

Asian Journal of Clinical Medicine

亚洲临床医学杂志

Volume 4 • Issues 2 • February 2021 • 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 ScienceWork

ISSN 2661-4375



9 772661 437211

中文刊名：亚洲临床医学杂志

ISSN: 2661-3026 (纸质) 2661-4375 (网络)

出刊周期：月刊

出版语言：华文

期刊网址：http://ojs.s-p.sg/index.php/yzlcyxzz

出版社名称：新加坡协同出版社

Serial Title: Asian Journal of Clinical Medicine

ISSN: 2661-3026 (Print) 2661-4375 (Online)

Frequency: Monthly

Language: Chinese

URL: http://ojs.s-p.sg/index.php/yzlcyxzz

Publisher: Synergy Publishing Pte. Ltd.

Database Inclusion



Asia & Pacific Science
Citation Index



Creative Commons



China National Knowledge
Infrastructure



Google Scholar



Crossref



MyScienceWork

版权声明/Copyright

协同出版社出版的电子版和纸质版等文章和其他辅助材料，除另作说明外，作者有权依据Creative Commons国际署名—非商业使用4.0版权对于引用、评价及其他方面的要求，对文章进行公开使用、改编和处理。读者在分享及采用本刊文章时，必须注明原文作者及出处，并标注对本刊文章所进行的修改。关于本刊文章版权的最终解释权归协同出版社所有。

All articles and any accompanying materials published by Synergy Publishing on any media (e.g. online, print etc.), unless otherwise indicated, are licensed by the respective author(s) for public use, adaptation and distribution but subjected to appropriate citation, crediting of the original source and other requirements in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license. In terms of sharing and using the article(s) of this journal, user(s) must mark the author(s) information and attribution, as well as modification of the article(s). Synergy Publishing Pte. Ltd. reserves the final interpretation of the copyright of the article(s) in this journal.

Synergy Publishing Pte. Ltd.

电子邮箱/E-mail: contact@s-p.sg

官方网址/Official Website: www.s-p.sg

地址/Address: 12 Eu Tong Sen Street, #07-169, Singapore 059819



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

Volume 4 Issue 2 February 2021
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

杨 溢/ Yi Yang

编 委

郭嘉亮/ Jialiang 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

雷 佳/ Jia Lei

邓 硕/ Shuo Deng

梁 柯/ Ke Liang

舒杨洲/ Yangzhou Shu

邓建军/ Jianjun Deng

- 1 综合护理干预对消化道出血消化内镜治疗后再出血的影响研究
/ 朱楠
- 4 中医药治疗腰椎间盘突出症的相关进展
/ 胡卫忠 齐万里
- 7 微创拔牙技术的研究进展
/ 赵媛媛 达林泰
- 10 维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统疾病的研究进展
/ 崔木子 周盼盼 朱羿冰 陈垂毅 盖瑛男 施玮怡 李志路 蔡咏林
- 15 王娟教授治疗痛风经验总结
/ 孙环 宁日红 王娟
- 18 全科医生治疗社区慢性疾病的临床效果及安全性
/ 李长全
- 21 妊娠合并贫血的临床护理及效果观察
/ 陈从荣
- 24 探究偏瘫肢体康复训练护理在脑梗塞护理中的应用效果
/ 张燕
- 27 强化术前干预和出院随访对提高术后鼻腔冲洗依从性影响的研究
/ 李雯
- 31 改良后路腰椎体间融合术 (PLIF) 治疗腰椎管狭窄症的临床疗效分析
/ 肖建新 杨勇
- 34 下丘脑对机体功能调节的研究进展
/ 杨超月 谭洁
- 37 ICU 危重症患者压力性损伤预防和管理的最佳证据总结
/ 刘士茹 严小宝 赵付 曹小燕
- 42 BRD4 的分子机制与生理作用
/ 梁银 吴焘
- 46 甘爱萍教授治疗老年性便秘常用药对浅析
/ 张子路 甘爱萍
- 49 泌尿系结石及结石成分的流行病学研究进展
/ 林晓伟 罗钰辉 李静玲 张白羽 柯坤彬 李颢*
- 53 非小细胞肺癌代谢重编程的研究进展
/ 杨礼亮 周煜新 魏立彬
- 57 HMGB1 生物学功能及其研究进展
/ 侯俊楠 刘丽娜 李燕 王佳林 郭瑞芳
- 1 Research on the Effect of Comprehensive Nursing Intervention on Rebleeding after Gastrointestinal Hemorrhage Treated by Digestive Endoscope
/ Nan Zhu
- 4 Progress in the Treatment of Lumbar Intervertebral Disc herniation with Traditional Chinese Medicine
/ Weizhong Hu Wanli Qi
- 7 Research Progress of Minimally Invasive Tooth Extraction Technology
/ Yuanyuan Zhao Lintai Da
- 10 Research Progress of Vitamin D Metabolism Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Respiratory System Diseases
/ Muzi Cui Panpan Zhou Yibing Zhu Chuiyi Chen Yingnan Ge Weiyi Shi Zhilu Li Yonglin Cai
- 15 Professor Wang Juan's Experience in Treating Gout
/ Huan Sun Rihong Ning Juan Wang
- 18 Clinical Efficacy and Safety of General Practitioners in the Treatment of Chronic Diseases in the Community
/ Changquan Li
- 21 Clinical Nursing and Effect Observation of Pregnancy Complicated with Anemia
/ Congrong Chen
- 24 Exploration on the Application Effect of Hemiplegic Limb Rehabilitation Training Nursing in Cerebral Ischemic Stroke Nursing
/ Yan Zhang
- 27 Research on the Effect of Strengthening Preoperative Intervention and Discharge Follow-up on Improving the Compliance of Postoperative Nasal Cavity Irrigation
/ Wen Li
- 31 Clinical Analysis of Modified Posterior Lumbar Interbody Fusion (PLIF) in the Treatment of Lumbar Spinal Stenosis
/ Jianxin Xiao Yong Yang
- 34 Research Progress of Hypothalamus Regulating Body Function
/ Chaoyue Yang Jie Tan
- 37 Best Evidence for the Prevention and Management of Stress Injury in Critically Ill Patients in ICU
/ Shiru Liu Xiaobao Yan Cun Zhao Xiaoyan Cao
- 42 The Molecular Mechanisms and Physiological Roles of BRD4
/ Yin Liang Tao Wu
- 46 Analysis of the Commonly Used Drugs in the Treatment of Senile Constipation by Professor Gan Aiping
/ Zilu Zhang Aiping Gan
- 49 Progress in the Epidemiology of Urolithiasis and Its Components
/ Xiaowei Lin Yuhui Luo Jingling Li Baiyu Zhang Kunbin Ke Hao Li
- 53 Advances in Metabolic Reprogramming of NSCLC
/ Liliang Yang Yuxin Zhou Libin Wei
- 57 HMGB1 Biological Function and Research Progress
/ Junnan Hou Lina Liu Yan Li Jialin Wang Ruifang Guo

