增加患者痛苦。见表2、表3。

表2 两组手部疼痛、麻木、肿胀发生率的比较 [n(%)]

组别	疼痛	麻木	肿胀
观察组(n=150)	74(49.33)*	65(43.33)*	98(65.33)*
对照组(n=150)	92(61.33)	84(56.00)	115(76.67)

表3 两组手部并发症发生率的比较 [n(%)]

组别	血肿及渗血	淤斑	皮损
观察组(n=150)	5(3.33)*	9(6.00)*	3(2.00)*
对照组(n=150)	14(9.33)	20(13.33)	11(7.33)

#### 4 壳聚糖止血敷料止血法

壳聚糖止血敷料是一种生物性伤口敷料，原理为壳聚糖和壳素带有大量正电荷，诱导带有负电荷的红细胞和血小板聚集，从而达到止血效果，且穿刺点血栓较为牢固，减少发生血管并发症的风险<sup>[9,10]</sup>。壳聚糖止血敷料需要联合弹力绷带或止血器止血，可以缩短止血时间及护理人员操作时间，减轻手部肿胀程度、减轻压痛及患者焦虑情绪。

弹力绷带、止血器及生物止血敷料等止血方法的应用，都旨在有更好的止血效果，减少血管并发症，使患者舒适度增加。综上所述，目前所提出的桡动脉穿刺点的止血方法各有优缺点，临床上发现目前使用弹力绷带法止血可提高止血成功率且并发症较低，但其覆盖面积较大，且术后再出血发生率较高，局部肿胀较明显，因此怎样才能达到有效止血的基础上血管并发症少、患者舒适度高、患者经济

负担轻，仍有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Kikuchi Y, Endou N, Terashima M, et al. Incidence of radial artery occlusion after transradial coronary intervention in the Japanese population[J]. *Interv Cardiol*, 2016(10):343-347.
- [2] Ritin S Fernandez, Astin Lee. Effects of methods used to achieve hemostasis on radial artery occlusion following percutaneous coronary procedures: a systematic review[J]. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*, 2017(03):738-764.
- [3] Rigattieri S, Sciahbasi A, Brilakis E, Burzotta F, Rathore S, Pugliese FR, et al. Radial versus femoral approach for coronary angiography and intervention in patients with CABG: systematic review and meta-analysis[J]. *Am Coll Cardiol*, 2015(15):175.
- [4] Yang Q, Zhou YJ, Nie B, et al. Effects of bandage compression and the specific radial hemostasis in patients undergoing transradial coronary intervention[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010,38(23):720-723.
- [5] 李萍, 温切术·沙迪克, 姚虹, 等. 经桡动脉穿刺冠状动脉介入术后患者腕部绷带首次减压最佳时间的研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2016(40):497-500.
- [6] 杨胜利. “经桡动脉介入诊疗后桡动脉闭塞最佳预防国际共识”解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020(01):1-4.
- [7] 谢春, 缪凤珍. 桡动脉加压止血器与弹力绷带加压包扎在经桡动脉行冠状动脉介入术中的应用效果[J]. *医疗装备*, 2020(08):149-150.
- [8] 张小红, 朱志梅, 彭丹萍. 旋钮式压迫器在血管介入桡动脉穿刺术后患者中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2019(32):207-209.
- [9] 罗学会. 冠状动脉介入术后桡动脉止血研究进展[J]. *护理研究*, 2018(12):1845-1847.
- [10] 芮立美. 螺旋式桡动脉压迫器在经桡动脉行PCI术后患者中的应用及护理对策[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015(26):4032-4033.

# Research Progress of Mechanical Perfusion in Liver Transplantation

Guangyi Zhu<sup>1</sup> Xuyong Sun<sup>2\*</sup>

1. Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541001, China

2. The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China

## Abstract

Liver transplantation is the most effective treatment for end-stage liver disease. The shortage of donor organs is becoming more and more serious. More and more standard donor livers are used in clinical liver transplantation. Following a series of problems put forward higher requirements for organ preservation and repair technology. Mechanical perfusion can repair the marginal donor liver, reduce ischemia-reperfusion injury, promote the recovery of liver transplantation function, and reduce the risk of postoperative complications. A series of clinical studies have preliminarily proved its safety and effectiveness. However, if it is to be widely used in clinical practice, it still needs to face the problems of high cost, complex operation and perfusion parameter setting. This paper reviews the different types of mechanical liver transplantation.

## Keywords

liver transplantation; mechanical perfusion; organ preservation; perfusate; low temperature mechanical perfusion; moderate temperature mechanical perfusion; sub normal temperature mechanical perfusion; normal temperature mechanical perfusion

# 机械灌注在肝移植中的研究进展

朱广艺<sup>1</sup> 孙煦勇<sup>2\*</sup>

1. 桂林医学院, 中国·广西 桂林 541001

2. 广西医科大学第二附属医院, 中国·广西 南宁 530007

## 摘要

肝移植是治疗终末期肝病最有效的手段。供体器官短缺问题日趋严重,越来越多的扩大标准供体供肝被应用于临床肝移植。随之而来的一系列问题,对器官保存和修复技术提出了更高的要求。机械灌注可修复边缘供肝,减轻缺血-再灌注损伤,促进移植肝功能的恢复,降低术后并发症的风险。一系列临床研究已经初步证明了其安全性和有效性,但要广泛应用于临床,还需面临费用昂贵、操作复杂、灌注参数设置等难题。论文针对应用于肝移植的不同类型机械灌注技术进行综述。

## 关键词

肝移植; 机械灌注; 器官保存; 灌注液; 低温机械灌注; 中温机械灌注; 亚常温机械灌注; 常温机械灌注

## 1 引言

肝移植是治疗终末期肝病最有效的手段。然而,供体器官短缺问题日趋严重,严重制约了中国肝移植的发展。近年来,为了应对供肝短缺的问题,越来越多的扩大标准供体(extended criteria donor, ECD)供肝被应用于临床肝移植。其中,ECD包括心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供体;供体年龄>65岁;体质指数(body mass index,

BMI)>30kg/m<sup>2</sup>;胆红素>51mmol/l;天冬氨酸转氨酶(spartate aminotransferase, AST)或丙氨酸转氨酶(lanine aminotransferase, ALT)>正常值3倍;血清钠>165mmol/l;重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间>7天;脂肪变性程度>40%等<sup>[1]</sup>。

ECD供肝具有热缺血时间长、不可控因素多、术后并发症率高等特点,这就要求我们对ECD供肝实施更好的器官保存和修复技术。研究表明,机械灌注(machine perfusion, MP)有助于提高ECD供肝质量<sup>[2]</sup>,改善临床预后。论文根据机械灌注温度设置进行分类<sup>[3]</sup>,综述了不同的肝脏机械灌注方法,简要讨论了每种技术的优点和局限性,探讨从动物

【基金项目】国家自然科学基金(项目编号:81670596)。

【通讯作者】孙煦勇,博士生导师,主任医师,任职于中国广西医科大学第二附属医院器官移植科,通讯邮箱:sunxuyong@gxmu.edu.cn。

实验到临床应用的当前趋势和未来前景。

## 2 灌注液的发展

1969年, Collins等<sup>[4]</sup>发明了世界上最早在临床使用的器官保存液——Collins液。该液是一种高钾、高镁、低钠的细胞内液型溶液,通过逆转Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>的比例来实现细胞内离子平衡。但其用于保存肾脏时,易形成磷酸镁沉淀物,影响肾脏功能。

1976年,欧洲移植中心在Collins液的基础上去除镁离子,研发了EC(Euro-Collins)液,使用非渗透性物质葡萄糖来防止细胞水肿,但易导致组织产生明显的酸中毒,目前临床上已较少使用。

1988年, Belzer等<sup>[5]</sup>研发了UW(University of Wisconsin)溶液,这是目前肝移植应用最为普遍的灌注液。UW液是一种高钾、低钠的细胞内液型溶液,其使用大分子物质乳糖醛酸、棉子糖和羟乙基淀粉代替Collins液中的葡萄糖,防止细胞、组织水肿,以磷酸盐作为缓冲系统防止酸中毒,增加了谷胱甘肽、别嘌呤醇对抗氧自由基对组织的损伤,并加入腺苷作为合成ATP的前体。

随后, Belze教授在UW液的基础上进行改良,研制出UW-G(UW-Gluconate, 又称KPS-1)溶液,用葡萄糖盐代替乳糖醛酸盐和棉子糖,并保留了羟乙基淀粉,以维持胶体渗透压。此外, UW-G液中增加了甘露醇、核糖及HEPES缓冲液,并用腺嘌呤代替了腺苷。UW-G液已成为动物机械灌注实验中常用的灌注溶液。

HTK(Histidine Tryptophan Ketoglutarate)液是由德国的Brtschneider教授<sup>[6]</sup>创制的,最初作为心脏停搏液应用于临床上。其具有低钾、低钠、低钙的特点,可防止钙超载导致的缺血再灌注损伤,并加入了比磷酸盐作用更加强大的组氨酸

作为缓冲对,此外HTK液中含有色氨酸和α-酮戊二酸,作为能量底物和细胞膜保护剂,并加入甘露醇防止细胞水肿。与UW液相比,HTK液黏性低、流动性高,更利于器官的灌注。

Celsior液由Menasche等<sup>[7]</sup>于1994年研发,是一种高钠、低钾的细胞外液型保存液,限制了钙离子的内流。其结合了UW液与HTK液的优点,去除了羟乙基淀粉,具有低黏度的优势,含有乳糖醛酸、甘露醇、组氨酸以及谷氨酸和谷胱甘肽。

2005年开发的Polysol液,含有谷氨酰胺、组氨酸、色氨酸、精氨酸等多种氨基酸,抗坏血酸、维生素E等维生素及谷胱甘肽等抗氧化剂,更富含有利于功能恢复的组织培养基。研究表明<sup>[8]</sup>, Polysol液对肝脏的保存效果优于UW液和UW-G液。

Vasosol液在UW-G的基础上添加了抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸、维生素E,及血管扩张剂α-酮戊二酸、硝酸甘油、前列腺素E1和L-精氨酸。Guarrera等<sup>[9]</sup>的临床试验结果显示,相较于静态冷保存,使用Vasosol液作为灌注液的低温机械灌注,能降低早期移植植物无功能率及血清损伤标记物水平,减少受者的住院时间。

IGL-1(institut georges lopez-1)液是由法国里昂集团Georges Lopez研究所在UW液的基础上研发,是一种高钠、低钾的细胞外液型保存液。该液采用黏度较小的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)代替UW液中的羟乙基淀粉来维持胶体渗透压,其余成分与UW液基本相同。在临床肝移植中, IGL-1液对肝脏的保存效果不次于UW液、Celsior液和HTK液<sup>[10,11]</sup>,见表1。

## 3 低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)

低温机械灌注是在低温(0°C~12°C)条件中,持续向供

表1 灌注液成分

保存液	电解质	胶体	非渗透性物质	缓冲对	氧自由基清除剂	能量底物
Collins	高钾、高镁、低钠			磷酸盐		
EC	高钾、低钠		葡萄糖	磷酸盐		
UW	高钾、低钠	羟乙基淀粉	乳糖醛酸、棉子糖	磷酸盐	谷胱甘肽、别嘌呤醇	腺苷
UW-G	高钾、低钠	羟乙基淀粉	葡萄糖、甘露醇	磷酸盐	谷胱甘肽、甘露醇、别嘌呤醇	腺嘌呤
HTK	低钾、低钠、低钙		甘露醇	组氨酸	谷胱甘肽、甘露醇、组氨酸	色氨酸、α-酮戊二酸
Celsior	高钠、低钾		乳糖醛酸、甘露醇	组氨酸	谷胱甘肽、甘露醇、组氨酸	谷氨酸
Polysol	高钠、低钾	聚乙二醇	葡萄糖	葡萄糖	谷胱甘肽、抗坏血酸、维生素E	色氨酸、谷氨酸
Vasosol	高钾、低钠	羟乙基淀粉	葡萄糖、甘露醇	磷酸盐	N-乙酰半胱氨酸、甘露醇	α-酮戊二酸
IGL-1	高钠、低钾	聚乙二醇	乳糖醛酸、棉子糖	磷酸盐	谷胱甘肽、别嘌呤醇	腺苷

肝泵入灌注液,降低组织代谢,并提供必要的代谢底物,清除代谢废物,从而减轻获取及保存供肝过程中的损伤,延长离体肝脏的保存时间,改善供肝质量。多篇文章显示<sup>[12, 13]</sup>, HMP 能降低线粒体衍生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生,减少损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的释放,进而减轻线粒体 ROS 导致的下游炎症(包括胆道损伤)的激活,减轻缺血再灌注损伤。2010年,Guarrera等<sup>[9]</sup>首次报道了采用 HMP 保存供肝的肝移植临床试验,与采用静态冷保存(static cold storage, SCS)保存供肝的肝移植受者进行比较,HMP 组的受者早期移植物无功能率、胆道并发症发生率、血清损伤指标水平更低,平均住院时间更短。该团队在随后的研究<sup>[14]</sup>中发现,HMP 明显降低了促炎细胞因子的表达,减轻了粘附分子的下游激活和中性粒细胞、巨噬细胞的迁移,减轻了肝脏的缺血再灌注损伤。初步证明了 HMP 的临床可行性。此外,HMP 期间肝脏处于“低代谢”状态,胆汁合成较少,不能很好地实时对供肝功能进行评估。

#### 4 低温氧合机械灌注(hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE)

低温氧合机械灌注在 HMP 的基础上,改变了肝脏的代谢模式,将无氧代谢转变为有氧代谢。Dutkowski等<sup>[15]</sup>首次在大鼠肝移植模型中使用 HOPE,结果显示,经过 1h 的低温氧合灌注后,ATP 含量上升,肝酶释放减少,胆汁合成增多,且肝窦内皮细胞未发现损伤。2014年,Dutkowski等<sup>[16]</sup>报道了首次使用 HOPE 保存 DCD 供肝的肝移植临床试验,结果显示,DCD 组的肝酶、肾功能以及住院时间不次于配对的脑死亡供体(donation after brain death, DBD)组,随访 8.5 个月,没有发现胆道并发症。在随后的一年中,他们将 HOPE 保存的 25 例 DCD 供肝与静态冷保存的 50 例 DCD 供肝进行肝移植,比较发现,HOPE 组的肝移植受者肝内胆管病变和胆道并发症显著降低,并且移植物 1 年存活率为 90%<sup>[17]</sup>。保护胆管在肝移植中至关重要。众所周知,胆道的血液供应主要来自肝动脉,单靠门静脉灌注可能不足以维持胆道。van Rijn 等<sup>[18]</sup>最先采用了一种新的灌注模式“D-HOPE”(双重低温氧合机械灌注),同时通过门静脉和肝动脉进行氧合灌注,研究显示,D-HOPE 组的 10 例肝移植受者中没有出现非吻合性胆道狭窄,而对照组的 20 例肝移植受者中出现 5 例

非吻合性胆管狭窄。最近该团队报道了一项国际多中心随机对照试验<sup>[19]</sup>,结果显示,与静态冷保存相比,D-HOPE 组的肝细胞功能改善,线粒体和内皮功能得到更好的保存,缺血再灌注损伤减轻。其他的研究中也得出了相似的结果<sup>[20-22]</sup>。Schlegel 等<sup>[23]</sup>最近的一项研究显示,采用 HOPE 的 DCD 肝移植的 5 年移植物存活率与 DBD 肝移植相似,优于未经治疗的 DCD 肝移植。尽管以上动物及临床研究取得了不错的成果,但其临床效果仍需更多大样本、多中心的临床研究进行验证。

#### 5 中温机械灌注(midthermic machine perfusion, MMP)和亚常温机械灌注(subnormothermic machine perfusion, SNMP)

中温机械灌注和亚常温机械灌注的温度介于 HMP 和 NMP 之间,能避免低温带来的器官损伤,同时也能避免因供肝温度急剧升高而引起氧化应激的风险,此外,也无需额外的温度控制,且设备相对简便,更具实际操作性。最初,人们结合了 HMP 与 NMP 的优点,提出亚常温机械灌注的概念,将温度设置在 12~35°C<sup>[24]</sup>。考虑到温度在 12~35°C,细胞代谢率存在巨大差异,2016年 Karangwa 等<sup>[25]</sup>提出了新的命名:“中温机械灌注”,温度设置在 13~24°C;“亚常温机械灌注”,温度设置在 25~34°C。Knaak 等<sup>[26]</sup>比较了 SNMP 和 SCS 保存猪 DCD 供肝的效果,结果显示,SNMP 减轻了肝移植术后胆管和内皮细胞的损伤。Ishihara 等<sup>[27]</sup>的研究证明,MMP 有可能修复了胆管,抑制了胆管微绒毛的收缩,进一步减轻了胆管损伤。Okamura 等<sup>[28]</sup>在脂肪肝大鼠模型上证明 SNMP 减轻了肝窦血管和肝细胞线粒体的损伤。Beijert 等<sup>[29]</sup>对弃用的脂肪供肝进行 SNMP,结果表明,SNMP 能改善肝脏内皮细胞功能,减轻肝脏损伤。ATP 耗竭是胆道损伤的主要诱因。Morito<sup>[30]</sup>等比较了 HMP 与 SNMP 保存猪 DCD 供肝的耗氧量,结果显示,耗氧量与灌注温度密切相关,高耗氧量的 SNMP 相比 HMP 更利于 DCD 供肝保存。研究认为<sup>[31,32]</sup>,亚常温机械灌注有望提高肝移植的移植物存活率。Bruinsma 等<sup>[33]</sup>首次对废弃肝采用 SNMP,灌注时间 3h 后,乳酸水平降低,ATP 含量升高,摄氧量和胆汁产量增加,结果表明 SNMP 可有效地维持肝脏功能、减少肝脏损伤。Ciria 等<sup>[34]</sup>最近的临床研究也证明了 SNMP 在挽救严重边缘供肝方面的潜力。MMP 与 SNMP 技术在临床肝移植中的应用效果,还需进一步的临



床研究支持。

## 6 可控氧合复温 ( controlled oxygenated re-warming, COR )

可控氧合复温通常联合亚常温机械灌注使用, 在携氧灌注过程中缓慢复温来提高移植温度。Minor 等<sup>[35]</sup>在猪实验模型中, 将猪供肝静态冷保存 18 个小时后, 分别进行 90 分钟的 SNMP, HMP 与 COR, 然后用自体血进行异位常温再灌注以模拟肝移植, 结果显示, COR 改善了肝胆功能, 减少了再灌注损伤。在其他类似的猪和大鼠的实验模型中也证实了这一结论<sup>[36, 37]</sup>。2016 年, Hoyer 等<sup>[38]</sup>完成了首个使用 COR 保存供肝的肝移植临床试验, 在移植前将供肝进行 90 分钟的 COR, 随访 6 个月, 6 例肝移植受者的肝功能均恢复正常。最近, 该中心报告的一次临床试验中<sup>[39]</sup>, 18 例供肝在移植前接受 120 分钟 COR, COR 组肝移植受者 1、3、5 年生存率分别为 100%、100% 和 93.8%, 而对照组为 84.5%、82.0% 和 75.8%。

## 7 常温机械灌注 ( normothermic machine perfusion, NMP )

常温机械灌注通过在保持常温 (35~38°C) 的环境中提供氧气和必需的底物, 模拟肝脏的生理状态, 维持正常的新陈代谢。大量动物实验<sup>[40-42]</sup>证实了 NMP 在保存 DCD 供肝方面的优越性。此外, NMP 可通过检测肝脏代谢指标 (胆汁产量, 乳酸, 肝酶释放水平等) 对供肝质量进行评估。2013 年, op den Dries 等<sup>[43]</sup>首次对 4 例弃用的人供肝进行 6h 的 HMP, 灌注液中的生化指标提示, 乳酸水平下降至正常值, 胆汁分泌正常, 肝脏的缺血再灌注损伤减轻, 功能改善, 且灌注 6h 前后组织学无损伤表现。最近报道的一项突破性研究, Eshmuminov 等<sup>[44]</sup>对 10 例废弃人供肝采用 NMP 保存 1 周后, 其中 6 例供肝任能分泌胆汁, 合成凝血因子, 生成 ATP, 且肝脏结构保持完整。2016 年, Perera 等<sup>[45]</sup>报道了首例采用 NMP 保存边缘供肝肝移植的临床试验, 受者术后恢复顺利, 随访 15 个月, 未出现胆道并发症。随后, Ravikumar 等<sup>[46]</sup>报道了采用 NMP 保存供肝肝移植的一期临床试验结果, NMP 组包括 16 例 DBD 供肝和 4 例 DCD 供肝, 30 天移植存活率与对照组相当。Jassem 等<sup>[47]</sup>的肝移植临床试验研究表明, NMP 能有效保护肝脏功能, 减少缺血再灌注损伤。最近发表

的一项国际多中心随机对照试验<sup>[48]</sup>显示, 与常规静态冷保存相比, NMP 组的移植损伤水平降低了 50%, 器官弃用率降低了 50%, 而平均保存时间延长了 54%, 胆管并发症、受者生存率及移植存活率无显著性差异。虽然关于 NMP 的一系列临床研究取得了令人鼓舞的成果, 但其设备复杂、费用昂贵、保存过程中的感染风险等, 是我们在临床应用中需要面对的挑战。

## 8 常温局部灌注 ( normothermic regional perfusion, NRP )

常温局部灌注是常温下将经过氧合的供体自身血液灌注入体内, 同时通过预置的动脉球囊阻断胸主动脉, 使氧合血液灌注局限于腹部器官<sup>[49]</sup>。NRP 通常维持 1~4h, 以使腹部器官充分恢复功能并恢复能量底物, 减少缺血缺氧引起的器官损伤。实验证据表明<sup>[50-52]</sup>, NRP 能有效降低缺血性胆病的发生率。在西方国家, NRP 技术已广泛应用于临床 DCD 供体维护。2007 年, 来自西班牙的 Fondevila 教授团队<sup>[53]</sup>首次对 40 例马氏 II 型 DCD 供体采用了 NRP 技术, 其中的 10 例供体进行了肝移植, 结果显示, 1 例发生原发性移植无功能 (primary nonfunction, PNF), 1 例出现肝动脉血栓。随后, 该团队报道了使用 NRP 维护的 34 例 DCD 供体进行肝移植, 随访 24 个月, 移植受者和移植物的 1 年存活率分别为 82% 和 70%<sup>[54]</sup>。Blasi 等<sup>[55]</sup>将使用 NRP 维护的 uDCD 供肝进行肝移植发现, 再灌注后, 移植受者出现血流动力学不稳定和凝血功能紊乱。此外, 一项观察性队列研究<sup>[56]</sup>指出, 与常规供肝保存方法相比, 使用 NRP 维护 DCD 供体, 可减少术后胆道并发症、缺血型胆道病变和移植弃用率。Watson 等<sup>[57]</sup>的研究也得出相似的结论。

## 9 结论

随着器官短缺问题的日益突出, 逐步扩大标准供体的利用, 尽管 SCS 技术凭借其经济、有效、便捷的优势, 至今依然是临床离体肝脏保存的金标准, 但机械灌注技术在保存供肝, 尤其是保存 ECD 供肝方面的优势逐渐体现。大量临床研究已经初步证明了其安全性和有效性, 但要广泛应用于临床, 还需面临费用昂贵、操作复杂、灌注参数设置等难题。机械灌注技术已经进入高速发展期, 随着研究的不断深入、机械灌注设备的改进以及灌注参数的优化, 机械灌注技术将成为

中国供肝保存的重要手段。

## 参考文献

- [1] Fischer-Fröhlich CL, Lauchart W. Expanded criteria liver donors (ECD): effect of cumulative risks[J]. *Ann Transplant*, 2006(03):38–42.
- [2] Czigany Z, Lurje I, Tolba RH, et al. Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs—New kids on the block[J]. *Liver Int*, 2019(02):228–249.
- [3] Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, et al. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines[J]. *Am J Transplant*, 2016(10):2932–2942.
- [4] Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage[J]. *Lancet*, 1969(7632):1219–1222.
- [5] Belzer FO, Glass NR, Sollinger HW, et al. A new perfusate for kidney preservation[J]. *Transplantation*, 1982(03):322–323.
- [6] Isemer FE, Ludwig A, Schunck O, et al. Kidney procurement with the HTK solution of Bretschneider[J]. *Transplant Proc*, 1988(05):885–886.
- [7] Menasché P, Termignon JL, Pradier F, et al. Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1994(04):207–213.
- [8] Bessems M, Doorschodt BM, van Vliet AK, et al. Improved rat liver preservation by hypothermic continuous machine perfusion using polysol, a new, enriched preservation solution[J]. *Liver Transpl*, 2005(05):539–546.
- [9] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series[J]. *Am J Transplant*, 2010(02):372–381.
- [10] Savier E, Brustia R, Golmard JL, et al. Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation[J]. *J Visc Surg*, 2020(02):87–97.
- [11] Kiyoshi Takano de Saidneuy AE, Bruno de Rezende M, Rogerio de Oliveira Salvalaggio P. A Direct Comparison Between Institut Georges Lopez 1 and Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Preservation Solutions in Liver Transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2020(05):1262–1264.
- [12] Martins RM, Teodoro JS, Furtado E, et al. Recent insights into mitochondrial targeting strategies in liver transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2018(03):248–256.
- [13] Olthof PB, Reiniers MJ, Dirkes MC, et al. Protective Mechanisms of Hypothermia in Liver Surgery and Transplantation[J]. *Mol Med*, 2016(01):833–846.
- [14] Henry SD, Nachbar E, Tulipan J, et al. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012(09):2477–86.
- [15] Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the cold preserved rat liver by hypothermic oxygenated machine perfusion[J]. *Am J Transplant*, 2006(5 Pt 1):903–912.
- [16] Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death[J]. *Journal of hepatology*, 2014(04):765–772.
- [17] Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis[J]. *Annals of surgery*, 2015(05):764–770.
- [18] van Rijn R, Karimian N, Matton APM, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death[J]. *Br J Surg*, 2017(07):907–917.
- [19] van Rijn R, van den Berg AP, Erdmann JI, et al. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver grafts donated after circulatory death: DHOPE-DCD trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019(01):40.
- [20] Patrono D, Lavezzo B, Molinaro L, et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion for Liver Transplantation: An Initial Experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2018(02):172–176.
- [21] Patrono D, Surra A, Catalano G, et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors[J]. *Sci Rep*, 2019(01):9337.
- [22] van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury

- after transplantation of donation after circulatory death livers[J]. *Liver Transpl*, 2018(05):655–664.
- [23] Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation[J]. *J Hepatol*, 2019(01):50–57.
- [24] Vairetti M, Ferrigno A, Rizzo V, et al. Subnormothermic machine perfusion protects against rat liver preservation injury: a comparative evaluation with conventional cold storage[J]. *Transplant Proc*, 2007(06):1765–1767.
- [25] Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, et al. Machine perfusion of donor livers for transplantation: a proposal for standardized nomenclature and reporting guidelines[J]. *Am J Transplant*, 2016(10):2932–2942.
- [26] Knaak JM, Spetzler VN, Goldaracena N, et al. Technique of subnormothermic ex vivo liver perfusion for the storage, assessment, and repair of marginal liver grafts[J]. *J Vis Exp*. 2014(90):e51419.
- [27] Ishihara Y, Bochimoto H, Kondoh D, et al. The ultrastructural characteristics of bile canaliculus in porcine liver donated after cardiac death and machine perfusion preservation[J]. *PLoS One*, 2020(05):e0233917.
- [28] Okamura Y, Hata K, Tanaka H, et al. Impact of Subnormothermic Machine Perfusion Preservation in Severely Steatotic Rat Livers: A Detailed Assessment in an Isolated Setting[J]. *Am J Transplant*, 2017(05):1204–1215.
- [29] Beijert I, Mert S, Huang V, et al. Endothelial Dysfunction in Steatotic Human Donor Livers: A Pilot Study of the Underlying Mechanism During Subnormothermic Machine Perfusion[J]. *Transplant Direct*, 2018(05):e345.
- [30] Morito N, Obara H, Matsuno N, et al. Oxygen consumption during hypothermic and subnormothermic machine perfusions of porcine liver grafts after cardiac death[J]. *J Artif Organs*, 2018(04):450–457.
- [31] Kakizaki Y, Miyagi S, Shimizu K, et al. Effects of Subnormothermic Perfusion Before Transplantation for Liver Grafts from Donation After Cardiac Death: A Simplified Dripping Perfusion Method in Pigs[J]. *Transplant Proc*, 2018(05):1538–1543.
- [32] Furukori M, Matsuno N, Meng LT, et al. Subnormothermic Machine Perfusion Preservation With Rewarming for Donation After Cardiac Death Liver Grafts in Pigs[J]. *Transplant Proc*, 2016(04):1239–43.
- [33] Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, et al. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014(06):1400–1409.
- [34] Ciria R, Ayllon-Teran MD, González-Rubio S, et al. Rescue of Discarded Grafts for Liver Transplantation by Ex Vivo Subnormothermic and Normothermic Oxygenated Machine Perfusion: First Experience in Spain[J]. *Transplant Proc*, 2019(01):20–24.
- [35] Minor T, Effertz P, Fox M, et al. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion[J]. *Am J Transplant*, 2013(06):1450–60.
- [36] Hoyer DP, Paul A, Luer S, et al. End-ischemic reconditioning of liver allografts: controlling the rewarming[J]. *Liver Transpl*, 2016(09):1223–1230.
- [37] von Horn C, Baba HA, Hannaert P, et al. Controlled oxygenated rewarming up to normothermia for pretransplant reconditioning of liver grafts[J]. *Clin Transplant*, 2017(11):34–36.
- [38] Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept[J]. *Transplantation*, 2016(01):147–52.
- [39] Hoyer DP, Benkö T, Manka P, et al. Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2020(04):e542.
- [40] Zhang ZB, Liu L, Gao W, et al. Retracted: normothermic machine perfusion protects against liver ischemic reperfusion injury during reduced-size liver transplantation in pigs[J]. *Liver Transpl*, 2018(10):4276–4279.
- [41] Xu H, Berendsen T, Kim K, et al. Excorporeal normothermic machine perfusion resuscitates pig DCD livers with extended warm ischemia[J]. *J Surg Res*, 2012(02):83–88.
- [42] Boehnert MU, Yeung JC, Bazerbachi F, et al. Normothermic acellular ex vivo liver perfusion reduces liver and bile duct injury of pig livers retrieved after cardiac death[J]. *Am J Transplant*, 2013(06):1441–1449.
- [43] op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers[J]. *Am J Transplant*, 2013(05):1327–1335.
- [44] Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week[J]. *Nat*

- Biotechnol, 2020(02):189–198.
- [45] Perera T, Mergental H, Stephenson B, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl*. 2016 Jan;22(1):120–4.
- [46] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase I (First-in-Man) Clinical Trial[J]. *Am J Transplant*, 2016(06):1779–1787.
- [47] Jassem W, Xystrakis E, Ghnewa YG, et al. Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration[J]. *Hepatology*, 2019(02):682–695.
- [48] Nasralla, D.; Coussios, C.C.; Mergental, H.; et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation[J]. *Nature*, 2018(557):50–56.
- [49] Hessheimer AJ, Riquelme F, Fundora–Suárez Y, et al. Normothermic perfusion and outcomes after liver transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019(04):200–208.
- [50] Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2005(05):2385–2392.
- [51] Kerforne T, Allain G, Giraud S, et al. Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: a porcine preclinical study[J]. *Am J Transplant*, 2018(09):317–322.
- [52] Liu Q, Nassar A, Farias K, et al. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers[J]. *Liver Transpl*, 2014(08):987–999.
- [53] Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria[J]. *Am J Transplant*, 2007(07): 1849–1855.
- [54] Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 201(01):162–170.
- [55] Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, et al. Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: a challenge in perioperative management[J]. *Am J Transplant*, 2016(06):1901–1908.
- [56] Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019(04):658–665.
- [57] Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival[J]. *Am J Transplant*, 2019(06):1745–1758.

# Application of Three-Dimensional Culture in the Study of Drug Resistance of Leukemia Cells

Jian Liu<sup>1</sup> Limei Li<sup>2</sup> Arong Jin<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Department of Hematology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Acute leukemia (AL) is a malignant tumor of the hematological system with a high degree of heterogeneity. The resistance of leukemic cells to chemotherapeutic drugs has become a key problem restricting the treatment of leukemia. Cell culture model in vitro is an important experimental method to study the occurrence and development of acute leukemia. Compared with the traditional two-dimensional cell culture, the three-dimensional cell culture model can simulate the microenvironment of leukemia more effectively, which provides a good experimental platform for exploring the biological characteristics of leukemic cells. In recent years, more and more researchers use three-dimensional cell culture model to study cell resistance, in order to provide more effective potential therapeutic drugs. This paper summarizes the recent advances in three-dimensional culture and its application in the study of drug resistance of AL in vitro.