Research on the Effect of Comprehensive Nursing Intervention on Rebleeding after Gastrointestinal Hemorrhage Treated by Digestive Endoscope

Nan Zhu

Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030012, China

Abstract

Objective: To explore the value of comprehensive nursing intervention for patients with gastrointestinal bleeding through digestive endoscopy. **Methods:** A study of 50 patients with gastrointestinal hemorrhage treated by digestive endoscopy were selected from February 2018 to 2020.01, and they were divided into 2 groups (random envelope method). 25 cases in the control group received conventional nursing care, and 25 cases in the observation group received comprehensive nursing intervention. The rebleeding rate, nursing effect and negative emotion score in the two groups. **Results:** The rebleeding rate of the observation group (4.00%) was lower than that of the control group (24.00%), the statistical value $\chi^2=4.1528$, $P<0.05$. The hospitalization time, operation time, and rebleeding volume of the observation group were lower than those of the control group, and the statistical value was $P<0.05$. The anxiety score (31.61 ± 2.61 points) and depression score (33.62 ± 1.72 points) of the observation group were lower than those of the control group, and the statistical value was $P<0.05$. **Conclusion:** Comprehensive nursing intervention is effective in gastrointestinal endoscopic treatment of patients with gastrointestinal bleeding. It can significantly shorten the hospitalization and operation time, and can also reduce the volume and rate of rebleeding.

Keywords

comprehensive nursing intervention; gastrointestinal bleeding; digestive endoscopy; rebleeding; operation time; rebleeding volume

综合护理干预对消化道出血消化内镜治疗后再出血的影响研究

朱楠

山西省人民医院, 中国·山西太原 030012

摘要

目的: 探讨消化道出血患者经消化内镜治疗时选用综合护理干预的价值。**方法:** 选 2018.02~2020.01 区间收治 50 例消化内镜治疗的消化道出血患者研究, 均分为 2 组(随机信封法)。对照组 25 例选用常规护理, 观察组 25 例选用综合护理干预, 统计两组再出血率、护理效果、负性情绪评分。**结果:** 观察组再出血率(4.00%)低于对照组(24.00%), 统计值 $\chi^2=4.1528$, $P<0.05$ 。观察组住院时间、手术时间、再出血量低于对照组, 统计值 $P<0.05$ 。观察组焦虑评分(31.61 ± 2.61 分)、抑郁评分(33.62 ± 1.72 分)低于对照组, 统计值 $P<0.05$ 。**结论:** 综合护理干预在消化道出血患者消化内镜治疗中效果确切, 可明显缩短住院及手术时间, 亦可降低再出血量及再出血率, 值得借鉴。

关键词

综合护理干预; 消化道出血; 消化内镜; 再出血; 手术时间; 再出血量

1 引言

消化道出血(HODT)是食管至肛门之间的消化道发生出血现象, 以呕血、黑便、便血等为临床表现, 若未及时治疗可继发休克, 危及 HODT 患者生命。消化内镜为目前治疗 HODT 的主要手段, 但治疗后再出血率高达 10%~30%, 所以如何降低消化内镜治疗时再出血率成为临床亟待解决问题。有研究指出^[1]: 内镜治疗同时辅助开展有效护理干预可改善患者心

理状态, 避免负性情绪增加应激反应, 确保手术顺利实施。为明确护理对降低再出血率的价值, 论文选择 2018.02~2020.01 区间收治消化内镜治疗的 HODT 患者 50 例研究, 现汇总如下。

2 资料与方法

2.1 一般资料

纳入 50 例消化内镜治疗的 HODT 患者均选自 2018.02~

2020.01 区间,依据随机信封法分为2组。观察组25例中男/女=15/10,年龄均值(49.72±7.11)岁;10例动脉喷向者,8例活动性渗血者,7例血管裸露者。对照组25例中男/女=14/11,年龄均值(49.88±7.05)岁;9例动脉喷向者,7例活动性渗血者,9例血管裸露者,数据统计 $P>0.05$ 。

【纳排标准】

(1) 纳入

- ①经相关检查确诊为消化道出血者;
- ②自愿接受消化内镜治疗者;
- ③无血液系统疾病者;
- ④无听力障碍者;
- ⑤无认知及意识障碍者;
- ⑥自愿签署知情同意书者。

(2) 排除

- ①严重脏器组织损伤者;
- ②精神疾病者;
- ③认知功能障碍者;
- ④心理疾病者;
- ⑤自愿退出本次研究者;
- ⑥脑血管系统疾病者。

2.2 方法

2.2.1 对照组选用常规护理

护理人员术前引导患者做好相关检查,术后密切监测其病情、生命体征变化,并做好注意事项讲解工作,发现异常征象第一时间与主治医师联系。

2.2.2 观察组选用综合护理干预

(1) 组建护理小组

由科室护士长挑选专业能力强、责任心高护理人员为本次研究患者提供护理服务,挑选后对其专业能力考核,依据考核结果对其护理“短板”进行强化培训。

(2) 术前护理

患者入院后通过沟通了解其病史、饮食习惯、工作性质、发病时临床症状,同时指导其进行血常规、胃镜检查,评估其发病原因、再出血几率。评估完成后结合患者实际情况开通静脉通道,为患者补充血容量,并做好输血准备,若其呕血症状较明显可抬高床头,将头偏向一侧,同时做好口腔积液清理工作;若患者存在便血,叮嘱其加强肛周卫生清洁工作;

若患者主诉疼痛无法耐受,可及时上报医师并遵医嘱做好止痛干预。此外,要为患者讲解“HODT”“消化内镜”相关知识,缓解其因认知不足产生的负面情绪。

(3) 术中护理

术前15min指导患者口服利多卡因胶浆,观察机体是否存在异常反应,术中加强对患者生命体征的监测,并做好口垫放置工作,亦可根据手术进度协助其选择合适卧位,提高其手术舒适度。进镜成功后叮嘱患者放松身心,保持原体位不动,叮嘱其出现不适及时举手,且术中护理人员需通过肢体接触、语言等给予患者情绪安抚,确保手术顺利实施。

(4) 术后护理

治疗完成后取下口垫,询问患者是否存在腹痛、头晕等症状,待其临床症状消失、生命体征恢复正常后将其护送至病房内,而后详细讲解术后注意事项。术后48h密切观察其生命体征、临床症状变化,同时指导其选择头高脚低位,并做好保暖措施,再次叮嘱患者禁食,若护理中发现黑便次数增加等异常现象,第一时间上报医师,并协助其进行处理^[2]。

(5) 出院指导

术后2~21天可从流质饮食逐渐向普食过程,但食物选择需以清淡、易消化为主,同时护理人员可通过电话、微信等方式给予患者随访指导,叮嘱其保持健康、合理的生活及饮食习惯,定期入门诊复查。

2.3 观察指标

- ①分析两组术后再出血率。
- ②根据住院时间、手术时间、再出血量评价护理效果。
- ③参考SDS、SAS量表评价两组焦虑、抑郁等负性情绪评分,分值0-100分,得分越高负性情绪越严重。

2.4 统计学方法

选用SPSS22.0统计软件分析计量资料(以 $\bar{x} \pm s$ 表示,t检验)、计数资料(以n、%表示, χ^2 检验),有统计学意义以 $P<0.05$ 表示。

3 结果

3.1 统计两组再出血率

与对照组24.00%再出血率相比,观察组(4.00%)明显降低($P<0.05$)。见表1。

表1 再出血率 [n(%)]

| 组别 | 出血例数 | 再出血率 |
|------------|------|--------|
| 观察组 (n=25) | 1 | 4.00% |
| 对照组 (n=25) | 6 | 24.00% |
| χ^2 | -- | 4.1528 |
| P | -- | 0.0416 |

3.2 统计两组护理效果

与对照组住院时间 ($12.95 \pm 3.61d$)、手术时间 ($9.11 \pm 1.25min$)、再出血量 ($228.73 \pm 30.14ml$) 相比, 观察组明显降低 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 护理效果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 住院时间 (d) | 手术时间 (min) | 再出血量 (ml) |
|------------|------------------|-----------------|--------------------|
| 观察组 (n=25) | 7.62 ± 2.11 | 5.71 ± 1.35 | 105.42 ± 10.18 |
| 对照组 (n=25) | 12.95 ± 3.61 | 9.11 ± 1.25 | 228.73 ± 30.14 |
| t | 6.3734 | 9.2399 | 19.3806 |
| P | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |

3.3 统计两组负性情绪评分

护理前焦虑、抑郁评分无差异, 护理后观察组焦虑 (31.61 ± 2.61 分) 评分、抑郁 (33.62 ± 1.72 分) 评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 负性情绪评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 焦虑 | | 抑郁 | |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 护理前 | 护理后 | 护理前 | 护理后 |
| 观察组 (n=25) | 53.05 ± 3.38 | 31.61 ± 2.61 | 60.25 ± 2.15 | 33.62 ± 1.72 |
| 对照组 (n=25) | 53.11 ± 3.42 | 43.62 ± 1.52 | 60.32 ± 2.31 | 45.21 ± 1.34 |
| t | 0.1603 | 6.5715 | 0.2327 | 6.4948 |
| P | 0.8732 | 0.0000 | 0.8167 | 0.0000 |

4 讨论

调查显示, 诱发 HODT 内镜治疗后再出血的主要原因为饮食不当、受凉、情绪波动大, 其中饮食不当是诱发再出血主要因素。究其原因是大部分患者自我控制能力差, 对医嘱重视程度不高, 术后根据自己口味随意进食, 导致食管、胃

底静脉曲张破裂, 继而引起出血。为此, 护理人员需做好围术期饮食及生活指导工作, 有效规避再出血率。

4.1 结果

观察组再出血率 4.00% 低于对照组 24.00%, 住院时间 ($7.62 \pm 2.11d$)、手术时间 ($5.71 \pm 1.35min$)、再出血量 ($105.42 \pm 10.18ml$) 及负性情绪评分低于对照组, 两组对比 $P < 0.05$, 证实综合护理在 HODT 内镜治疗再出血预防中极具优势。