## Keywords

acute leukemia; drug resistance of cell resistances; three-dimensional culture

# 三维培养在研究白血病细胞耐药性方面的应用

刘健<sup>1</sup> 李丽梅<sup>2</sup> 金阿荣<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院血液科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是血液系统恶性肿瘤, 具有高度的异质性。白血病细胞对化疗药物耐药成为制约白血病治疗的关键难题。体外细胞培养模型是研究急性白血病发生、发展的重要实验方法。与传统的二维细胞培养相比, 三维细胞培养模型能更有效地模拟白血病体内微环境, 为探索白血病细胞生物学特性提供了良好的实验平台。近年来, 越来越多的研究者应用三维细胞培养模型进行细胞耐药性研究, 以期提供更有效的潜在治疗药物。论文总结了近年来关于三维培养及其在 AL 耐药性的体外研究中的应用。

## 关键词

急性白血病; 细胞耐药性; 三维培养

## 1 引言

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是一组高度异质性的血液系统恶性肿瘤, 表现为血液细胞在其生长、分化和发育的某一阶段发生恶性病变。目前, 临床治疗该疾病的方法仍以化学治疗为主, 但有约 20% 的患者无法取得理想的效果, 患者的

耐药性高, 对治疗并不敏感, 甚至在化学治疗后出现复发。而制约化学治疗成功与否的关键在于患者对于药物的耐药性<sup>[1]</sup>。

因此, 研究白血病细胞耐药机制对 AL 的治疗尤为重要。

组织培养是研究从正常发育到疾病等许多方面细胞功能的重要工具。目前, 研究急性白血病发生、发展的实验方法主要是体外细胞培养。体外细胞培养通常包括二维细胞培养和具备空间结构的三维细胞培养。在白血病细胞研究中, 传统的二维 (2D) 细胞培养方法依赖于细胞附着在组织培养皿的固体基质上或在液体培养基中悬浮生长的能力, 不能充分体现细胞复杂的体内结构和反应细胞的真实状态<sup>[2-3]</sup>, 而三维 (3D) 培养允许细胞向各个方向生长, 细胞在空间运动方面

【作者简介】刘健 (1993-), 男, 在读研究生, 内蒙古医科大学临床医学院。

李丽梅 (1981-), 女, 博士研究生, 硕士研究生导师, 内蒙古自治区人民医院血液科副主任医师。

【通讯作者】金阿荣 (1971-), 女, 硕士研究生导师, 内蒙古自治区人民医院血液科主任医师。通讯邮箱 JxYF-003@163.com。

更接近于人体内骨髓造血环境,使细胞的基因表达、信号传递更具生理学相关性,与体内白血病细胞的生物学形态、增殖速率以及对化学、生物疗法的反应更为相近<sup>[4-5]</sup>。

## 2 3D 培养

### 2.1 3D 培养的概念

哺乳动物细胞生物学的研究往往依赖于建立的体外培养模型,以使细胞在实验室中能在不同的测试条件下研究特定的生物学机制。这些模型的质量以及它们如何表示真实组织中细胞的行为,对产生的数据的价值和如何使用这些数据实际问题起着至关重要的作用。特别重要的是要认识到细胞的结构如何影响其功能,以及如何使用体外培养模型来更接近的代表真实组织的结构<sup>[6]</sup>。传统的2D培养方法对体内分化、增殖和细胞功能至关重要的细胞外基质成分、细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用都无法准确的模拟,无法准确地体现出体内复杂的生理环境,因此成为体外研究细胞功能的一个局限。

3D培养是将细胞接种到具有三维结构的不同材料载体上,在适宜的条件下,在培养体系中培养,使细胞增殖分化,分泌特定的细胞外基质,形成三维细胞-载体复合体。它不仅为细胞提供了三维空间结构,使细胞之间形成合适的空间分布和联系,还为细胞的生长和分化提供了特定的信号,形成了与体内组织相似的细胞生长微环境<sup>[7-9]</sup>。

### 2.2 2D 培养与 3D 培养比较

物理构象改变及细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间信号传递增加使3D细胞在多方面与2D细胞存在差异(见表1)。首先,2D细胞形态扁平,这种形态影响细胞核形状,进而影响基因表达和蛋白质合成。其次,2D细胞只有横向的细胞与细胞相互作用,细胞增殖速率快而分化能力降低,而3D细胞的增殖速率明显低于2D细胞。再者,由于2D细胞的接触抑制作用,细胞长到一定密度后即停止生长,3D细胞则可以进行长时间培养。

表1 2D细胞与3D细胞的比较

培养结果	2D 培养	3D 培养
细胞形态	扁平,不符合体内细胞生长状态	立体,符合体内细胞生长状态
细胞增殖	倍增时间短	倍增时间长
培养时间	由于接触抑制,长到一定密度停止生长	可进行长时间培养
细胞交流	有限的细胞-细胞交流,生理学相关性弱	合适的细胞-细胞交流,生理学相关性强

### 2.3 3D 培养的方法

3D培养的方法大致可以分为无支架和基于支架的培养

系统,无支架系统主要包括多细胞聚集体的形成,通常被称为球体,在这些聚集集体中,细胞形成自己的细胞外基质成分,不需要外源支架或基质的支撑,这种结构可以通过各种方式和使用替代材料来制造。由于球体中心氧气和营养物质的运输有限,球体表面有增殖细胞的区域,中心多为静止的细胞,更大的球体可能在中心包含坏死细胞,因此其应用前景较为局限。基于支架的培养系统在医学生物研究中的应用则较为广泛,根据支架的材料来源分为天然支架和合成支架。天然支架通常基于细胞外基质的各种成分,如胶原蛋白、纤维蛋白和透明质酸,也可以包括其他天然衍生材料,还包括明胶和海藻中的藻酸盐。合成支架包括有机高分子材料、无机生物材料、纳米材料和复合材料等。

目前,常用的有合成水凝胶支架、丙交酯-乙交酯共聚物支架、聚苯乙烯支架、聚乳酸支架以及聚己内酯支架等。合成材料制成的支架也有其独特的优点,如明确的化学成分和可调的机械性能,并且可以影响细胞分化和细胞黏附。总之,这些基于支架结构的三维细胞培养体系优势是除了提供细胞外基质蛋白外,还提供了糖、脂质、氨基酸、激素及其他可溶性生长因子,能更好地反映体内肿瘤微环境<sup>[10]</sup>。

## 3 3D 培养在研究白血病细胞耐药性方面的应用

3D培养以其更接近生理的形态和功能,逐渐成为药物筛选、干细胞研究和组织工程领域的研究热点。在研究细胞耐药性方面,3D培养所表现出的优势越来越明显。

中国学者郭军及其研究小组用聚己内酯(PCL)作为3D培养支架,比较了急性淋巴细胞白血病(ALL)Jurkat细胞株2D培养与3D培养在细胞增殖、群体、及耐药性等方面的差异。该小组分别用Ara-C和DNR来处理Jurkat细胞并测定2D培养板系统(TCPS)、无涂层PCL支架(UPS)和涂层聚己内酯支架(CTCPS)对Jurkat细胞的药物敏感性。结果显示:TCPS作用48、144、168h后,细胞增殖分别降至 $89.58 \pm 3.26\%$ 、 $62.86 \pm 6.84\%$ 和 $53.36 \pm 3.37\%$ 。用CTCPS培养的细胞在48h、144h、168h的细胞增殖率分别为 $103.98 \pm 5.3\%$ 、 $88.69 \pm 2.19\%$ 、 $77.11 \pm 3.47\%$ ,UPS对药物的敏感性介于TCPS和CTCPS之间,48h、144h、168h的相对百分量分别为 $87.98 \pm 3.74\%$ 、 $73.28 \pm 5.5\%$ 、 $63.65 \pm 0.81\%$ 。与TCPS和UPS相比,在CTCPS上培养的细胞对Ara-C和DNR的耐药性均有所提高。为了进一步证实其作用机制,

郭军及其研究小组使用了酪氨酸激酶受体-盘状结构域受体(DDR1)受体酪氨酸激酶抑制剂(DDR1-IN-1)来阻断DDR1。通过阻断DDR1的功能,白血病细胞对化疗药物的敏感性增强。在分子水平上,DDR1和转录因子STAT3的表达上调与化疗耐药增加有关。在Ara-C、DNR或它们的联合作用下,DDR1特异性抑制剂DDR-IN-1抑制DDR1活性可加速细胞死亡。这些结果表明,3D培养系统可支持化疗药物对Ara-C、DNR或它们的联合耐药,耐药机制是通过DDR1/STAT3途径实现的,至少部分概括了体内条件下的耐药性。因此,3D结构在提供抗药性方面也很重要。有趣的是,DDR1在支架内诱导的细胞黏附介导的耐药性与临床相似,这表明肿瘤细胞的三维培养重现了体内的肿瘤环境<sup>[11]</sup>。同样,Laura J. Bray小组检测了四种白血病细胞系KG1a、MOLM13、MV4-11和OCI-AML3以及急性髓系白血病患者标本的生长情况。研究发现,与2D悬浮培养相比,在3D培养中显示出对柔红霉素(DNR)和(Ara-C)更高的耐药性<sup>[12]</sup>。

综上所述,仿生结构是药物临床试验中的一个重要参数。因为在某些情况下,细胞在2D培养中对药物敏感,但在3D培养中耐药通过与临床试验的比较,发现3D培养能更好地反映白血病细胞的耐药性。一方面,具有较长时间支持白血病细胞的仿生三维支架在药物筛选方面具有巨大的潜力;另一方面,针对药物靶点,可以设计治疗白血病的药物,3D细胞培养系统的应用使研究人员能创建更好的体外模型,从而从体外研究中获得更真实的生理结果。因此,3D培养的使用将降低治疗和制药产品的总体开发成本,并缩短上市时间。

## 4 结论

3D培养为研究细胞与细胞之间的相互作用提供了一个专门的平台,解决了当前培养模型的一个关键挑战。这一体外培养系统允许对患者细胞反应进行个性化分析,为细胞耐药性研究提供了新的见解。

虽然3D培养表现出比2D培养的众多优势。但是目前并没有一种特定的解决方案可以满足所有要求,研究人员必须根据自己的需要选择合适的方法。将这项技术与细胞生物学中的其他现代资源(例如,人类干细胞)结合使用,通过3D培养研究细胞耐药性的特征,并且研究如何在3D培养中逆转耐药性,为药物研发提供新的依据。这些模型的应用将有助于推进基础研究,提高化合物的预测准确性,并减少动物在生物医学科学中的使用。

## 参考文献

- [1] Michael J. Brisco, Pamela J. Sykes, Gaynor Dolman, et al. Early Resistance to Therapy during Induction in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *CANCER RESEARCH*, 2000(60):521-524.
- [2] Amelian A, Wasilewska K, Megias D, et al. Application of standard cell cultures and 3D in vitro tissue models as an effective tool in drug design and development.[J]. *Pharmacological Reports*, 2017(05):861-870.
- [3] Lovitt C J, Shelper T B, Avery V M. Cancer Drug Discovery: Recent Innovative Approaches to Tumor Modeling[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016(09):885-894.
- [4] Ravi M, Paramesh V, Kaviya S R, et al. 3D Cell Culture Systems: Advantages and Applications[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015(01):16-26.
- [5] Langhans SA. Three-Dimensional in Vitro Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning[J]. *Front Pharmacol*, 2018(09):6.
- [6] Knight E, Przyborski S. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro[J]. *Journal of Anatomy*, 2016(11):746-756.
- [7] Knight E, Przyborski S. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro[J]. *J Anat*, 2015(06):746-756.
- [8] Mirabelli P, Coppola L, Salvatore M. Cancer Cell Lines Are Useful Model Systems for Medical Research[J]. *Cancers(Basel)*, 2019(08):1098.
- [9] Rödling L, Schwedhelm I, Kraus S, et al. 3D models of the hematopoietic stem cell niche under steady-state and active conditions[J]. *Sci Rep*, 2017(01):4625.
- [10] Birgersdotter A, Sandberg R, Ernberg I. Gene expression perturbation in vitro—a growing case for three-dimensional(3D) culture systems[J]. *Semin Cancer Biol*, 2005(05):405-412.
- [11] Laura J. Bray, Marcus Binner, Yvonne Körner, et al. A three-dimensional ex vivo tri-culture model mimics cell-cell interactions between acute myeloid leukemia and the vascular niche[J]. *Sci Rep*, 2017(07):1215-1226.
- [12] Guo Jun, Zhao Chunting, Yao Ruyong, et al. 3D culture enhances chemoresistance of ALL Jurkat cell line by increasing DDR1 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2019(03):1593-1600.

# Clinicopathological Analysis of 326 Cases of Renal Biopsy

Yunxia Bai Yan Cai Xian Zhang Rong Liu Nan Yan

Department of General Medicine, South Dian Central Hospital (Gejiu City People's Hospital), Honghe Prefecture, Gejiu, Yunnan, 661000, China

## Abstract

**Objective:** To investigate the epidemiological characteristics of renal diseases and the characteristics of the composition ratio of renal diseases in different age groups in 326 renal biopsy patients in a single center in recent 5 years. **Methods:** The age, pathological type and clinical manifestations of 326 renal biopsies were analyzed retrospectively. **Results:** Primary glomerular disease accounted for 75.12% and secondary glomerular disease 24.85%. IgA nephropathy accounted for 42.33%, followed by mesangial proliferative glomerulonephritis (22.86%) and membranous nephropathy (15.92%). Lupus nephritis was the most common secondary glomerular disease, accounting for 38.27%, followed by diabetic nephropathy (23.46%). The composition ratio of primary glomerulonephritis and secondary glomerulonephritis in different age groups was statistically significant ( $P < 0.001$ ). In addition, 41.03% of patients with membranous nephropathy were aged between 21 and 41 years old, and minor lesions were more likely to occur between 21 and 41 years old, while LgA nephropathy was the most common disease in patients over 61 years old. The most common secondary glomerulonephritis was purpura nephritis (45.45%) under 20 years old, and lupus nephritis (45.16%) was the most common secondary glomerulonephritis between 21 and 41 years old. **Conclusion:** The composition ratio of primary and secondary glomerulonephritis varies with age, and the composition ratio of patients with nephritis of different ages has its own characteristics.

## Keywords

glomerulus; chronic renal failure; biopsy analysis

## 326 例肾活检临床病理分析

白云霞 蔡艳 张弦 刘容 闫楠

红河州滇南中心医院（个旧市人民医院）全科医学科，中国·云南个旧 661000

## 摘要

**目的:** 探讨单中心近5年326例肾活检患者肾脏疾病流行病学特点、不同年龄段肾脏疾病构成比的特点。**方法:** 回顾性分析单中心326例行肾活检者的年龄、病理类型及临床表现等相关资料。**结果:** 原发性肾小球疾病占75.12%，继发性肾小球疾病占24.85%。原发性肾小球疾病以IgA肾病最多，占42.33%，其次分别为系膜增生性肾小球肾炎占22.86%和膜性肾病占15.92%；继发性肾小球疾病中以狼疮肾炎多见，占38.27%，其次是糖尿病肾病占23.46%。各年龄段原发性肾小球肾炎和继发性肾小球肾炎的构成比比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。另外，41.03%的膜性肾病患者年龄位于21~41岁，微小病变好发于21~41岁，而61岁以上患者最常见为LgA肾病。20岁以下最常见的继发性肾小球肾炎为紫癜性肾炎(45.45%)，21~41岁最常见的继发性肾小球肾炎是狼疮性肾炎(45.16%)。**结论:** 原发性和继发性肾小球肾炎构成比均随年龄变化，不同年龄肾炎患者构成比各有特点。

## 关键词

肾小球；慢性肾功能衰竭；活检分析

## 1 引言

肾小球疾病是导致慢性肾功能衰竭的最主要病因。肾穿刺活组织病理检查是目前诊断肾脏疾病最可靠的诊断手段。许多继发性肾脏疾病需依靠肾活检才能明确临床诊断，在肾脏疾病的最终诊断中起着非常重要的作用。通过肾组织活检可以了解患者当时的疾病类型、病变程度，直接指导临床制定及时有效的治疗方案，并初步判断患者的预后情况。自1951年，Inversen和Brun首次应用经皮肾穿刺活体组织检查

的方法诊断肾脏疾病以来<sup>[1]</sup>，中国和国际学者认为肾脏活检患者与肾脏构成与演变存在地域性、种族性差异<sup>[2,3]</sup>。论文对我院肾内科近5年来326例肾组织活检病理资料进行分析，以了解本地区肾脏疾病的构成、临床表现与病理类型的关系。

## 2 资料与方法

### 2.1 一般资料

2014年2月9日-2018年11月1日在我院肾内科行肾活检的患者共326例。男183例(56.13%)，女143例(43.87%)，



男女之比为 1.28: 1, 年龄 10~81 岁, 平均 (31.25 ± 14) 岁, 以青壮年为主。穿刺前临床诊断分别为慢性肾炎、肾病综合征、隐匿性肾炎、急性肾炎综合征、急进性肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎 (LN)、紫癜性肾炎 (HSPN)、妊娠相关性肾炎、血管炎、乙肝相关性肾炎等。患者均无肾穿刺的绝对禁忌证<sup>[4]</sup>。

## 2.2 方法

在超声引导下采用活检枪细针穿刺法。肾活检病理经光镜、免疫荧光及电镜检查。病理分型根据 WHO1982 年、1995 年改良的肾小球疾病组织学分型方案结合临床与实验室结果诊断及中国 2001 年制定的肾活检病理诊断标准指导意见<sup>[5]</sup>。根据患者年龄分为四个年龄段: ≤ 20 岁, 21~41 岁, 41~61 岁, ≥ 61 岁, 分析主要的原发性肾小球疾病病理类型年龄段分布的特点。另外, 对所有数据进行汇总分析近 5 年中所有肾活检病例的病理构成及随时间变化的病理构成比的变化。

## 2.3 统计学处理

所得数据均采用 SPSS21.0 软件分析, 计数资料采用字 2 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 年龄分布

从整体上看, 21~41 岁这一年龄段发生肾小球疾病较为多见, 无论是原发性还是继发性的肾小球疾病均显示这一年龄段发病率最高, 见表 1。

表 1 肾小球疾病的发病率

疾病	≤ 20 岁	21~41 岁	41~61 岁	≥ 61 岁	合计
原发性肾小球疾病	37	126	57	26	245
继发性肾小球疾病	7	42	23	8	81
合计	44	168	80	34	326

表 2 各年龄段发生肾小球疾病所占百分比

疾病	≤ 20 岁	21~41 岁	41~61 岁	≥ 61 岁
LgA 肾病	12.32%	21.74%	29.71%	36.23%
系膜增生性肾小球肾炎	7.15%	35.71%	32.14%	25%
膜性肾病	12.82%	41.03%	25.64%	20.51%
微小病变	0	60%	20%	20%
狼疮性肾炎	9.68%	45.16%	25.81%	19.35%
糖尿病肾病	0	15.79%	63.16%	21.05%
紫癜性肾炎	45.45%	27.27%	18.18%	9.1%

另外, 41.03% 的膜性肾病患者年龄位于 21~41 岁, 微小病变好发于 21~41 岁, 而 61 岁以上患者最常见为 LgA 肾病。

20 岁以下最常见的继发性肾小球肾炎为紫癜性肾炎 (45.45%), 21~41 岁最常见的继发性肾小球肾炎是狼疮性肾炎 (45.16%), 见表 2。

### 3.2 肾活检组织性分型

在 326 例病例中, 原发性肾小球疾病 245 例 (75.15%), 病理为 IgA 肾病 138 例, 系膜增生性肾小球肾炎 56 例, 膜性肾病 39 例, 微小病变 5 例, 局灶节段性肾小球硬化 3 例, 毛细血管内增生性肾炎、增生硬化性肾小球肾炎各例, 新月体性肾炎和 IgM 肾病各 1 例, 见表 3。