4.2 分析

(1) 综合护理充分贯彻“强化基础护理”的目标, 在加强护理管理同时, 为临床就诊患者提供优质护理服务, 以满足患者康复及护理事业发展的需求。

(2) 综合护理从围术期入手, 结合患者心理、生理、疾病及康复需求, 做好病情监测、生活及饮食指导工作, 最大限度确保消化内镜治疗安全性, 从而降低再出血率^[1]。

(3) 研究证实饮食不当、情绪激动等为诱发再出血重要因素, 因此护理人员在围术期需做好患者负性情绪疏导工作。通过语言、肢体动作等及时就患者滋生的负性情绪进行疏导, 若有必要可联系心理医师进行心理辅导, 避免情绪波动较大影响治疗依从性。为确保饮食合理性, 在出院前护理人员需系统为其讲解科学饮食重要性, 出院后亦可做好随访工作, 确保其术后 21 天内严格遵医嘱进食。

综上, 经综合护理后消化道出血患者再出血率明显降低, 且再出血量、手术及住院时间得到控制, 对改善预后效果有重要作用, 值得借鉴。

参考文献

- [1] 王瑞, 赵作静, 葛相栓. 综合护理干预在消化道出血内镜治疗后再出血中的效果 [J]. 临床研究, 2018, 26(11): 173-174.
- [2] 田英. 全程优质护理干预对消化道出血消化内镜治疗后再出血的影响 [J]. 中国农村卫生, 2018, 31(09): 73+75.
- [3] 马蕾. 全程优质护理干预对消化道出血消化内镜治疗后再出血的影响 [J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(08): 1261-1262.

Progress in the Treatment of Lumbar Intervertebral Disc herniation with Traditional Chinese Medicine

Weizhong Hu Wanli Qi*

Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin, 130000, China

Abstract

In recent years, with the continuous improvement of living standards, people's pressure continues to increase, resulting in an increasing number of patients suffering from lumbar disc herniation, and how to prevent lumbar disc herniation has received extensive attention in the medical field. Relying on its long history and unique theoretical system, traditional Chinese medicine is closely integrated with clinical practice, and plays an indelible contribution to the prevention and treatment of lumbar intervertebral disc herniation. Therefore, the paper summarizes the progress in the treatment of lumbar intervertebral disc herniation with traditional Chinese medicine in recent years.

Keywords

traditional Chinese medicine; lumbar disc herniation; progress

中医药治疗腰椎间盘突出症的相关进展

胡卫忠 齐万里*

长春中医药大学, 中国·吉林 长春 130000

摘要

近年来,随着生活水平的不断提高,人们的压力不断增大,导致患有腰椎间盘突出症的患者数量与日俱增,而如何防治腰椎间盘突出症受到了医学届的广泛关注。中医药凭借其源远流长的历史与其独特的理论体系,同时与临床紧密的结合在一起,在防治腰椎间盘突出症发挥着不可磨灭的贡献。因此,论文针对近几年中医药治疗腰椎间盘突出症的相关进展综述如下。

关键词

中医药; 腰椎间盘突出症; 进展

1 引言

腰椎间盘突出症(Lumbar Disc Herniation, LDH)是由于腰椎间盘的退行性改变后,纤维环部分或全部破裂,髓核突出刺激或压迫神经根、马尾神经所引起的一种综合征,其主要临床表现为腰部疼痛,一侧下肢或双下肢麻木、疼痛等一系列临床症状^[1]。其以腰4~5、腰5~骶1发病率最高,约占95%。

2 中医病因病机

中医学中并无腰椎间盘突出症的病名,但根据本病的临

床特征可将其纳入“痹症”“腰腿痛”的范畴。《杂病源流犀烛·腰脐病源流》记载:“腰痛,精气虚而邪客病也……肾虚其本也,风、寒、湿、热、痰饮、气滞血瘀闪挫其标也,或从标,或从本,贵不失其宜而已”。故引发腰痛的主要原因有风、寒、湿、热、闪挫、瘀血、气滞、痰饮等,又“腰为肾之府”,故其根本在于肾虚,故而本病的本质为本虚标实。因此,本病的病因病机在于外邪侵扰,外伤闪挫,肝肾不足。故而本病的本质为本虚标实。

3 治疗

3.1 中药内服外用治疗

中药内服外用联合治疗LDH由来已久,其对于LDH的治疗效果明显,并成为当前保守治疗LDH的常用疗法。中药能够很好的根据患者的自身症状特点,一人一方,灵活运用药物,根据本病本虚标实的病机特点,灵活多变的疗法更能

【作者简介】胡卫忠(1995-),男,硕士研究生在读,从事四肢关节疾病研究。

【通讯作者】齐万里(1968-),男,医学硕士,教授,主任医师,从事四肢关节疾病研究。邮箱:qiwlcc@aliyun.com。

达到补虚泻实、标本兼治的效果。中药内服外用治疗方法相辅相成,相互促进,充分体现了中国医学的治病特色,中药的内外合用能够更加快速的促进疾病的康复。

刘剑峰^[1]用当归四逆汤联合中药外敷治疗腰椎间盘突出症,对照组给予中药外敷治疗,其研究发现实验组较对照组疗效更加显著,能够更好地缓解患者腰部疼痛等症状。王聪等^[2]将160例符合腰椎间盘突出症诊断的患者随机分为治疗组和对照组,治疗组采取口服化痰补肾通督方治疗,对照组采取口服金乌骨通胶囊治疗,并同时给予两组患者中药熏蒸治疗,经过15天的治疗后,其研究发现化痰补肾通督方配合中药熏蒸治疗腰椎间盘突出症的效果显著。潘正伟等^[4]用强筋壮骨方内服外用治疗腰椎间盘突出症(肝肾亏虚证),对照组予塞来昔布胶囊口服。经过4个疗程的治疗后发现治疗组对患者腰部疼痛的症状改善更加明显,更加有利于促进患者腰部功能的恢复。曾文新^[5]用腰痹方内服,外用金药膏治疗腰椎间盘突出症。经过4周的治疗后发现患者的临床症状得到明显缓解。