表 3 原发性病理类型及所占百分比

病理类型	n	百分比
LgA 肾病	138	56.33%
系膜增生性肾小球肾炎	56	22.85%
膜性肾病	39	15.92%
微小病变	5	2.04%
局灶节段性肾小球硬化	3	1.22%
毛细血管内增生性肾炎	1	0.41%
增生硬化性肾小球肾炎	1	0.41%
LgM 肾病	1	0.41%
新月体性肾炎	1	0.41%
总计	245	100%

继发性肾小球疾病 81 例 (24.85%), 病理为狼疮性肾炎 31 例, 糖尿病肾病 19 例, 乙肝相关性肾炎 7 例, 紫癜性肾炎 11 例, 血管炎相关肾损害 4 例, 高血压性肾病 3 例, 妊娠相关性肾病、肿瘤继发肾病及肾淀粉样变各 2 例, 见表 4。

表 4 继发性病理类型及所占百分比

病理类型	n	百分比
狼疮性肾炎	31	38.27%
糖尿病肾病	19	23.46%
乙肝相关性肾炎	7	8.64%
紫癜性肾炎	11	13.58%
血管炎相关性肾损害	4	4.93%
肿瘤继发性肾病	2	2.47%
妊娠相关性肾病	2	2.47%
高血压性肾病	3	3.7%
肾淀粉样变	2	2.47%
总计	81	100%

### 3.3 临床与病理关系

原发性肾小球疾病的病理类型分布 245 例原发性肾小球疾病, 我院排名前四位的病理类型分别为 IgA 肾病 (56.33%), 系膜增生性肾小球肾炎 (22.85%), 膜性肾病 (15.91%),

微小病变肾病(2.04%)。

图1是2014年至2018年肾脏疾病的病理类型构成谱的变化, IgA肾病一直是个旧市地区最常见的肾脏疾病, 系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)所占比例呈下降趋势, MN和MCD所占比例呈升高趋势, 而其他病理类型所占比例的变化趋势不明显。

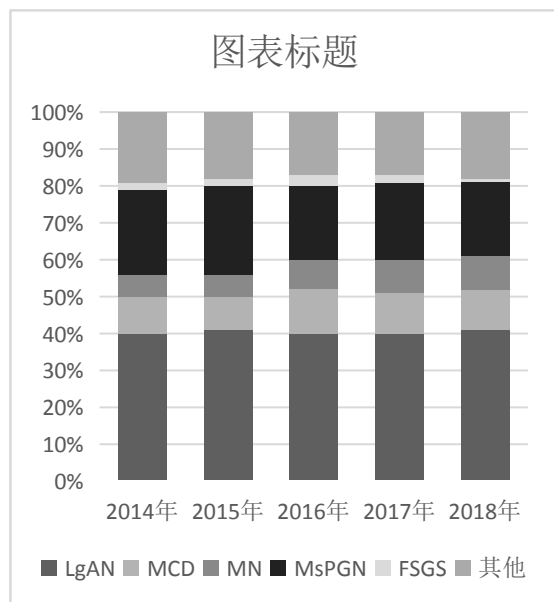


图1 肾脏疾病的病理类型构成谱的变化

#### 4 结论

本次研究肾活检患者来自红河州地区各县市, 多数为长期居住红河地区人员, 临床病理资料完整, 具有一定代表性。男女发病率无明显差异, 发病高峰年龄为21~41岁。研究显示肾小球疾病占绝大多数, 以原发性肾小球疾病为主, 但是继发性肾小球疾病有增加的趋势。在欧美和日本引发继发性肾脏病的主要疾病是DN和高血压肾损害, 由于DN和高血

压肾损害有规范的临床诊断标准<sup>[6]</sup>, 其病变程度在临床上往往能得到正确判断, 病理改变对于诊断和治疗没有重要的指导意义。近年来, 我们对临床诊断有困难和临床表现不典型的患者, 怀疑合并非糖尿病肾损害和高血压肾损害的患者积极行肾活检予以确诊<sup>[7]</sup>使DN和高血压肾损害的比例增高。

肾脏疾病分类复杂, 仅从临床表现和实验室检查很难对某些肾脏疾病做出明确诊断, 若想真正地明确诊断, 指导治疗, 判断预后, 肾组织活检是必不可少的检查方法。综上所述, 肾脏活组织病理检查能明确肾脏病的病变性质、病变部位和病变程度, 为临床疾病诊断、治疗和判断预后提供了有力支持。遵循临床与病理相结合的原则以及重视临床各学科综合水平的提高, 使目前诊断各种继发性疾病, 特别是原来认识较差的疾病更准确。

#### 参考文献

- [1] 邹万忠, 章友康. 肾活检病理诊断图鉴 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [2] Rivera. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999 [J]. Nephrology, 2002(09):1594.
- [3] 尚瑜, 尹爱萍. 5000例肾脏疾病患者肾组织活检临床病理资料分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2011(03):289.
- [4] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [5] 全国肾活检病理诊断研讨会. 肾活检病理诊断标准指导意见 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017(04):270-275.
- [6] 汤梦娟, 刘映红, 卓莉, 等. 成人608例肾活检检查床病理分析 [J]. 中国医师杂志, 2006(08):1126.
- [7] 邹万忠. 肾活检检查病理诊断标准指导意见 (全国肾活检检查病理诊断研讨会) [J]. 中华肾脏病杂志, 2001(04):270.

# Measures and Methods of Controlling Nosocomial Infection in Outpatient Department of Stomatology

Jinxia Wu

Lanzhou Gaolan County People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730200, China

## Abstract

Because the outpatient work of stomatology department is very unique, and the number of patients treated is relatively large, the outpatient work of stomatology department has become a place where the hospital is very prone to infection, so we should do a good job in the reasonable control of infection in the outpatient work of stomatology department, ensuring the safety of life and property of patients plays an irreplaceable role in preventing the spread of the virus. Based on this, this paper analyzes the measures and methods of controlling nosocomial infection in outpatient department of stomatology, and expects to provide relevant reference for future research.

## Keywords

outpatient department of stomatology; controlling nosocomial infection; measures; methods

## 口腔内科门诊控制医院感染的措施和方法

武金霞

兰州市皋兰县人民医院, 中国·甘肃 兰州 730200

## 摘要

因为口腔内科门诊工作非常独特, 再加上所收治的病患人数比较多, 这就使口腔内科门诊已经变成医院非常容易出现感染情况的场所, 所以应该做好医院口腔内科门诊感染工作的合理控制, 保证病患的生命财产安全, 这对避免病毒传播起着不可替代的作用。基于此, 论文分析了口腔内科门诊控制医院感染的措施和方法, 期望经过本研究为未来的有关研究提供相应的参考。

## 关键词

口腔内科门诊; 医院感染控制; 措施; 方法

## 1 引言

口腔内科门诊属于医院出现感染情况的重要场所, 因为口腔内科的独特性, 导致医院感染因素非常繁杂。要想保证病患的健康, 防止出现疾病传播现象, 保证医院感染工作的正常展开显得非常重要。口腔内科门诊感染一方面会对病患的身体与心理健康起到不良影响, 另一方面导致疾病传播。现阶段, 中国医院此方面的感染情况非常严重, 因为感染环节非常繁杂, 加之控制感染困难程度比较高。针对这样的形势, 做好此方面的工作至关重要。

## 2 诊疗器械和清洗消毒灭菌器材

要想更好地控制医院当中的感染情况, 应该做好诊疗器械设备的消毒以及清洗作业。医院口腔门诊应该具备相应的 KAVO 综合治疗椅, 医生要拥有充足的器械设备, 增添热处

理清洗机以及手机专用清洗机等, 使其可以更好地保证设施设备一人一用, 为之后的消毒灭菌作业提供物质基础保障, 有效提高器械设备的清洗效果, 保证灭菌成效<sup>[1]</sup>。

## 3 高速手机和口腔器械的消毒

超声波清洗机可以获得更加理想的清洗质量与成效, 既能防止人工清洗方法对护理人员起到不良影响, 也能防止清洗过程当中水花乱溅导致病毒传播。其中, 3M 安必洁快速多酶清洗液得到的成效比较强, 可以将病患身体的脂类与蛋白质等进行分解。与此同时, 也不会对医疗设备产生腐蚀影响。多种器械设备在经过清洗以后被装入到手机袋当中, 表明其实际灭菌时间与时间, 将其放置在相应的位置上, 防止出现重复消毒现象。如若玻璃调板与调刀和病患之间没有直接进行接触, 在通过超声波进行清洗作业以后, 做好高压蒸汽灭菌作业。因为化学灭菌手段非常容易被时间与浓度所影响,

会对病患身体起到影响,所以医护人员在运用高压蒸汽灭菌方法的时候,必须使用物理手段<sup>[1]</sup>。

做好高速手机消毒作业非常重要。在现代化社会当中,在清洗手机的时候,要严格遵守相应的程序。通常情况下,使用预真空脉冲灭菌设备。此设备能穿透带有孔洞的设备,并且将其中含有的空气气泡进行排除。通过运用此设备进行灭菌操作,能将其加热干燥的优势作用全面发挥出来,进而保证此设备在干燥以后的湿度并不会超出0.2%。一方面保证其实际灭菌成效,另一方面合理储备器械设备。使用手机袋进行独立包装作业以后,加强手机管理<sup>[1]</sup>。

医护人员要重视自身的卫生情况,防止医院当中出现交叉感染,避免病患感染医院病毒。医护人员应该保证自身的卫生,经常洗手与洗澡。医护人员在出诊之前应该仔细洗手,在使用肥皂进行清洗之后,也要使用清水不断进行清洗。有效降低医护人员手部位置的细菌数量,让其与卫生标准相符。在相应的条件下,医护人员在对病患进行诊断与治疗以前,应该佩戴一次性手套,既能避免病患出现感染现象,也可以有效隔离病患带有的病毒。医护人员带有双层手套能防止手部位置出现针刺威胁。如若病患的皮肤出现了破损现象,或者是病患患有非常独特的感染性疾病,医护人员能使用双层手套对病患与自身的人身安全进行保障。

#### 4 加强易感染因素管理

对于医院当中患有口腔疾病的病患而言,其防御水平与免疫系统存有很大程度上的不足与问题,导致病患的抵抗力由于年龄逐步提高而减低。病患的体质非常独特,再加之医院当中的微生物较为集中,让病患已经变成了非常容易被感染的群体。针对这样的情况,医院应该采取科学合理的防护对策。例如,一旦病患患有传染疾病,要对他们展开隔离治疗,使用某些抗生素等。这样可以更好地监测疾病病原菌,有效截断医院感染渠道,实现预防感染的重要目标。与此同时,医护人员要落实有关卫生部门所颁布的《医院感染管理规范》,保证相关口腔门诊规章制度的全面落实,保证诊治病患操作的标准性。医院也应该对医护人员展开定期的健康检查,避免感染现象让医院的损失增加。因此,加强医院易感染因素

的管理工作至关重要<sup>[4]</sup>。

#### 5 增强医护人员感染知识培训

有效提升医护人员的诊断能力,让他们对医院感染进行全面认识,这已经变成当今社会的新型科学,在20世纪80年代开始的时候,此科学得以发展。现阶段,其发展速度逐步加快,并且获得了比较好的质量与效果。在当前的新型大环境下,医护人员应该掌握更多的医院管理与感染知识内容。医院口腔门诊要组织相应的讲座活动,让医护人员全身心的参与到这样的活动当中,进而掌握更多的感染知识,采取科学、合理的感染对策。医院应该保证自身消毒工作的正常展开,明确其实际消毒程序。与此同时,让医护人员积极主动的观看医院感染有关的宣传片,严格遵守相应的程序进行作业,保证其合理性与科学性。避免感染现象经过多种途径出现。医护人员应该保证自身的时代性,学习与掌握更多的知识内容,逐步进行探究,根据理论知识丰富医护人员的经验,避免出现医院内部的感染,有效提高他们的专业水平与综合能力。

#### 6 结语

口腔内科门诊属于医院非常容易发生感染现象的场所,其在医院控制感染过程中占据着重要的位置。需要制定完善的规章制度,保证医疗实际操作的标准性以及规范性,进而减少感染现象的出现。与此同时,医院也要做好消毒设施设备的工作,控制多种感染因素。针对这样的情况,医务人员要掌握感染相关知识,了解病菌消灭的实际成效,避免医院的口腔内科门诊出现感染。

#### 参考文献

- [1] 宋中娥,贾燕,鲍军燕.口腔内科门诊控制医院感染的措施和方法[J].安徽卫生职业技术学院学报,2017(04):101-102.
- [2] 毛艳燕.口腔内科门诊控制医院感染的措施和方法[J].求医问药(下半月),2018(04):192-193.
- [3] 赖淑俭.针对口腔内科门诊控制医院感染的现状与研究[J].大家健康(学术版),2016(05):27-28.
- [4] 李立琴,董秀林.口腔内科门诊控制医院感染的监控与管理[J].中医药管理杂志,2018(20):198-199.

# Discussion on the Edge Effect of Enzyme-Linked Immunosorption Assay

Lingzhi Meng

Peking University Third Hospital Yanqing Hospital (Beijing Yanqing District Hospital), Beijing, 102100, China

## Abstract

**Objective:** The influence of the edge effect of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELA) on the test results. **Methods:** From 2011 to 2013, four blood samples were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for hepatitis B, hepatitis C, syphilis, and AIDS. Fourteen blood samples with marginal effects were rechecked with the same batch of reagents and compared with the initial results. **Results:** Among the 14 specimens, the “gray zone” of specimen No.2 was judged to be reactive, specimen No.10 is reactive after review, and the rest of the specimens were non-reactive, the re-examination results were significantly different from the initial results at  $P < 0.05$ . **Conclusion:** In the enzyme-linked immunosorbent assay, the quality control of the whole process of the experiment is implemented to avoid the occurrence of edge effects and reduce the workload of laboratory staff, reducing the rate of elimination of blood donors is of great significance to the establishment of a regular team of unpaid blood donors.

## Keywords

enzyme-linked immunosorbent assay; blood testing; marginal effects

# 影响酶联免疫吸附实验边缘效应的探讨

孟立志

北京大学第三医院延庆医院（北京市延庆区医院），中国·北京 102100

## 摘要

**目的:** 酶联免疫吸附实验(ELA)边缘效应对检测结果的影响。**方法:** 2011-2013年血液四项检测乙肝、丙肝、梅毒、艾滋的酶联免疫吸附实验(ELISA)检测结果发生边缘效应的14个血液样本用同一批号试剂进行双孔复查,与初次结果比较。**结果:** 14份标本中2号标本“灰区”判为有反应性,10号标本复查有反应性,其余标本复查结果无反应性,复查结果与初次结果比较  $P < 0.05$  具有显著性差异。**结论:** 在酶联免疫检测中实施实验全过程的质量控制,避免边缘效应的发生,减小实验室工作人员的工作量,减少献血者的淘汰率,对建立固定无偿献血着队伍的归队具有重要意义。

## 关键词

酶联免疫吸附实验; 血液检测; 边缘效应

## 1 引言

酶联免疫吸附实验(ELISA)是血站血液免疫检测技术常规检测方法,因其操作简单、灵敏度高、特异性强的特点在临床上应用广泛,一般包括试剂准备、样本采集、加样、温育、洗板、显色、比色、结果判断等步骤。其中,任何一项操作不当都有可能导导致试验误判的发生。“边缘效应”是在酶联免疫吸附实验中使用96孔板的ELISA测定中,外周孔显色明显较中心孔深的现象。本章忽略标本、试剂、加样、洗板、显色等因素,只针对实验过程中发生边缘效应的样本

做一回顾性分析。

## 2 材料与方法

### 2.1 试剂

HBsAg由中国北京万泰公司提供,批号为20101204、20110711、20120611和20120917;抗-HIV由中国北京万泰公司提供,批号为201110508和201200916;抗-HCV由中国北京金豪公司提供,批号为201006104和2012030308;TP由中国北京金豪公司提供,批号为201006106和2010120408。

### 2.2 标本来源

2011-2013年ELISA检测中发生边缘效应的14名无偿献血者标本;0.2IU/mlHBsAg标准品购自中国北京康彻斯坦

**【作者简介】**孟立志(1972-),男,中国北京人,主管检验师,从事输血质量控制和输血检验工作研究。

生物技术有限公司。

### 2.3 方法

参照《全国临床检验操作规程》(第3版),按照试剂盒说明书进行操作。

### 2.4 仪器

E-STAR 全自动酶免分析系统一体机(瑞士生产)。

## 3 结果

### 3.1 2011-2013 年四项 ELA 实验检测及复查结果

2011-2013 年四项 ELA 实验检测中发生边缘效应的 14 个样本 S/CO 值和同一样本同一批号试剂双孔平行复查 S/CO 值结果,见表 1。

表 1 2011-2013 年四项 ELA 实验检测及复查结果

实验项目	献血码	s/co 值	复检 s/co 值 1	复检 s/co 值 2
1.HBV	0010312001936	0.981	0.133	0.086
2.HCV	0010313000199	0.972	0.860	0.580
3.HIV	0010313000524	0.861	0.360	0.381
4.TP	0010311000788	1.633	0.030	0.030
5.TP	0010311000786	0.690	0.022	0.022
6.TP	0010311000202	0.630	0.039	0.022
7.TP	0010311000795	1.293	0.190	0.230
8.HBV	0010311000802	0.711	0.048	0.038
9.HCV	0010311000905	0.764	0.124	0.206
10.HBV	0010311001157	37.55	28.33	26.86
11.HBV	0010311002162	4.592	0.057	0.067
12.HBV	0010311002155	2.481	0.048	0.057
13.HBV	0010312000309	1.026	0.280	0.214
14.HIV	0010312001406	3.308	0.135	0.107

### 3.2 两种孵育方法的对比

以 0.2IU/mlHBsAg 标准品作为样品,采用 37℃水浴箱 1h、37℃孵育箱 1h,2 种不同温育方式检测 HBsAg,读取吸光度 A 值,将周围孔(96 孔周边 36 孔)和中央孔的吸光度 A 值分组 t 检验,结果见表 2。

表 2 周围孔和中央孔的数值

	中央孔 A (s)	周围孔 A (s)	P
水浴法	0.308 (0.023)	0.291 (0.038)	< 0.05
孵箱法	0.283 (0.028)	0.358 (0.047)	< 0.01

## 4 讨论

《血站技术操作规程(2015 版)》血清学检测结果判定,初次试验为有反应性的检测标本的后续处理有 2 种选择。以同一试验对原血样(或从血袋导管重新取样)做双孔复试,如果双孔复试结果均为无反应性,其初试有反应性可能由于假反应性或技术误差导致,检测结论为无反应性,血液可放行供临床使用;如果双孔复试结果中任何 1 孔为有反应性,则检测结论为有反应性,对应的血液及由其制备的所有成分应隔离并报废,将血液标本转送相关实验室做进一步确证或补充试验<sup>[1]</sup>。本实验室采用方案 1 再结合血液中心核酸检测报告发出最终报告。

ELISA 的报告方式为小于 cutoff 值判为无反应性,大于或等于 cutoff 值判为有反应性,为解决检测“窗口期”及试剂敏感性不足的问题,而在实际工作中常在酶联免疫吸附实验检测试剂盒临界 cutoff 值的基础上上下设一定的区域作为“灰区”,落在此区域的检测结果,虽然还没真正达到临界 cutoff 值,但也列为不合格结果<sup>[2]</sup>,吸光度值较高且目测有显色标本即“灰区”,提示有抗体活性存在,因为在感染早期(血清转阳期)由于抗体含量低,仅出现 OD 值轻微升高是可能的。一般将 OD 值在阈值下 10% 范围的样品定位灰色带<sup>[3]</sup>,为避免输血后感染疾病的发生,减小输血风险,本实验室将 HBV、HIV、TP 的 cutoff 值基础上上下设 40% 作为灰区,而 HCV 下设 50% 作为灰区。表 1 在 2011-2013 年初检四项 HBV、HCV、HIV、梅毒感染标志物实验中发生边缘效应的 14 份有反应性标本进行了复试,试验中 2 号标本“HCV 灰区”判为有反应性,10 号标本复查 HBV 有反应性,其余 12 份标本判为无反应性。表 2 两种孵育方法的对比,不同的孵育方式均会导致边缘效应,中央孔和周围孔的吸光度值有显著性差异,水浴法较温箱法稳定,边缘效应影响较小<sup>[4]</sup>。试验中发现将聚苯乙烯实验板从室温(通常在 25℃左右)置于 37 度水浴箱,板孔升温时,在外周孔与中心孔之间存在热力学梯度,外周孔显色明显较中心孔颜色深,实验中 ELISA 板应和水面充分接触,使反应溶液温度迅速平衡,温育时应加贴封纸,这样可防止孔内液体成分蒸发或水珠等杂质溅入孔内,以免影响检测结果,尽量消除边缘效应,提高测定的准确性和重复性。

## 5 结语

为了保障血液安全,提高血液检测质量,避免输血传播

疾病,血液检测尤其重要,血液检测最终结论是血液放行与否的重要依据。只有检测合格的血液方可放行供临床使用,检测不合格的血液不得放行<sup>[1]</sup>。不仅要提高实验室技术人员的检测技术水平,更要提高实验室技术人员的质量安全意识。加强实验室质量控制,做好室内质控(IQC)保证实验室的人员经过培训、仪器设备经过校准、选择灵敏度高、特异性强、重复性好的优质试剂,认真做好室内质控失控原因分析。参加室间质量评价(EQA)找出差距、分析原因,控制实验结果的准确性。避免试验中边缘效应的发生造成假阳性,增加了献血者的淘汰率,降低了固定无偿献血者的招募率,对

建立固定无偿献血队伍的归队具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 国家卫生计生委.血站技术操作规程(卫医政发【2015】95号附件)[S].2015.
- [2] 王林.酶联免疫吸附试验“灰区”不合格在无偿献血血液检测中的作用与意义[J].检验医学与临床,2014(02):237.
- [3] 胡继征,余妙嫦.9种抗-HCV试剂质量比较[J].中国输血杂志,2003(04):263.
- [4] 许斌,朱虎定.ELISA检测HBsAg影响因素的探讨[J].临床检验杂志,2000(04):232.

# Effect of Budesonide Aerosol Inhalation on Inflammatory Factors and Immune Function in Children with Chlamydia Pneumonia

Lu Liu Jie Chen\* Beibei Jin Mi Hu Yuanyuan Zhao

Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei, 430000, China

## Abstract

Objective: To observe the therapeutic effect of Budesonide aerosol inhalation on Chlamydia pneumoniae in children, analyze its influence on inflammatory factors and immune function, and provide reference for the treatment of Chlamydia pneumoniae in children. Method: 96 children with Chlamydia pneumoniae from May 2018 to May 2019 were selected as the research objects. The children were randomly divided into control group and observation group, 48 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, while the observation group was treated with budesonide atomization inhalation. The curative effect and clinical symptom disappearance time of the two groups were compared, and the serum inflammatory factor levels of the two groups before and after treatment were compared and the difference of immune function. Result: The cure rate and total effective rate of children in the observation group were 65.71% and 93.57%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (50.71% and 72.86%); The time of fever reduction, cough disappearance, wheeze disappearance and lung rale disappearance in the observation group were significantly shorter than those in the control group; after 4 and 7 days of treatment, the serum TNF- $\alpha$  in the observation group was significantly shorter than that in the control group. The levels of serum IgA, IgG, IgM, C3 and C4 in the observation group were significantly lower than those in the control group Academic significance ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Budesonide can effectively regulate cellular immunity and humoral immunity, promote the recovery of children with Chlamydia pneumoniae as soon as possible and improve the effect of basic treatment, which has a positive significance in the treatment of Chlamydia pneumoniae.

## Keywords

Chlamydia pneumoniae; budesonide; aerosol inhalation; inflammatory factors; immune function

# 布地奈德雾化吸入对衣原体肺炎患儿炎症因子及免疫功能的影响

刘路 陈杰\* 金蓓蓓 胡蜜 赵媛媛

武汉市第三医院, 中国·湖北 武汉 430000

## 摘要

目的: 观察布地奈德雾化吸入治疗小儿衣原体肺炎的疗效, 分析其对患儿炎症因子及免疫功能的影响, 为小儿衣原体肺炎的治疗提供参考。方法: 选取2018年5月-2019年5月来医院就诊衣原体肺炎患儿96例为研究对象, 将患儿随机分为对照组和观察组, 各48例, 对照组采用常规治疗, 观察组则加用布地奈德雾化吸入治疗, 比较两组患儿疗效及临床症状消失时间, 比较治疗前后两组患儿血清炎症因子水平及免疫功能差异。结果: 观察组患儿治愈率和总有效率分别为65.71%和93.57%, 明显高于对照组的50.71%和72.86%; 观察组患儿退热时间、咳嗽消失时间、喘息消失时间和肺部啰音消失时间明显短于对照组; 治疗4d、7d后, 观察组患儿血清肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-8 (IL-8)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和白介素-2 (IL-2) 水平明显低于对照组, 而白介素-4 (IL-4) 水平为明显高于对照组; 观察组患儿血清IgA、IgG、IgM、C3和C4水平明显低于对照组, 以上组间比较差异均有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。结论: 布地奈德能有效调节机体细胞免疫和体液免疫, 有利于促进衣原体肺炎患儿尽快恢复并提高基础治疗的效果, 在衣原体肺炎治疗中具有积极意义。

## 关键词

衣原体肺炎; 布地奈德; 雾化吸入; 炎症因子; 免疫功能

## 1 引言

肺炎已成为儿科就诊的主要原因, 引起肺炎的病原菌有  
多种多样, 主要有细菌、病毒、支原体衣原体等。衣原体作

为近年来发现的一种病原体, 它引起的肺炎也越来越引起人们重视。

衣原体肺炎 (Chlamydia pneumoniae, CP) 是由肺炎衣原体引起的肺部感染性疾病, 是临床常见的小儿下呼吸道感



疾病。肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*, CP) 目前已成为儿童社区获得性肺炎的常见病原体之一, 社区儿童感染率在 4.1%~28.6%<sup>[1]</sup>。衣原体肺炎是由 CP 引起的下呼吸道感染, 其病变主要发生在肺间质, 故胸片上的改变主要为间质性肺炎和支气管肺炎为多。以往认为衣原体感染病情一般较轻, 对大环内酯类抗生素效果好, 或呈自限性。但近年来发现 CP 感染所致的大叶性肺炎病例逐渐增多, 且病情较重, 部分病例治疗棘手, 肺炎衣原体 (CP) 近年来成为儿童复杂和迁延性肺炎的重要病原体, 免疫功能紊乱与衣原体肺炎的发生密切相关。因此, 抑制局部炎症反应、调节机体免疫平衡在衣原体肺炎的治疗中具有积极意义<sup>[2]</sup>。布地奈德是一具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素, 临床上主用于糖皮质激素依赖性或非依赖性的支气管哮喘、哮喘性慢性支气管炎、急性支气管炎的治疗<sup>[3]</sup>。近些年来, 布地奈德治疗衣原体肺炎的疗效也逐渐得到了广泛认可, 本研究对临床表现进行评估的基础上, 同时对衣原体肺炎患者血清炎症因子水平和免疫功能进行了检测, 以探讨布地奈德雾化吸入治疗小儿衣原体肺炎的疗效及机制, 为衣原体肺炎的治疗提供新的治疗思路及治疗靶点。本研究对 890 例肺炎中 96 例诊断为儿童 CP 肺炎的临床资料进行调查分析, 现报道如下。

## 2 资料与方法

### 2.1 对象

以 2018 年 5 月-2019 年 5 月于武汉市第三医院儿科住院的 890 例肺炎中 96 例诊断为儿童 CP 肺炎为研究对象, 患儿经家属知情同意, 均符合 CP 肺炎诊断标准, 随机分成对照组和观察组, 各 48 例, 对照组采用常规治疗, 观察组除采

**【基金项目】**武汉市第三医院首义院区肾内科、痛风与关节疾病诊疗组, 武汉市卫健委基金 (项目编号: WX19Z38)。

**【作者简介】**刘路 (1988-), 女, 本科学历, 武汉市第三医院光谷院区儿科护师, 从事儿内科学研究。

金蓓蓓 (1993-), 女, 本科学历, 现任武汉市第三医院光谷院区儿科护师。

胡蜜 (1991-), 女, 本科学历, 现任武汉市第三医院光谷院区儿科护师。

赵媛媛 (1981-), 女, 研究生学历, 主治医师, 现就职于武汉市第三医院首义院区肾内科。

**【通讯作者】**陈杰 (1982-), 男, 研究生学历, 主治医师, 武汉市第三医院首义院区肾内科, 从事免疫性疾病研究。通讯邮箱: chenjiedenny@161.com。

用常规治疗外, 加用布地奈德雾化治疗, 比较两组患儿疗效及临床症状消失时间, 比较治疗前后两组患儿血清炎症因子水平及免疫功能差异。

方法患儿均于入院次日晨起、入院第 4 日、出院前 1 日, 空腹采集静脉血行血常规、C 反应蛋白、肝功能、心肌酶、肺炎衣原体 IgM (CP-IgM)、肺炎支原体 IgM (MP-IgM) 等检测, 并行胸部影像学检查。患儿 MP-IgM 和 CP-IgM 阴性, 4 日后再次检测 CP-IgM、MP-IgM, 以降低漏诊率, 检测方法采用 ELISA 法, 对 96 例患儿的临床资料进行分析。

### 2.2 一般情况

96 例诊断为 CP 肺炎 (男 47 例, 女 49 例), 发病率为 10.8%, 计算发病率为 10.8%, 入院前平均病程 6.2 天, 其中  $\geq 15$  天 6 例 (5.9%)。CP 肺炎的年龄分布特点: 1 月~1 岁 9 例, 1~3 岁 18 例, 3~5 岁 26 例, 5~14 岁 49 例; CP 肺炎的季节分布特点: 春季 27 例, 夏季 10 例, 秋季 26 例, 冬季 35 例, 冬、春两季 62 例占 CP 肺炎患儿的 60.8%。

### 2.3 病原检测和感染情况

所有病例均在发病 1 周~1 个月查出 CP-IgM 阳性, 其中 58 例在发病 1 周内测定 CP-IgM 呈阴性, 1 周后复查阳性; 单纯衣原体感染 18 例, 与其他病原体混合感染 78 例。

### 2.4 临床特点症状

发热 64 例: 其中低热 22 例, 中等热 28 例, 高热 14 例, 无热 38 例, 热程不等; 咳嗽 93 例, 阵发性刺激性干咳 68 例, 有痰 25 例, 咳嗽持续时间较长; 喘息 29 例。

体征: 肺部固定性中小水泡音 52 例, 肺部哮鸣音 31 例, 单侧呼吸音减低 8 例。

X 线表现: 肺部点片状阴影 59 例 (右肺为主), 弥漫性絮状影 6 例, 双肺条索状阴影 6 例, 肺部实变影 9 例。

并发症: 胸腔积液 14 例, 肺不张 1 例, 呼吸衰竭 2 例, 心肌损伤 2 例, 肝脏受损 5 例, 中性粒细胞减少症 5 例, 血小板增多症 3 例, 低蛋白血症 1 例, 脑膜炎 2 例, 泌尿系感染 1 例。

### 2.5 治疗情况

全部病例给予大环内酯类药物阿奇霉素或红霉素治疗, 21 例在 1 周后复查 CP-IgM 转阳性后给予大环内酯类药物治疗。

### 3 临床资料

两组患儿间性别、年龄、入院前病程及体温等临床资料, 差异无统计学意义, 见表1。

表1 两组患儿间临床资料比较

项目	对照组		观察组	
	男	女	男	女
性别(例)	25	23	22	26
年龄(岁)	2.94 ± 1.53		2.85 ± 1.57	
病程(d)	4.25 ± 1.13		4.01 ± 1.09	
体温(℃)	38.54 ± 0.74		38.73 ± 0.75	

#### 3.1 治疗方法

所有患儿均根据病情给予退热、镇咳、祛痰液、吸氧和支气管扩张等基础治疗, 静脉滴注阿奇霉素, 或罗红霉素颗粒口服, 10mg/kg, 溶于5%葡萄糖注射液中静脉滴注, 连续治疗5d后改为阿奇霉素片口服, 5mg/kg, 每日1次。观察组患儿在此基础上加用布地奈德雾化吸入治疗, 每次布地奈德2ml加生理盐水10ml, 雾化吸入10min, 每日2次, 连续治疗7~12d。

#### 3.2 观察指标

治疗前后对患儿进行常规体格检查、血尿常规检测、肝肾肾功能检测。记录临床症状消失时间, 治疗后第4天、出院前1天进行疗效判定。疗效判断标准: 治愈: 患儿临床症状及体征消失, 胸部X射线检查显示实变影消失, 血常规正常, 且肺炎衣原体免疫球蛋白IgM抗体转阴; 显效: 患儿临床症状及体征消失, 患儿体温恢复正常, 胸部X射线检查显示, 实变影明显吸收或大部分消失; 好转: 体温有所下降, 实验室检查未恢复正常, 胸部X射线检查显示实变影稍好转; 无效: 患儿临床症状及体征无改善甚至有加重趋势, 体温未见下降, 胸部X射线检查显示实变影未消退或增大。

总有效率 = (治愈总数 + 显效总数) / 总例数 × 100%。

#### 3.3 检验方法

分别在治疗前及治疗后4d、出院前1天采集静脉抗凝血5ML, 采用免疫速率散射比浊法检测血清中免疫球蛋白IgA、IgG、IgM、C3、C4水平, 采用ELISA试剂盒检测血清中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素-8(IL-8)、干扰素-γ(IFN-γ)、和白介素-2(IL-2)水平明显低于对照组, 而白介素-4(IL-4)则较对照组升高。

#### 3.4 观察指标

(1) 炎性因子: 抽取患儿治疗前后的空腹静脉血, 3000r/min, 离心10min分离血清, 取上清液, 置放于-20℃冷冻设备(青岛Haier冰箱)备检。运用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测人白介素(IL-1β)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素-8(IL-8)、白介素-4(IL-4)水平, 试剂盒由购自Genzyme公司, 依据说明进行操作。

(2) 对比两组治疗前后心率、呼吸频率、经皮血氧饱和度等临床指标。

(3) 对比两组治疗前后体重及血气指标, 包括动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)。

#### 3.5 统计分析

使用spssL7.0软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 采用t检验; 计数资料以百分数表示, 采用χ<sup>2</sup>检验, p < 0.05为差异有统计学意义。