3.2 温针灸治疗

温针灸治疗LDH见效迅速,远期效果好,故在保守治疗中被广泛应用。通过艾草灸治能达到活血化瘀、散寒除湿、行气止痛的目的,从而减缓患者的临床症状。

游璐^[6]用温针灸治疗通过与牵引治疗相对照,两组经过30天的治疗,其对照发现温针灸治疗具有效果显著、起效快的特点。赵振^[7]用温针灸治疗腰椎间盘突出症,对照组使用单纯针刺治疗,经研究后发现温针灸治疗比单纯针刺治疗效果更好,能够更快地缓解患者的症状。马占君^[8]等用温针灸治疗腰椎间盘突出症(血瘀型),对照组给予腰痛宁治疗,两组通过治疗后发现温针灸治疗能够减缓腰部疼痛、活动受限等症状。左同军^[9]用温针灸对腰椎间盘突出症患者治疗,对照组用非温针灸治疗,经过治疗后发现,温针灸治疗的效果优于非温针灸,能够更好地改善症状。

3.3 针灸推拿联合治疗

作为中国传统治疗的手段,针灸、推拿是中国医学不可或缺一部分。针灸通过局部取穴和远处取穴等方法,舒筋活络,缓解患者的症状。推拿通过使神经根和突出的间盘发生相对位移,减少突出的间盘与相对应神经根之间的粘连,缓解患者腰部疼痛和下肢放射痛的症状。通过临床的实践与观察,

二者的联合治疗能够显著的提高疗效,因此在治疗中常被联合使用。

郑桂英^[10]治疗腰椎间盘突出症,观察组给予针灸推拿联合治疗,对照组给予推拿治疗,结果发现观察组的效果更好,同时能够更快地缓解患者的疼痛。王岩^[11]用针灸推拿联合治疗腰椎间盘突出症,通过与单纯针灸治疗进行对比,发现其能够更好地缓解患者腰部疼痛,促进患者腰部功能的恢复。何青等^[12]用针刺联合推拿治疗腰椎间盘突出症,对照组仅给予针刺治疗,经过12d治疗后,其研究发现,针刺联合推拿治疗能够更好地缓解患者腰部疼痛等症状,同时能提高治疗疗效。李江涛^[13]等将100例患者随机分为两组,实验组给予针灸联合推拿治疗,对照组给予单纯针灸治疗,经过研究后发现实验组能够更好地缓解患者的症状,同时能够改善患者的凝血状态。

3.4 小针刀治疗

小针刀通过对腰部瘢痕黏连组织的松解剥离,进而减少腰部的卡压,重建腰椎生物力学平衡,达到舒筋通络,活血行气止痛的作用。现代研究表明,小针刀可以通过不切除突出的椎间盘而达到缓解患者临床症状的目的,其疗法具有疗效高、后遗症少的优点。

全科^[14]用小针刀治疗腰椎间盘突出症,通过与电针治疗相对比,发现小针刀疗法的疗效优于电针疗法。郝俊^[15]等采用针刀治疗腰椎间盘突出症,其研究发现针刀治疗腰椎间盘突出症疗效显著。路飞^[16]等用小针刀治疗96例患有腰椎间盘突出症的患者,经过治疗后发现小针刀治疗能够很好的缓解患者腰部疼痛的症状。陈甫^[17]用小针刀治疗腰椎间盘突出症,通过与针灸和推拿治疗相对比,发现小针刀能够更好地改善患者的疼痛症状。

4 结语

随着社会的发展,人民的生活压力不断提高,越来越多的人患有腰椎间盘突出症,尤其是重体力劳动者。由于高额的手术费用难以被人们所接受,而中医保守治疗的效果在临床上不断被证实,所以越来越多的人选择接受中医保守治疗。中医治病讲究整体审查,辨证论治,因此在治疗腰椎间盘突出症时,不仅仅治疗局部的病症,更多的是调理全身的阴阳平衡,达到治病求本的目的。中医药具有几千年的历史,随着一代又一代中医人的传承和发展,中医药在治疗疾病中的地位越来越重要。

参考文献

- [1] 吴孟超, 吴在德, 吴肇汉. 外科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 刘剑锋. 当归四逆汤治疗腰椎间盘突出症患者的疗效及对预后的影响 [J]. 临床医药实践, 2017, 26(4): 317-319.
- [3] 王聪, 沈向楠, 王杰鹏, 等. 化痰补肾通督方配合中药熏蒸治疗腰椎间盘突出症的临床研究 [J]. 河北中医药学报, 2016, 31(1): 28-29+64.
- [4] 潘正伟, 许雷, 杭柏亚. 强筋壮骨方内服外用治疗腰椎间盘突出症肝肾亏虚证临床观察 [J]. 河北中医, 2018, 40(7): 1010-1013.
- [5] 曾文新. 中药外用内服治疗腰椎间盘突出症 80 例 [J]. 江西中医药, 2014, 45(03): 47-48.
- [6] 游璐. 温针灸治疗腰椎间盘突出症疗效分析 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(12): 1434-1435.
- [7] 赵振. 温针灸治疗腰椎间盘突出症 60 例疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2017, 24(8): 901-902.
- [8] 马占君, 陈亚军, 刘亚茹, 等. 温针灸法治疗血瘀型腰椎间盘突出症临床疗效观察 [J]. 河北医学, 2016, 22(9): 1552-1553+1554.
- [9] 左同军. 温针灸治疗腰椎间盘突出症临床疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(20): 68-69.
- [10] 郑桂英. 推拿配合针灸治疗腰椎间盘突出症临床效果观察 [J]. 中国伤残医学, 2019, 27(5): 71-72.
- [11] 王岩. 针灸配合推拿治疗腰椎间盘突出症的临床效果 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(2): 136-137.
- [12] 何青, 徐丽华, 吴文锋, 等. 针刺配合推拿治疗腰椎间盘突出症的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(3): 242-245.
- [13] 李江涛, 齐雨. 推拿联合针灸治疗血瘀型腰椎间盘突出症的临床疗效观察 [J]. 世界中医药, 2020, 15(06): 920-924.
- [14] 全科. 小针刀治疗腰椎间盘突出症临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 499-500.
- [15] 郝俊, 张晓伟, 宇光锋. 针刀治疗腰椎间盘突出症 84 例临床研究 [J]. 河北中医, 2014, (1): 80-81+82.
- [16] 路飞, 叶新苗. 针刀治疗腰椎间盘突出症 96 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(2): 383-385.
- [17] 陈甫. 针刀治疗对腰椎间盘突出症患者临床效果的影响 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(03): 61+63.