### 4 结果

#### 4.1 两组患儿疗效比较

观察组患儿治愈率和总有效率分别为65.71%和93.57%, 高于对照组的50.71%和72.86%, 组间比较差异有统计学意义(p < 0.05), 见表2。

表2 两组患儿治疗有效率(%)比较

疗效	对照组例数	%	观察组例数	%	χ <sup>2</sup> 值	p值
治愈	26	57.78	31	68.89	6.53	< 0.05
显效	6	13.33	7	15.56	1.17	> 0.05
好转	3	6.67	5	11.11	10.28	< 0.05
无效	10	22.22	2	4.44	8.47	< 0.05
总有效	35	77.78	43	95.56	21.64	< 0.05

#### 4.2 两组患儿临床症状体征改善时间比较

观察组患儿退热时间、咳嗽消失时间、喘息消失时间和肺部啰音消失时间均显著短于对照组, 组间比较差异有统计学意义(p < 0.05), 见表3。

表3 两组患儿临床症状体征改善时间(d,  $\bar{x} \pm s$ )比较

指标	对照组例数	观察组例数	χ <sup>2</sup> 值	p值
退热时间(d)	4.98 ± 1.32	3.71 ± 1.09	3.98	< 0.05
咳嗽消失时间(d)	7.16 ± 2.45	6.09 ± 1.81	4.14	< 0.05
喘息消失时间(d)	8.34 ± 2.13	6.28 ± 1.43	9.76	< 0.05
肺部啰音消失时间(d)	7.28 ± 1.56	6.02 ± 1.41	4.25	< 0.05

### 4.3 两组患儿治疗前后血清炎症细胞因子水平比较

治疗前两组患儿间各项血清炎症细胞因子水平差异无统计学意义；治疗后观察组患儿血清 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平显著低于对照组，而 IL-4 水平则显著高于对照组 ( $p < 0.05$ )，见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后血清炎症细胞因子水平  
(ng/L,  $\bar{x} \pm s$ ) 比较

指标	对照组 (N = 48)		观察组 (N = 48)		P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
TNF- $\alpha$	26.3 $\pm$ 5.5	328.9 $\pm$ 34.3	25.9 $\pm$ 5.1	17.1 $\pm$ 3.4	< 0.05
IL-8	328.9 $\pm$ 34.3	287.2 $\pm$ 30.9	342.3 $\pm$ 32.4	201.4 $\pm$ 26.8	< 0.05
IFN- $\gamma$	26.3 $\pm$ 5.5	19.9 $\pm$ 3.9	25.9 $\pm$ 5.1	17.1 $\pm$ 3.4	< 0.05
IL-2	328.9 $\pm$ 34.3	287.2 $\pm$ 30.9	342.3 $\pm$ 32.4	201.4 $\pm$ 26.8	< 0.05
IL-4	2.3 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.8	5.4 $\pm$ 0.7	< 0.05

### 4.4 两组患儿治疗前后免疫球蛋白、补体水平比较

治疗前两组患儿间各项免疫球蛋白水平差异无统计学意义；治疗后观察组患儿血清 IgA、IgG、IgM 水平显著低于对照组 ( $p < 0.05$ )，治疗后观察组患儿血清 C3、C4 水平显著低于对照组 ( $p < 0.05$ )，见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后免疫球蛋白水平  
( $\mu$ g/L,  $\bar{x} \pm s$ ) 比较

指标	对照组 (N = 48)		观察组 (N = 48)		P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
IgA	0.91 $\pm$ 0.35	0.73 $\pm$ 0.21	0.95 $\pm$ 0.32	0.65 $\pm$ 0.13	< 0.05
IgG	7.86 $\pm$ 1.58	9.52 $\pm$ 1.61	7.71 $\pm$ 1.49	8.29 $\pm$ 1.45	< 0.05
IgM	1.95 $\pm$ 0.51	1.15 $\pm$ 0.28	1.86 $\pm$ 0.57	0.95 $\pm$ 0.13	< 0.05
C3	7.86 $\pm$ 1.58	9.52 $\pm$ 1.61	7.71 $\pm$ 1.49	8.29 $\pm$ 1.45	< 0.05
C4	1.95 $\pm$ 0.51	1.15 $\pm$ 0.28	1.86 $\pm$ 0.57	0.95 $\pm$ 0.13	< 0.05

## 5 讨论

肺炎是中国儿童最常见疾病之一，也是目前导致住院患儿死亡的首位病因<sup>[4]</sup>，严重威胁中国儿童的身体健。肺炎衣原体是继细菌、病毒和支原体肺炎之后的又一重要病原体<sup>[5]</sup>，是下呼吸道感染常见的病原体，作为一种介于病毒与细菌之间、无细胞壁的病原体，也是目前所知最小的、能独立生存的、引起人类感染的原核细胞，其在无氧和有氧环境中均能生长。

近年来国际文献报道 CP 肺炎在儿童肺炎中的发病率为 4.1%~28.6%<sup>[1]</sup>。本研究发现，CP 肺炎的发病率为 11.5%，其结果和大多数文献报道基本相符。儿童 CP 感染的发病率随年龄升高<sup>[6]</sup>。Schmidt 等<sup>[7]</sup> 研究结果表明发病高峰为 12 月份

至次年 4 月份（即冬、春季节）。CP 常常与病毒、支原体混合感染（占 82.4%）。CP 感染机体后可引起特异性的细胞免疫和体液免疫，但这种保护性免疫较弱，且 CP 属胞内寄生，代谢活跃，不易清除，所以易造成持续和反复感染，导致宿主细胞的超敏反应。衣原体肺炎其病变主要发生在肺间质<sup>[8]</sup>，故胸片上的改变主要为间质性肺炎和支气管肺炎为多。加之 CP 肺炎常常没有特征性表现，而且易出现合并症，所以 CP 感染是肺炎复杂化和迁延不愈的原因之一。咳嗽为其主要症状，持续时间长；其次为喘息、哮喘发作，对初次喘息患儿进行回访有发展为哮喘的病例，应注意 CP 易诱发儿童出现喘息，且与哮喘形成密切相关。因此，对于肺炎患儿出现慢性咳嗽、喘息或哮喘发作需警惕 CP 感染。

既往认为 CP 肺炎对大环内酯类药物治疗大部分有效，近年来发现，儿童和老年人是肺炎衣原体的易感人群，与儿童和老年人体液免疫功能低下、细胞免疫功能失调等因素有关。但近年来，有大量报道，呈大叶性肺炎改变的衣原体肺炎有逐渐增多的趋势<sup>[9-10]</sup>，而且临床发病急，病情重，极易合并胸腔积液、肺不张及肺外系统受累等严重并发症，因此其发病机制和治疗方法的研究越来越受到重视。

因此，在儿童衣原体肺炎的临床治疗中除了对抗感染治疗、对症治疗外，还需加强免疫调节的治疗<sup>[11]</sup>。在临床工作中需重视肺炎衣原体感染的可能性，对复杂和迁延不愈的肺炎尽早检查肺炎衣原体，早期给予针对性治疗，将有助于减轻呼吸道症状，缩短病程和降低死亡率，对于降低儿童肺炎的患病率、预防及控制相关疾病的发生有积极意义。

糖皮质激素具有抗炎、抗过敏及调节免疫等功能<sup>[12]</sup>，其机制是减轻充血，抑制炎症细胞向炎症部位移动，阻止炎症因子的产生，抑制吞噬细胞功能，稳定溶酶体膜等，故可减轻肺部炎症渗出，解除支气管痉挛，改善血管通透性和微循环，促进炎症吸收。本研究显示，激素治疗组阿奇霉素或罗红霉素联合糖皮质激素治疗后，体温下降快，咳嗽缓解快，肺部 X 线阴影吸收快；而且 CRP、ESR、IL-2、IL-6 等炎性指标比常规治疗组均恢复快。而在肺功能方面，经过治疗复查肺功能，激素治疗组与常规治疗组肺功能中反映大气道功能的指标 FEV1、FVC、PEF、FEF25 上升明显，说明患儿大气道功能恢复快，而反映小气道功能的指标 FEF50、FEF75、FEF25-75 等恢复慢，但相对于常规治疗组，激素治疗组患儿 FEF50、FEF75、FEF25-75 等指标上升快，表明激素可减轻

气道高反应,从而可以改善小气道阻塞情况,改善肺功能。综上所述,糖皮质激素辅助治疗小儿肺炎衣原体肺炎可明显改善临床症状,促进肺部炎症吸收,改善肺功能,并且激素剂量小,短程应用,副作用小,临床未发现不良反应。故主张在肺炎衣原体肺炎急性期、病情重、发展迅速、治疗棘手时可考虑早期联合使用糖皮质激素。

衣原体肺炎发病感染 CP 机制目前尚不十分清楚,目前主要倾向于呼吸道上皮细胞吸附作用、直接侵入和免疫学发病机制等学说<sup>[13]</sup>。其中免疫学发病机制越来越受到重视。人体后体内产生 IgM、IgG、IgA。MP-IgM 与人体组织存在部分共同抗原,当 CP 感染机体后可产生相应组织的自身抗体并形成免疫复合物,激活补体,引起增生和破坏性病变,导致患儿热程长,病情重、肺部实变重及并发症的发生。另外,细胞免疫在衣原体感染中亦占有重要地位,有报道衣原体感染刺激免疫活性细胞产生细胞因子,如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  等,导致肺内炎症加重并出现肺外各系统的并发症<sup>[14]</sup>。这些均提示体液免疫和细胞免疫共同参与了 CP 感染的发病过程,为衣原体肺炎应用免疫抑制剂如糖皮质激素提供了理论依据。而短疗程使用激素,抑制过强的炎症反应,及早控制病情,也是近年来在小儿肺炎的治疗中使用激素的最新适应证<sup>[15]</sup>。

实际临床工作中,近年来发现一部分衣原体肺炎单纯使用大环内酯类抗生素治疗效果不理想,患儿持续高热,CRP、ESR 升高明显,白细胞大多在正常范围,而且加用第二、三代头孢霉素或青霉素联合治疗效果仍不理想,不支持合并细菌感染,但加用激素治疗后,患儿症状、体征得到较快控制,病程明显缩短,并发症减少<sup>[16]</sup>。

布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素,具有强大的抗炎作用,能有效抑制白细胞浸润及吞噬反应,从而减少各种炎症因子的释放,改善炎症症状。通过雾化吸入治疗后,布地奈德能形成溶胶微粒,达到在支气管肺泡富集的作用,具有剂量小、起效迅速和作用时间长的功能。本研究发现,在常规治疗的基础上加用布地奈德雾化吸入治疗后,衣原体肺炎患儿的治愈率和总有效率较对照组明显提高,而发热时间、咳嗽持续时间、喘息持续时间和肺部啰音持续时间较对照组明显缩短。研究证实布地奈德雾化吸入治疗能提高衣原体肺炎患儿的治疗效果、缩短病程。T 淋巴细胞及其分泌的细胞因子的功能变化是导致免疫异常的重要机制,

IFN- $\gamma$  和 IL-2 为 Th1 类细胞因子,能介导 T 淋巴细胞发挥细胞免疫作用,帮助体积分清除病原菌,当发生感染后 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平上升<sup>[17]</sup>。IL-4 则为 Th2 类细胞因子,参与体液调节。经治疗后,衣原体肺炎患儿 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平下降,IL-4 上升,说明患儿 Th1 细胞受抑、Th1 细胞免疫处于相对优势,有利于机体产生特异性免疫球蛋白,从而控制感染。治疗后观察组血清 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平显著低于对照组,而 IL-4 水平则显著高于对照组,说明观察组患儿细胞免疫失调得到了更好的改善,有利于病情的恢复。

体液免疫功能降低与衣原体肺炎的发生密切相关,IgA、IgM 和 IgG 均是由体液免疫的 B 淋巴细胞分泌的,衣原体感染后首先刺激 B 细胞产生 IgA、IgM,两周后再产生 IgG。本研究发现,衣原体肺炎患儿经治疗 10d 后 IgA、IgM 水平下降而 IgG 水平上升。而治疗后观察组患儿血清 IgA、IgG、IgM 水平显著低于对照组 ( $p < 0.05$ ),说明布地奈德能抑制淋巴细胞过度激活和淋巴细胞增殖,从而有利于衣原体肺炎病情的缓解。

综上所述,布地奈德能有效调节机体细胞免疫和体液免疫,有利于促进衣原体肺炎患儿尽快恢复并提高基础抗感染治疗的效果,在衣原体肺炎治疗中具有积极意义。

## 6 结论

本研究探讨了衣原体肺炎的相关免疫特征及治疗方法,但由于病例较少,属于单中心研究,希望以后进一步扩大病例数,多中心联合研究,观察衣原体肺炎相关免疫特征及治疗方案。

## 参考文献

- [1] 陈凌,张建华.衣原体肺炎的流行病学[J].国际儿科学杂志,2009(06):638-639+670.
- [2] 盛玲.布地奈德雾化吸入法治疗小儿肺炎的疗效研究[J].临床医药文献电子杂志,2020(36):137.
- [3] 吕青兰.糖皮质激素治疗重症肺炎研究进展[J].医学理论与实践,2020(11):1748-1749+1758.
- [4] Yu Y, Fei A. 非典型病原体感染在社区获得性肺炎中的地位[J].中国实用内科杂志,2017(02):184.
- [5] 章曼曼,林立,李昌崇.儿童社区获得性肺炎病原及混合感染研究进展[J].中国实用儿科杂志,2019(12):1034-1037.
- [6] 曹肖琪,张影,金美玉,等.儿童肺炎衣原体肺炎发病情况分析[J].

- 中国妇幼保健,2014(09):1371-1372.
- [7] 陈李好. 2305例呼吸道疾病患儿肺炎支原体和肺炎衣原体联合检测的分析[J]. 中国医药指南,2014(35):142+144.
- [8] 施毅,印洁. 肺炎衣原体呼吸道感染发病机制研究进展[J]. 国外医学·呼吸系统分册,2000(02):88-90.
- [9] 朱文斌,方俊梅. 儿童社区感染大叶性肺炎120例病原构成比及影像学特点分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2020(02):170-172.
- [10] 张雪静,吴福玲,何潇,等. 儿童大叶性肺炎1040例临床分析[J]. 中国医药指南,2018(28):87-88.
- [11] 石小软. 免疫治疗对重症肺炎病人免疫功能指标表达的影响[J]. 泰山医学院学报,2018(03):336-337.
- [12] 夏晓清,熊彬. 糖皮质激素在社区获得性肺炎中的辅助治疗作用的研究进展[J]. 广东医学,2016(16):2510-2512.
- [13] 林峰,张梓荆. 小儿衣原体肺炎[J]. 中华儿科杂志,1987(04):243-245.
- [14] 赵延斌. 肺炎衣原体急性呼吸道感染的治疗体会[J]. 临床合理用药杂志,2012(21):99-100.
- [15] 王云茹. 糖皮质激素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效观察分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2018(93):103.
- [16] 刘美霞,韩二清. 肾上腺皮质激素在呼吸内科疾病中的治疗分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2020(36):153.
- [17] 陈林琴,冯晓鸿,陶晓军. 感染性肺炎患儿炎症反应及免疫功能相关指标水平变化及临床价值研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017(98):19228-19229.

# Research Progress of miRNA in Prostate Cancer

Lixin Chen Jierong Mo Zhixian Ao Jianjun Liu\*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China

## Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignant tumors of the genitourinary system in elderly men. A variety of tumor suppressor genes or tumor suppressor genes play an important role in the progression of prostate cancer. As a highly conserved endogenous non-coding single-stranded small molecule, miRNA is involved in various cell biological processes such as cell differentiation, proliferation, apoptosis and metastasis, and is closely related to tumor occurrence, metastasis, and prognosis. The paper reviews the latest research progress of miRNA in prostate cancer.

## Keywords

prostate cancer; micro RNA; prognosis

## miRNA 在前列腺癌中的研究进展

陈立新 莫介荣 敖智宪 柳建军\*

广东医科大学附属医院泌尿外科, 中国·广东 湛江 524000

## 摘要

前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 多种抑癌基因或抑癌基因在前列腺癌进展中起重要作用。miRNA 作为一种高度保守的内源性非编码单链小分子, 参与细胞分化、增殖、凋亡和转移等多种细胞生物学过程, 与肿瘤的发生、转移、预后等密切相关。论文针对 miRNA 在前列腺癌中的最新研究进展进行综述。

## 关键词

前列腺癌; 微小 RNA; 预后

## 1 引言

前列腺癌 (Prostate cancer, Pca) 在男性泌尿生殖系统中最常见, 是导致男性癌症死亡的第六大原因, 近年中国前列腺癌的发病率和死亡率逐渐上升<sup>[1]</sup>。目前, 前列腺癌的治疗措施包括手术、化疗、放疗和靶向治疗, 但前列腺癌发生发展的具体分子机制尚未完全明确, 仍缺乏有效的治疗策略。

## 2 miRNA 简介

microRNA (miRNA) 是一组内源性非编码功能 RNA, 长度约为 18~25 个核苷酸, 通常由位于基因间区和内含子基因区域的 DNA 区域转录而来<sup>[2]</sup>。miRNA 从初始加工到最终成熟, 均由 RNA 聚合酶 II 转录。然后, 在细胞核中将 pri-miRNA 裂解为茎环前体 miRNA (pre-miRNA), 之后在细胞质中 pre-miRNA 被 Dicer 酶处理并与 Argonaute (AGO)

蛋白结合, 形成沉默复合物 (RISC)。组装到 RISC 复合物中的成熟 miRNA 通常与靶 mRNA 的 3' UTR 区域结合, 并且通常抑制蛋白质翻译<sup>[3]</sup>。

## 3 miRNA 与前列腺癌

在多种癌症中 miRNA 表达异常极其常见。近年来利用基因芯片、qRT-PCR 等高通量技术可以证实大多数肿瘤中 miRNA 表达失调<sup>[4]</sup>。在临床上 miRNA 被证实可应用于肿瘤的预测和诊断、监测肿瘤的复发情况。因不同国家和地区人群的生活方式、生存环境、医疗护理的获得以及遗传背景有较大差异, 其所在地的前列腺癌发病率也不相同, 近年来中国前列腺癌的发病率和死亡率逐渐上升。尽管常规 PSA 检测在早期检测方面取得了显著的进步, 但 PSA 可能会因感染、炎症或良性前列腺增生 (BPH) 而波动, 从而导致高假阳性率<sup>[5]</sup>。

目前, 用于前列腺癌早期检测和随访的现有生物标志物较少, 这导致其难以早期诊断、缺乏及时治疗 and 预后不良。大量的研究

【作者简介】陈立新 (1992-), 硕士研究生学历, 现任职于广东医科大学附属医院泌尿外科研究室, 从事泌尿系肿瘤研究。

证明, miRNA 可通过调节细胞代谢、分化、发育和凋亡等生物学过程, 进而在前列腺癌中扮演原癌基因的角色或抑癌基因的角色<sup>[6]</sup>。Ilknur Suer MS 等使用 miRNA 芯片分析了 20 例复发性和 20 例非复发性前列腺癌患者的 miRNA 表达, 通过进一步的 qRT-PCR 分析, 证实了在复发性前列腺癌中 miR-424 的显著下调和 miR-572 的显著上调<sup>[7]</sup>。大量 miRNA 在人类基因组中被挖掘与探索, 其中大多数在包括前列腺癌的癌细胞和人类肿瘤中失去了调控。miRNA 生物通路发生突变、转录调控的失控以及表观遗传学的改变可能单独或更有可能共同促进 miRNA 在肿瘤发生发展中的作用<sup>[8]</sup>。例如, Chen 等通过 qRT-PCR 检测前列腺癌组织 (52 例) 和癌旁组织 (52 例) 中的 MiRNA-215-5p, 并分析 miRNA-215-5p 与前列腺癌病理分期及总生存期的关系, 发现 miRNA-215-5p 在前列腺癌组织和细胞系中低表达, 且低表达 miRNA-215-5p 与前列腺癌患者预后差密切相关, 而 PGK1 在前列腺癌组织和细胞系中表达上调, 其高表达与前列腺癌患者预后差密切相关, 提示 miRNA-215-5p 可以通过靶向下调 PGK1 来缓解前列腺癌的恶性进展<sup>[9]</sup>。在不同癌症患者和健康人的生物体液中 (包括血清、血浆、尿液等), miRNA 的差异表达已经被诸多报道。因此, 通过 miRNA 确定新的生物标志物, 可以帮助预测患者的结果并改善预后。Wang 等从血液和尿液中分离出的某些外泌体 miRNA, 如 miR-375、miR-21 和 -miR141 差异表达明显, 具有区分前列腺癌与健康个体的能力, 并与肿瘤分期和转移风险相关<sup>[10]</sup>。而 Thomas Stefan Worst 等人研究证明 miR-99b-5p 在前列腺癌组织细胞外囊泡中的表达明显高于良性组织。此外, 前列腺癌患者血浆来源的细胞外囊泡中 miR-10a-5p ( $p = 0.018$ ) 和 miR-29b-3p ( $p = 0.002$ ) 过表达, 但在相应的组织样本中, miRNA 表达没有明显差异。因此, 细胞外囊泡中的 miR-10a-5p 和 miR-29b-3p 可以作为潜在的前列腺癌检测标志物<sup>[11]</sup>。既往有研究表明 miRNA 相关治疗可能提高前列腺癌化疗的疗效。如 mCRPC 患者在接受阿比特龙和多西他赛治疗后血浆中的 miR-141-3p 和 miR-375-3p 水平降低, 进一步研究发现高水平的 miR-141-3p 和 miR-375-3p 与 mCRPC 患者较短的总生存期 (OS) 显著相关<sup>[12]</sup>。miRNA 在前列腺癌化疗药中具有重要作用, 深入研究这一机制意义重大。

#### 4 结论

miRNA 作为一种小分子的核苷酸非编码 RNA, 以

mRNA 为靶点降低蛋白表达, 参与细胞增殖、分化、发育和凋亡等生物学过程, 它们在包括前列腺癌在内的多种疾病中起着重要作用。尽管近年来研究进展显著, 对前列腺癌与 miRNA 之间的关系仍不完全了解, miRNA 的临床应用仍存在很多问题, 如很少有研究明确提出一种特定的 miRNA 作为生物标志物。因此, 需要进一步研究明确 miRNA 在前列腺癌中的具体调控机制, 为选择合适的 miRNA 生物标志物和特异性更高的 miRNA 相关药物提供坚实基础。

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019(01):7-37.
- [2] Chitwood DH, Timmermans MCP. Small RNAs are on the move[J]. *Nature*, 2010(7314):415-419.
- [3] Bohnsack MT. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. *RNA*, 2004(02):185-191.
- [4] Asada K, Kobayashi K, Joutard S, et al. Uncovering prognosis-related genes and pathways by Multi-Omics analysis in lung cancer[J]. *Biomolecules*, 2020(04):524.
- [5] Dall'Era, MA. Active surveillance for early-stage prostate cancer[J]. *Cancer*, 2008(08):1650-1659.
- [6] Tutar Y. miRNA and cancer. Computational and experimental approaches[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014(05):429.
- [7] Suer I, Guzel E, Karatas OF, et al. MicroRNAs as prognostic markers in prostate cancer[J]. *The Prostate*, 2018(03):265-271.
- [8] Brown J A, Bourke E. Practical bioinformatics analysis of miRNA data using online tools[J]. *Methods Mol Biol*, 2017(09):195-208.
- [9] Chen, J, Xu LF, Hu HL, et al. MiRNA-215-5p alleviates the metastasis of prostate cancer by targeting PGK1[J]. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2020(02): 639.
- [10] Wang J, Ni J, Beretov J, et al. Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in prostate cancer[J]. *Crit. Rev Oncol Hematol*, 2020(05):102860.
- [11] Stuoelyte K, Daniunaite K, Bakavicius A, et al., The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2016(06): 707-715.
- [12] Zedan AH, Osther PJS, Assenholt J, et al. Circulating miR-141 and miR-375 are associated with treatment outcome in metastatic castration resistant prostate cancer[J]. *Scientific Reports*, 2020(01):227.

# Development and Prospect of gene editing technology based on Crisper cas9

Lili Qin

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

## Abstract

Since 2013, a new gene editing technology, clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) / cas9, has attracted great attention and become the hottest gene editing system. Its emergence promotes the development of gene editing technology and shows a broad application prospect. With the continuous emergence of new and improved gene editing technologies based on the CRISPR/Cas system, genes can be easily recombined or single bases can be freely replaced or deleted without cutting DNA. Compared with the CRISPR/Cas system, these improved alternative technologies are more flexible, providing a brand-new program for genetic engineering and therapy, and also providing a powerful technical support for the comprehensive research of genes. At present, the technology has carried out precise gene modification in the genome of embryonic stem cells, bacteria, zebrafish and mice. Therefore, it has become a cost-effective and convenient tool for a variety of genome editing purposes, including gene therapy research. We believe that the continuous innovation of gene editing technology based on CRISPR / CAS system will play a more important role in the field of biological research in the future. Therefore, the paper systematically introduces CRISPR/cas9 gene editing technology in order to have a deeper understanding of gene editing technology.

## Keywords

CRISPR / cas9; gene editing; clustering

## 基于 Crisper cas9 基因编辑技术的发展及前景

秦丽丽

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

## 摘要

自2013年以来,一种新的基因编辑技术——规律成簇的间隔短回文重复序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR) / cas9,受到人们的高度重视,成为目前最热的基因编辑系统。它的出现推动了基因编辑技术的发展,展现出了令人期待的广阔应用前景。随着基于CRISPR/Cas系统新的、改良的基因编辑技术不断涌现,可以在不切割DNA的前提下,轻易地对基因进行重组或者对单碱基进行自由替换、删除。与CRISPR/Cas系统相比而言,这些改良后的替代技术显得更加灵活,为基因工程和治疗提供了全新的方案,也为基因的全面研究提供了强大的技术支持。目前,该技术已经在胚胎干细胞、细菌、斑马鱼、小鼠的基因组进行了精确的基因修饰。因此,它已经成为各种基因组编辑目的(包括基因治疗研究)的一种成本有效且方便的工具。我们相信,基于CRISPR/Cas系统不断革新的基因编辑技术会在未来的生物研究领域发挥更加重要的作用。在此,论文系统地介绍CRISPR/cas9基因编辑技术,以便对基因编辑技术有更深入地理解。

## 关键词

CRISPR)/cas9; 基因编辑; 成簇

## 1 引言

成簇的规则间隔的短回文重复序列(CRISPR) - CRISPR 相关蛋白9(Cas9)系统,是自然界中抵抗噬菌体感染和质粒转移的细菌防御机制<sup>[1]</sup>。广泛存在于众多原核生物基因中,其中II型为CRISPR/Cas免疫系统依赖Cas9内切酶家族靶向和剪切外源DNA。自2002年首

次被人们所定义以来,CRISPR一直以其奇特的结构与特殊的功能吸引着各国科学家们的共同关注。在建立诸如CRISPR/Cas9的RNA引导工程核酸酶之前,可编程的DNA结合核酸酶如锌指核酸酶(ZNFs)和转录激活因子样效应核酸酶(TALENs)被用于编辑DNA。然而,工程化这种序列特异性DNA结合蛋白是耗时且具有挑战性的,这极大地阻碍了这些技术的广泛使用<sup>[1]</sup>。由于设计CRISPR引导的核酸酶的容易性和速度,CRISPR/Cas9

【作者简介】秦丽丽(1994-),女,内蒙古医科大学研究生,专业为呼吸内科,从事慢阻肺研究。



系统快速解决了最常用的脱氧核糖核酸编辑工具，并在包括哺乳动物和灵长类动物在内的各种生物中促进了大量的基因编辑研究。

中国基因测序市场处在成长阶段。未来，在技术进步、政策培育等因素推动下，基因测序工程会给人类健康预防与疾病治疗带来革命性的变化。一方面，基因测序行业拥有巨大的应用前景，包括肿瘤、心脑血管疾病个体化用药、遗传性疾病早期筛查、产前筛查等；另一方面，基因测序在 CTC（即“循环肿瘤细胞”）、ctDNA（即“肿瘤基因组的 DNA 片段”）的应用上还有待突破。这也将是未来精准医疗的发展方向之一，对生命科学研究方向，以及靶向药物的开发，将有直接的推动作用。基因编辑领域也迎来了重大技术突破。2012 年，科学家发现，细菌用以对抗病毒的 CRISPR-Cas9 系统，可以作为简单、灵活的基因组编辑工具。过去的基因修改技术，需要制造大量的人工蛋白，并且只能一个一个地修改基因。而 CRISPR 的优势在于，它是通过对细胞 DNA 进行精确地靶向修饰来发挥作用，能实现批量地修改基因，且编写能力更加高效精准。

## 2 CRISPR/Cas 系统的结构和功能

CRISPR/Cas 系统的功能根据 Cas 蛋白序列和结构的不同分为三类。i 型和 iii 型 CRISPR/Cas 系统的免疫机制相当复杂，没有应用于基因组工程<sup>[4]</sup>。CRISPR/Cas 系统最简单的是 ii 型，它只需要一个单一的多功能 Cas9 就能干扰入侵的遗传元件<sup>[2]</sup>。大量的 Cas9 蛋白只存在于不同的细菌 ii 型 CRISPR 系统中<sup>[5,6]</sup>。这些 Cas9 核酸酶的范围从大约 900 到 1600 个氨基酸 (AA)，分为三个亚类：ii-A 型、ii-B 型和 ii-C 型，基因组工程中最常用的 Cas9 是由化脓性链球菌 (Sp) 的 ii-A CRISPR 系统改造而来的<sup>[2]</sup>。在这种免疫反应过程中，入侵的 DNA 首先被切成小块，并整合到 CRISPR 基因座。然后该基因座被转录为单一的非编码前体 CRISPR RNA (前 crRNA)，进一步加工成短段成熟的 crRNA。与第二种非编码 RNA，反式激活 CRISPR RNA (TracrRNA) 一起，crRNA 最终与核酸内切酶 Cas9 形成核糖核蛋白复合物，Cas9 识别并切割入侵的 DNA<sup>[3]</sup>。为了简化该系统，2012 年，通过将 CRISPR RNA 与 TracrRNA 融合，他们产生了单

个指导 RNA (sgRNA)<sup>[3-5,7]</sup>。与大多数已知的 DNA 结合蛋白不同，Cas9 是一种 RNA 引导的核酸酶，其序列特异性主要来自其引导 RNA 和靶 DNA 位点之间的沃森-克里克碱基配对以及 Cas9 和 DNA 的短原空间相邻基序 (PAM) 之间的直接相互作用<sup>[2]</sup>。CRISPR/Cas9 的特异性很大程度上由 PAM 和 gRNAs 5' 端 17-20nt 序列决定<sup>[8]</sup>。Cas9 产生的位点特异性 DNA 双链断裂诱导内源性细胞 DNA 修复过程，可用于工程基因组。DSB 通常通过两种途径修复，同源定向修复 (HDR，如果同源模板可用) 或非同源末端连接 (NHEJ)<sup>[9]</sup>。NHEJ 是一个容易出错的过程，可以快速连接断裂的末端，但在目标位点产生小的插入和缺失，这通常导致目标基因的功能被破坏或取消。DSB 也可以通过 HDR 修复，它能够重组外源 DNA，并可用于引入转基因或精确的基因组编辑<sup>[3,7]</sup>。

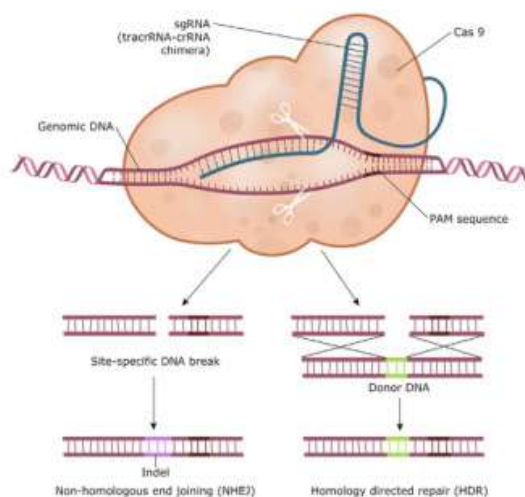


图 1 目标 DNA 是由嵌合单导 RNA (sgRNA) 介导的

图 1 是 Cas9 招募到目标 DNA 是由嵌合单导 RNA (sgRNA) 介导的。它包含一个识别目标序列的原间隔基序 (PAM)。cas9 诱导的 DSBs 可以通过 NHEJ 引起 indel 突变或 HDR 修复，HDR 使用一个合成供体 DNA 模板，从而引入所需的序列变化。

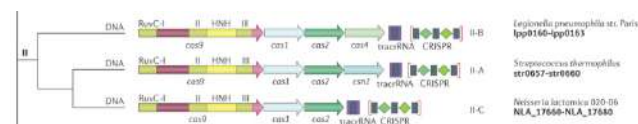


图 2 II 类 CRISPR Cas 系统分类方案

## 3 CRISPR/Cas9 系统的优点

虽然 Cas9 已经被广泛用作研究工具，但一个特别令

人兴奋的未来方向是 Cas9 作为治疗遗传性疾病的治疗技术的发展。对于由功能缺失突变引起的单基因隐性疾病（如囊性纤维化、镰状细胞性贫血），Cas9 可用于纠正致病突变。与传统的通过病毒载体介导的过表达来传递功能性基因拷贝的基因扩增方法相比有许多优势，特别是新的功能性基因是在其自然环境中表达的。对于等位基因特异性靶向，可以设计能够区分目标基因中单核苷酸多态性（SNP）变异的导向 RNA。例如当 SNP 属于 PAM 序列时<sup>[5]</sup>。

以前，基因组功能丧失筛选依赖于 RNA 干扰（RNAi）方法，该方法在 RNA 水平上抑制基因表达，而不影响 DNA 序列。RNAi 可能只会导致部分基因抑制，并具有不可预测的偏离目标的影响。此外，抑制是暂时的，因此限制了其在临床实践中的应用。因此，当针对相同的基因时，CRISPR/Cas9 技术可以产生或宣告基因类型，这可以使相关基因的鉴定更容易。就靶向的局限性而言，CRISPR/Cas9 方法只能靶向作用与 NGG PAM 相邻的序列，并且不是所有外显子都包含这样的可靶向序列。除了修复遗传疾病的突变之外，Cas9 介导的基因组编辑还可以用来在体细胞组织中引入保护性突变，以对抗非遗传或复杂的疾病。虽然这些目标基因也可以通过 siRNA 介导的蛋白质敲除来解决，但 NHEJ 介导的基因失活的一个独特优势是能够获得永久的治疗益处，而不需要继续治疗<sup>[5]</sup>。

CRISPR-Cas9 系统最重要的优势之一是它不依赖于蛋白质工程（如 ZFNs、巨核酸酶和 TALE 核酸酶），而是依赖于要识别的 sgRNA 和目标 DNA 之间的沃森-克里克碱基配对。此外，CRISPR-Cas9 易于使用，因为只需合成一小块新的 20nt RNA 片段就可以靶向新的位点，从而避免了基于 ZFN 和 TALEN 的方法中费力耗时的设计和克隆完整蛋白质结构域。