Research Progress of Minimally Invasive Tooth Extraction Technology

Yuanyuan Zhao Lintai Da*

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

Abstract

With the development of materials science and new instruments, minimally invasive tooth extraction technology has been widely used, which shows great advantages in reducing the psychological burden of patients and postoperative complications. This paper reviews the new progress of minimally invasive tooth extraction technology.

Keywords

minimally invasive extraction; instruments; tooth extraction

微创拔牙技术的研究进展

赵媛媛 达林泰*

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

摘要

随着材料学和新器械的发展, 微创拔牙技术得到了广泛应用, 在减轻患者心理负担及减少术后并发症方面表现出了极大的优势。论文针对微创拔牙技术的研究新进展做一综述。

关键词

微创拔牙; 器械; 牙拔除术

1 引言

牙拔除术是口腔颌面外科领域最常见、最基本, 应用最广泛的治疗性手术。由于口腔解剖结构复杂, 操作空间有限, 故手术过程中会不可避免地造成术区软、硬组织不同程度的损伤, 亦可引起一定程度的全身反应, 或造成某些并发症^[1]。随着微创外科的发展以及种植学的不断进步, 越来越多的口腔外科医生倾向于选择应用微创拔牙技术, 它具有创伤小、并发症少、减轻患者恐惧感等优点。

2 微创拔牙的概念

1985年10月, 英国医师 Payne 在内镜治疗泌尿道结石的报道中首次使用微创 (minimally invasive procedure) 一词^[2], 之后微创外科蓬勃发展。然而, 在口腔医学领域的应用一直处于空白, Frencken 于20世纪80年代中期提出了 ART 技术

并在非洲地区进行实验^[3]。Phantunvanit 于1991年在泰国, Frencken 于1993年在津巴布韦等农村地区分别做了临床试验, 证实 ART 技术的可靠性。1994年 WHO 正式开始提倡了非创伤性充填技术 ART 技术, 1994年 McIntyre 提出“最小干预牙科学”, 1995年 Pensler 首次提出“最小侵入牙科学”。由此, 微创拔牙技术得到了广泛的应用。

3 微创拔牙的器械

传统的拔牙使用牙挺、牙钳锤子粗暴将牙齿的完整性破坏, 扩大牙间隙, 将其从牙槽窝中分离, 会造成出血水肿。特别是涉及下颌第三磨牙的拔除时, 往往会造成下牙槽神经、颞下颌关节的损伤或其他并发症。而微创拔牙技术原理则是利用特殊器械, 解除牙根周围牙周膜的牵连, 从而使牙齿脱位。良好的器械可以使拔牙的方法发生很大的改变, 有效地控缩短手术时间并减少并发症的发生。目前, 微创拔牙器械主要包括涡轮机、45° 仰角冲击式气动手机和外科专用切割钻针、超声骨刀、种植机等。

【作者简介】赵媛媛 (1995-), 女, 内蒙古医科大学 2018 级口腔医学院, 硕士研究生在读, 从事口腔颌面外科学研究。

3.1 涡轮机

牙科高速涡轮手机于1957年问世,其功用主要是用于切割牙体,制备牙洞、制备牙体形状等。常用的手机转速可由30万转/min-50万转/min不等。多数情况下,牙根是一个不规则椎体,牙槽窝的外形也与其相匹配,所以牙根要顺利脱位就需要克服牙槽窝的约束力,传统拔牙就是通过挤压牙槽窝,使牙槽窝骨壁变形、扩大,从而解除其对牙根的刚性约束。若牙槽窝不变形,则牙根就无法通过简单的移动或滑动来脱位。涡轮机则通过切割牙齿的办法来解除其脱位的阻力^[4]。高速涡轮钻切削能力强、震动小,切削的方向和范围易于精确调控,可以快速、准确地去除困难牙拔除时遇到的牙和/或骨阻力,减少不必要的重复操作,缩短手术时间,减轻患者拔牙时的不适感觉,消除紧张、恐惧心理^[5]。周丽斌^[6]等人将45例下颌第三磨牙分别用传统阻生牙拔除技术及高速涡轮机技术予以拔除,并对两者的效果进行分析,发现高速涡轮机技术不论从拔牙时间的长短,术中术后并发症及患者的主观反应都优于传统阻生牙拔除技术。然而高速涡轮机技术还存在一些不足之处。例如,涡轮机因转速较快,切割产热,有可能会引起骨损伤、肿胀与骨坏死等并发症以及涡轮机机头较大在操作中遮挡手术视野。此外,涡轮机有产生断针的可能性,严重者会导致组织损伤。

3.2 45° 仰角冲击式气动手机

冲击式气动手机和外科专用切割钻针相对于传统涡轮机有如下优点:

- (1) 机头与手柄有45°夹角,更有利于后牙的切割;
- (2) 头部体积更小,减少了视线阻挡;
- (3) 其冷却水是呈柱状直接喷在钻针头部,气体向两侧分散,减少了皮下气肿的发生;
- (4) 外科专用钻针比传统的裂钻更长,方便切割低位的埋伏牙齿,切割能力强,缩短了手术时间、减少了手术创伤。

解华威^[7]将240颗下颌低位阻生智齿,分别采用冲击式气动手机拔牙法和传统骨凿去骨拔牙法拔除。比较两组的拔牙效果,并进行统计学分析,结果采用冲击式气动手机拔牙组手术时间短,在术后疼痛、张口受限、面部肿胀及干槽症等方面均优于传统组。

3.3 超声骨刀

超声骨刀手术系统指使用高压电超声频率微振荡刀行骨

整形手术的一种创新性设备。超声骨刀具有很强的骨阻力识别能力,可以最大限度地避免软组织损伤。高效切骨的同时有大量冷却水冷却创口温度,几乎无骨创伤^[8]。高永波^[9]等将228颗下颌阻生智齿,分成实验组和对照组,分别应用超声骨刀法及凿骨劈冠法进行拔除。对2组的拔牙时间、术后疼痛、张口受限、面部肿胀情况进行分析。实验组的拔牙时间、术后疼痛、面部肿胀率及张口受限均低于对照组,两组间的差异均具有统计学意义。结论超声骨刀法拔除下颌阻生智齿较凿骨劈冠法手术时间短,术后并发症轻。

3.4 种植机

近年来,随着种植技术的不断成熟,种植机也被应用于微创拔牙,种植机分为直机和弯机,满足了操作需要的各种角度问题。种植机的供水系统和管道均是独立的和无菌的,种植机头和钻针彻底消毒后就能避免交叉感染的可能。种植机创伤小,无菌操作彻底,牙龈瓣缝合严密,可防止血凝块脱落,可阻止异物、细菌等进入拔牙创,提供了拔牙创生理愈合环境,避免了创口的延期愈合,能有效预防干槽症的发生^[10]。张振玉^[11]等比较种植机、涡轮机、咬骨钳行咬骨的效果,从骨创愈合的时间先后来看,种植机组六周组织结构已基本正常,而涡轮机组组织基本愈合的时间为九周,咬骨钳组至实验第十二周仍未愈合,从动物实验方面来看,种植机法优于涡轮钻法,更优于咬骨组。而用种植机拔除的300例下颌阻生智齿,术后明显肿胀者仅9例,占3%,未发现重度开口困难、重度疼痛反应者。无一例干槽症及舌侧骨板折断发生。

3.5 其他新技术

为了配合微创拔牙器械的顺利实施,相继出现了各类微创拔牙辅助器械,如颊拉钩、骨膜分离器、金属吸唾器、橡胶咬合垫等,为微创拔牙手术的顺利进行提供了良好的视野和入路^[12]。

4 结语

微创拔牙技术的广泛引用,提高了工作效率,减轻了患者的恐惧感,减少了术后的并发症。微创拔牙技术随着材料学和器械的研发而不断发展,但是也不应该仅仅局限于器械的使用。应用微创技术拔牙的主要原则就是降低对患者牙槽骨的损伤,以保证治疗后患者的牙槽骨的完整性,减少患者的疼痛感,加快患者的术后康复时间,减少患者出现面部肿

胀几率^[13]。我们应当把微创拔牙的理念牢记于心,秉持着最小创伤化的原则去对待每一个患者,这样才能将微创拔牙技术真正的推广。

参考文献

- [1] 胡开进,杨擎天.微创拔牙理念及技术操作[J].国际口腔医学杂志,2011,38(03):249-252+264.
- [2] 郑雪妮,刘平,刘川,等.微创拔牙发展史[J].中国口腔颌面外科杂志,2019,17(06):560-565.
- [3] Frencken JE, Songpaisan Y, Phanlumvanit P. et al. An atraumatic restorative treatment (ART) technique: evaluation after one year[J]. Int Dent J,1994,44(5): 460-464.
- [4] 华成舸.微创拔牙的刚体力学分析[J].华西口腔医学杂志,2017,35(02):119-123.
- [5] 孟凡文,胡开进,胡坤,等.无痛微创拔牙技术在齿槽外科的应用.口腔医学研究,2007,23(4):431-433.
- [6] 周丽斌,程久兵,石祖庆,等.涡轮机拔牙法和传统拔牙法拔除下颌阻生第三磨牙对照研究.口腔医学,2014,34(1):70-71.
- [7] 解华威.45°仰角冲击式气动手机在下颌低位阻生智齿拔除中的应用[J].口腔颌面外科杂志,2015,25(3):220-223.
- [8] 蔡颖.微创拔牙器械的发展[J].中国社区医师,2018,34(32):9-10.
- [9] 高永波,蒋瑗,李伯友,等.超声骨刀与凿骨劈冠法拔除下颌阻生智齿的比较.华西口腔医学杂志,2011,29(4):372-374.
- [10] 李凤元,郝宗印,邵奕奕,等.种植牙机助拔和传统方法拔下颌阻生智齿干槽症发生率的比较研究.首都医科大学学报,2005,26(3):351-352.
- [11] 张振玉,王德蕙.种植机去骨切割法拔除下颌阻生智齿300例临床及动物实验研究.口腔材料器械杂志,2000,9(4):200-202.
- [12] 胡开进.微创技术在牙拔除术中的应用.口腔医学,2015,35(2):81-84.
- [13] 李军红,才裕涛.微创拔牙术在下颌阻生智齿拔除中的应用[J].深圳中西医结合杂志,2016,26(17):95-97.