## 4 CRISPR/Cas9 系统的限制性

CRISPR-Cas9 基因编辑显示明显的脱靶效应以及低效率。CRISPR/Cas9 脱靶效应可能在癌细胞系中更普遍。即使小核糖核酸和目标脱氧核糖核酸之间存在一些错配，也可能发生 DSB，这可能导致与靶基因无关的基因发生改变。CRISPR-Cas9 编辑的低效率是一个限制，特别是对于体内应用，由于基因编辑是序列特异性的，因此对于不同的靶目标和递送方法，效率会有很大差异。CRIS-

PR-Cas9 的一个限制是由 PAM 基序决定的——一位点必须包含 NGG PAM 序列才能进行基因编辑，这些扩展了 CRISPR 作为基因编辑工具的精确性和适用性。

## 5 CRISPR/Cas9 系统面临的挑战

Cas9 作为基因组编辑工具的快速发展，在从临床治疗到农业生产到携带疾病的昆虫物种的种群控制的应用中具有变革性的潜力。Cas9 技术的快速进步给管理其安全、可靠和符合道德规范的应用的监管带来了挑战。科学家、生物伦理学家、政策制定者和公众对如何以道德和负责任的方式使用基因编辑技术而不妨碍有益的科学研究和发现有很多争论。这项技术应该用于人类胚胎吗？如果这些问题的答案是肯定的，在哪些情况下适用？除了编辑人类基因组的能力，Cas9 还提供了通过编辑植物和动物基因组来彻底改变生态系统的可能性。通过编辑作物和牲畜的基因组，有可能大大提高粮食产量。基于 cas9 的基因组编辑技术也被认为是控制疾病传播人群的一种可能方法，如传播疟疾的蚊子。这可以通过使用基因驱动技术来实现，这种技术促进了儿童群体中基因突变的快速传播。尽管使用基于 Cas9 的基因驱动有很大的潜力，但关于如何或是否应该使用这项技术仍有很多争论。随着生物发现的快速发展，有必要进行讨论，以确保以安全和负责任的方式使用基因组编辑技术。

## 6 结论

尽管我们还没有充分利用 CRISPR/Cas9 的潜力，但这项技术已经给基因组研究带来了革命性的变化。展望未来，我们可以预见 CRISPR/Cas9 技术将为基础生物科学研究人员和临床医生带来的进步。基础科学家已经利用 CRISPR/Cas9 技术在操纵生物学方面取得了长足的进步。尽管迄今为止大多数研究都集中在第二类 Cas9 蛋白上，但从其他不同种类的细菌和古细菌中发现更广泛的 CRISPR 系统还有很多有待发现的地方。新的 CRISPR 系统隐藏在我们周围生物的基因组中，未来可能会继续给我们带来惊喜，提供强大的突破性技术。

## 参考文献

- [1] JIANG F, DOUDNA J A. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms[J]. Annual review of biophysics, 2017(01): 505-529.

- [2] HRYHOROWICZ M, LIPÍŃSKI D, ZEYLAND J, et al. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering[J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2016(03): 233–240.
- [3] HSU P D, LANDER E S, ZHANG F. Development and Applications of CRISPR–Cas9 for Genome Engineering[J]. *Cell*, 2014(06): 1262–1278.
- [4] ZHANG C, QUAN R, WANG J. Development and application of CRISPR/Cas9 technologies in genomic editing[J]. *Human Molecular Genetics*, 2018(R2): 79–88.
- [5] HRYHOROWICZ M, LIPÍŃSKI D, ZEYLAND J, et al. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering[J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2016(03): 233–240.
- [6] LIANG P, XU Y, ZHANG X, et al. CRISPR/Cas9–mediated gene editing in human tripronuclear zygotes[J]. *Protein & Cell*, 2015(05): 363–372.
- [7] REDMAN M, KING A, WATSON C, et al. What is CRISPR/Cas9?[J]. *Archives of disease in childhood – Education & practice edition*, 2016(04): 213–215.
- [8] TORRES–RUIZ R, RODRIGUEZ–PERALES S. CRISPR–Cas9 technology: applications and human disease modelling[J]. *Brief Funct Genomics*, 2017(01): 4–12.
- [9] KARLGREN M, SIMOFF I, KEISER M, et al. CRISPR–Cas9: A New Addition to the Drug Metabolism and Disposition Tool Box[J]. *Drug Metab Dispos*, 2018(11): 1776–1786.

# Diagnosis and Treatment of Dysentery

Shurong Zhong Wei Zhong Chazhen Xia

Gugang Central Health Center, Liuyang City, Hunan Province, Liuyang, Hunan, 410301, China

## Abstract

Dysentery is a common intestinal infectious disease in summer and autumn. The etiology is mostly from dampness and heat invasion or unclean food, or because of heat greed, excessive cold, resulting in cold and heat inclusion, diet stagnation, heat stagnation and dampness steam, mutual obstruction of gastrointestinal tract, adverse disease. This paper discusses the clinical treatment of dysentery in traditional Chinese medical.

## Keywords

dysentery; traditional Chinese medical; dialectics; treatment

## 痢疾的辨症论治

钟书荣 钟威 夏茶珍

湖南省浏阳市古港中心卫生院, 中国·湖南 浏阳 410301

## 摘要

痢疾多发于夏季、秋季, 是一种常见肠道传染病。病因多由湿热内侵或食不洁食物, 或因热贪凉, 过食生冷, 以致寒热夹杂, 饮食停滞, 热郁湿蒸, 互阻胃肠, 逆发本病。论文对痢疾的中医临床治疗手段进行探讨。

## 关键词

痢疾; 中医; 辨症; 治疗

## 1 引言

痢疾主症是发热恶寒, 腹痛, 里急后重, 大便脓血。前人认为“无积不化痢”痢无补法, 主张清理肠胃, 消导积滞, 消除脓血便为主。清代喻昌则提出“逆流挽舟法”近代医家认为这是上策。因本病的产生, 是外有暑湿蕴郁, 卫气不疏; 内有积滞蕴热, 表里不和, 寒热交杂, 三焦不畅, 深入血分, 化为脓血, 而成痢疾。用逆流挽舟法治疗痢疾初期, 多以疏表邪而利气机, 内以化积化滞而调肠胃, 以表疏热解, 气机开畅, 热郁自解, 痢亦痊愈。笔者治痢, 师其意而选用藿香正气散配葛根芩连汤。佐以芍药, 功效甚显。

## 2 痢疾的治疗原则及分类

治疗痢疾, 当须解除大便脓血及里急后重, 古人云: “行血则便胀自愈” “调气则后重自除” 痢疾的脓血便, 是由于

湿热蕴郁, 伤于血分, 所以用行血的方法, 血行则郁热解除, 脓排则肌肉新生, 便脓自愈。关于用调气解除后重, 是因后重的机理为气分郁结, 三焦不畅, 湿邪中阻, 故以调气法治之, 后重病自除, 所谓调气法, 不仅是几味调气药, 而包含消除气分郁结种种治法, 如气分热则凉之则调; 若有寒湿用温化方法亦是调, 治痢疾与治其他疾病一样, 也需审证求因, 辨证施治, 一般可分为湿热痢、寒湿痢、久痢三种。

## 3 湿热痢的中医治疗

湿热痢: 暑挟湿, 湿热不化, 与肠胃积滞互阻而成。开始头晕身热, 阵阵恶寒, 腹痛里急后重, 大便滞下不爽, 带有脓血便, 每日次数较多。舌苔白腻根厚红, 脉多滑数成浮滑数, 胸中烦闷, 胃不纳, 其主要证治如下。

(1) 初起表邪较重, 见寒热头痛, 周身乏力, 腹痛, 大便带有脓血, 里急后重, 舌苔白腻, 脉浮滑数。治疗以疏表化湿为主, 消化湿热为, 多佐导滞, 用荆防败毒去人参; 芥穗 6g, 防风 6g、羌活 3g、独活 3g、葛根 10g、黄芩 9g、

【作者简介】钟书荣 (1952-), 男, 中国湖南浏阳人, 本科学历, 现任湖南省浏阳市古港中心卫生院中医科副主任医师, 从事中医临床研究。

黄连 3g、赤芍 6g、焦三仙各 10g。

(2) 偏于热重时, 症见下痢较重, 大便见有脓血, 次数甚多, 寒热烦泻口干, 小色黄, 舌苔黄质绛, 脉象数。可用清化湿热方法, 如葛根苓连汤, 葛根 10g、黄芩 12g、黄连 6g、生甘草 6g、木香 6g、焦三仙各 10g。

(3) 表邪已解, 湿热积滞互阻不化, 舌红苔黄根厚, 身热已解, 腹痛里急后重, 大便带有脓血, 日行 20 次左右, 脉象多滑数有力。可用温苦化湿, 消导和滞法, 如芍药汤加减: 赤芍 10g、白芍 10g、炒官桂 3g、葛根 6g、黄芩 10g、黄连 6g、木香 6g、槟榔 10g、大黄 1g (冲)。

(4) 湿热积滞, 深入血分, 下痢脓血, 赤多白少, 腹痛后痛, 小溲赤热, 舌红绛而口干, 脉弦滑急数。用苦坚泄热法, 仿白头翁汤, 白头翁 12g、黄芩 10g、川连 6g、葛根 10g、黄柏 6g、秦皮 6g、银花 20g、地榆 10g、防风 6g。

(5) 湿热灼阴, 热痢较重, 形体消瘦, 干呕不止, 噤口不能进食, 舌绛干裂少津, 脉多细数成细弦滑数。当先输液救津, 再予甘寒育阴, 苦涩折热, 可用开噤散; 易人参改沙参。沙参 30g、麦冬 12g、银花 20g、赤芍 12g、冬瓜皮 30g、黄连 6g、白头翁 12g、另米汤合牛奶代饮, 以增营养。

## 4 寒湿痢的中医治疗

寒湿痢: 痢疾因治疗失误, 或体质过差, 湿从寒化, 或属素体下焦虚寒, 又因过食生冷, 脾胃阳气受, 升不足, 寒湿留而不化, 也能发生下痢。其症腹痛多为隐痛, 得暖即舒, 喜按喜温, 舌苔白质淡, 脉象多沉或沉迟微弱等<sup>[1]</sup>。治疗当温脾暖中, 补气祛寒, 不可用攻消寒泄之品, 其主要证治如下。

(1) 寒湿下痢, 腹痛不重, 喜暖喜温, 面色苍白, 四肢不温, 下痢白多赤少, 腹中隐隐不舒, 白苔白淡润, 脉象沉迟力弱, 周身疲乏少力, 可用香运温中方法, 药如不换金正气散, 苏叶 6g、苏梗 6g、桔枝 6g、炮姜 6g、炒官桂 6g、苍术 6g、厚朴 6g、木香 6g、白芍 10g、炙甘草 10g、鸡内金 10g。

(2) 下元不足, 寒湿伤脾, 暑季过食生冷, 腹痛隐隐不休, 下坠后重, 气短, 舌苔白润而腻, 脉象沉迟无力, 大便时带脓血, 不多, 胃中痞满, 不思纳, 当用温运中州法, 少佐消导之品。方用桂枝 6g、肉桂粉 3g、炮姜炭 6g、木香 6g、生地黄 6g、苍术 6g、白术 6g、枳壳 6g、白蔻仁 2g、焦谷芽 10g、焦麦芽 10g、鸡内金 6g。

## 5 久痢的中医治疗

久痢: 久痢原因很多, 除了误治、失治, 亦有因病人不与医生配合所致。治疗方法必须详审病情, 随证施治。其主要证治如下。

痢疾经久不愈, 正气大伤, 湿热不清, 饮食失当, 运化难以恢复正常, 舌苔根厚而腻, 脉多滑数而力弱。治以升阳运化, 调和脾胃, 方用香砂枳术丸合保和丸化裁: 升麻 6g、葛根 6g、炒官桂 3g、炮姜 3g、木香 6g、砂仁 2g、枳壳 6g、炒白术 9g、焦三仙 6g。

久痢正气大伤, 脾胃运化力弱, 舌淡苔白, 脉象软弱无力, 可见扶脾开运为务, 少佐补正。用香砂六君子汤加味, 升麻 6g、柴胡 6g、荆芥穗炭 6g、党参 10g、砂仁 3g、茯苓 10g、白术 10g、山药 15g、冬瓜皮 15g。

高年久痢, 正气难以恢复, 时时汗出, 汗后形寒, 便则脱肛, 四肢逆冷, 舌胖苔白, 脉沉细小弱, 可用温养升运, 少佐固涩, 仿真人养脏汤方意, 党参 10g、淡附片 10g、黄芪 20g、升麻 10g、柴胡 6g、炮姜 6g、炒官桂 6g、干姜 6g、诃子肉 6g、芡实 10g、茯苓 10g。

## 6 痢疾辩证治疗中的另外分型

痢疾在辩证治疗中还可以分为疫毒痢, 寒温痢, 虚寒痢, 休息痢, 噤口痢。

### 6.1 疫毒痢

疫毒痢需要使用清热解毒凉血的方法治疗, 主要选择的方药为白头翁汤(《伤寒论》)以及芍药汤(《素问病机气宜保命集》)进行加减治疗。使用药物有黄芩, 白头翁, 秦皮, 黄连, 芍药, 当归, 槟榔, 木香, 山楂, 连翘, 银花, 地榆, 鲜马齿苋。如果患者发生高热神昏的情况, 属于热毒深入营血, 需要添加 30~60g 的水牛角, 另外添加 1 支紫雪散或者 1 丸安宫牛黄丸或局方至宝丹, 化服, 每天使用 2 次。还可以服用 40~60ml 的清开灵, 加入 500ml 5% 的葡萄糖盐水, 每天使用 2 次, 具有开窍醒神, 清营凉血的作用<sup>[2]</sup>。

### 6.2 寒温痢

寒温痢需要使用温补脾肾的方法治疗, 主要使用方药为真人养脏汤(《太平惠民和剂局方》)。使用药物有肉豆蔻、党参、肉桂、木香、诃子、白术、罂粟壳、灶心土、甘草、白芍、干姜。如果患者出现明显畏寒肢冷的情况, 可以添加附子,

吴萸具有温肾壮阳的作用。对于中气下陷，滑肠脱肛的患者，需要将木香去掉，添加黄芪，具有升麻益气的作用。对于大便不爽，挟积滞的患者，将罂粟壳，诃子去掉，添加槟榔，山楂进行行气导滞。

### 6.3 虚寒痢

虚寒痢在发病后会出现时轻时重，病程较长，带有白凉，下痢稀薄，便下不畅，小腹隐痛，甚至滑脱不禁，畏寒肢冷，身倦乏力，口淡不渴，食少神疲，苔薄白，舌质淡，脉细弱。在治疗中也需要使用温补脾肾的药物。主要使用方药为真人养脏汤（《太平惠民和剂局方》）。使用药物有肉豆蔻、党参、肉桂、木香、诃子、白术、罂粟壳、灶心土、甘草、白芍、干姜。

### 6.4 休息痢

休息痢在病情发作时使用连理汤（《张氏医通》）加减治疗。使用药物有炮姜、炙甘草、黄连、党参、白术、茯苓、黄柏、五倍子、苦参、当归、煨木香。如患者出现痢疾休止，可以使用香砂六君子丸，添加山楂、木香、黄连治疗，具有

健脾益气，巩固疗效的作用。如患者肠中寒积不化，脾阳不振，下痢白冻，遇寒即发，舌质淡苔白脉沉，倦怠少食。可以使用温脾汤加减治疗，具有消食导滞，温中散寒的作用。

### 6.5 噤口痢

噤口痢在治疗中使用苦辛通降，泄热和胃的方法治疗，使用开噤散（《医学心悟》）加减治疗。使用药物有石菖蒲、陈皮、黄连、茯苓、荷叶蒂、半夏、陈仓末、大黄。如患者出现虚证，使用参苓白术散（《太平惠民平剂局方》）或者香砂六君子汤（《时方歌括》）加减治疗，使用药物有砂仁、白术、木香、党参、甘草、茯苓、扁豆、生薏苡仁、陈皮、淮山药、清半夏。

### 参考文献

- [1] 戴毓丽. 浅谈中医对痢疾的诊断、鉴别与治疗 [J]. 世界最新医学信息文摘 (电子版), 2013(04):405-406.
- [2] 杨生科. 中医治疗小儿痢疾四则 [A]. 中医杂志 [C]. 中国中医药学会, 2000.

## About the Publisher

Synergy Publishing Pte. Ltd. (SP) is an international publisher of online, open access and scholarly peer-reviewed journals covering a wide range of academic disciplines including science, technology, medicine, engineering, education and social science. Reflecting the latest research from a broad sweep of subjects, our content is accessible worldwide – both in print and online.

SP aims to provide an analytics as well as platform for information exchange and discussion that help organizations and professionals in advancing society for the betterment of mankind. SP hopes to be indexed by well-known databases in order to expand its reach to the science community, and eventually grow to be a reputable publisher recognized by scholars and researchers around the world.

SP adopts the Open Journal Systems, see on <http://ojs.s-p.sg>

## Database Inclusion



Asia & Pacific Science  
Citation Index



Creative Commons



China National Knowledge  
Infrastructure



Google Scholar



Crossref



MyScienceWork



Tel: +65 65881289

E-mail: [contact@s-p.sg](mailto:contact@s-p.sg)

Website: [www.s-p.sg](http://www.s-p.sg)