Research Progress of Vitamin D Metabolism Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Respiratory System Diseases

Muzi Cui¹ Panpan Zhou² Yibing Zhu³ Chuiyi Chen² Yingnan Ge¹ Weiyi Shi⁴ Zhilu Li³
Yonglin Cai^{5*}

1.The Second Clinical College of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China

2.School of Public Health, Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

3.The First Clinical School of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China

4.School of International Education, Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

5.Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

Abstract

Vitamin D is a kind of fat soluble vitamin, which is essential for human body. In addition to the classical effect of regulating calcium and phosphorus metabolism, it can also participate in the cellular and humoral immune process by regulating the growth, differentiation and metabolism of immune cells. In recent years, a large number of studies have shown that vitamin D deficiency will increase the incidence of respiratory diseases. Respiratory diseases mainly include bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, acute upper respiratory tract infection and pneumonia. Vitamin D metabolic pathway genes play a very important regulatory role in the process of transforming vitamin D into active vitamin D, mainly including *cyp2r1*, *CYP27B1*, *cyp24a1*, *VDBP*, *VDR* five genes. Genetic polymorphism of genes is the molecular basis of individual differences and disease development. This paper summarized the research on single nucleotide polymorphisms of vitamin D metabolic pathway gene and respiratory related diseases, and provided new ideas for future treatment.

Keywords

Vitamin D metabolism pathway genes; single nucleotide polymorphisms; respiratory diseases

维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统疾病的研究进展

崔木子¹ 周盼盼² 朱羿冰³ 陈垂毅² 盖瑛男¹ 施玮怡⁴ 李志路³ 蔡咏林^{5*}

1. 海南医学院第二临床学院, 中国·海南海口 570100

2. 海南医学院公共卫生学院, 中国·海南海口 570100

3. 海南医学院第一临床学院, 中国·海南海口 570100

4. 海南医学院国际教育学院, 中国·海南海口 570100

5. 海南医学院第一附属医院内科教研室, 中国·海南海口 570100

摘要

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 是人体的必需维生素, 除具有调节钙磷代谢的经典效应外, 还可以通过调节免疫细胞的生长、分化、代谢来参与机体的细胞免疫和体液免疫过程。近年来, 大量研究表明维生素 D 的缺乏会增加呼吸系统疾病的发生率, 呼吸系统疾病主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、肺结核、急性上呼吸道感染及肺炎等疾病。维生素 D 代谢通路基因在维生素 D 转变为活性维生素 D 的过程中起十分重要的调控作用, 主要包括 *CYP2R1*、*CYP27B1*、*CYP24A1*、*VDBP*、*VDR* 五个基因, 基因的遗传多态性是个体差异和疾病发生发展的分子基础。论文就维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统相关疾病的研究进行总结归纳, 为未来治疗提供新思路。

关键词

维生素 D 代谢通路基因; 单核苷酸多态性; 呼吸系统疾病

1 概述

1.1 维生素 D 来源及生理作用

维生素 D (vitamin D, VD) 是一种脂溶性的人体必需维生素, 主要来源于皮肤, 少量来源于食物^[1], 除具有调节钙磷代谢的经典功能外, 在细胞增殖、抗感染、炎症、免疫调节等方面的作用日益受到研究者的关注^[2]。

1.2 VD 存在形式及代谢通路基因

VD 在体内存在的形式多样, 包括 25-羟维生素 D (25-(OH)D)、1,25-二羟维生素 D (1, 25-(OH)₂D)^[3], VD 首先在肝脏中经过 CYP2R1 基因编码的 25- α 羟化酶羟化作用下形成 25-(OH)D, 25-羟维生素 D 被认为是最能代表人体 VD 总体水平的生物标记物^[4]; 后在肾脏中经过 CYP27B1 基因编码的 1- α 羟化酶羟化形成^[5], 1,25-(OH)₂D 是 VD 的活性形式, 1,25-(OH)₂D 在 CYP24A1 基因编码的 24 羟化酶作用下形成 1,24,25-(OH)₃, 24 羟化酶也将 25(OH)D 和 1,25-(OH)₂D 进行降解, 起负反馈调节作用^[6]。维生素 D 结合蛋白 (Vitamin D Binding protein, VDBP) 由 VDBP 基因编码, 与维生素 D 结合, 促进维生素 D 在肝脏和肾脏转运。1,25-(OH)₂D 与维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 结合后发挥生物效应, 维生素 D 受体由 VDR 基因编码。维生素 D 代谢通路基因是指 VD 转化成 1,25-(OH)₂D 过程中起调控作用的基因, 主要包括 CYP2R1、CYP27B1、CYP24A1、VDBP、VDR 五个基因, 维生素 D 代谢通路基因的异常表达可能影响维生素 D 的水平, 从而影响生物效能的发挥^[7]。

1.3 单核苷酸多态性

遗传变异是个体差异与疾病发生发展的分子基础^[8], 单核苷酸多态性是最普遍的遗传变异, 作为第三代遗传标志物, 在诊断基因与疾病之间的关系时更具丰富的动态性和相对稳定的遗传性^[9]。

1.4 VD 对呼吸系统健康的作用

呼吸系统疾病主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、肺结核、急性上呼吸道感染及肺炎等疾病^[10], 宋航等研究表明 VD 可减轻小儿喘息性疾病^[11]; 黄涛等研究表明 VD

可能影响肺结核患者预后进程^[12]; 王青青等研究表明补充维生素 D 可以改善重度吸烟伴维生素 D 缺乏 COPD 男性患者的肺功能及生活质量, 减少急性加重次数^[13], 可见 VD 可能改善呼吸系统疾病, 维护呼吸系统健康。

2 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与呼吸系统疾病关联性

2.1 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与支气管哮喘

支气管哮喘是一种受环境和遗传因素共同调控的慢性呼吸道异质性疾病, 主要表现为呼吸不畅、支气管痉挛、气道重塑等。Bu FX 等在高加索人群研究中发现 CYP2R1 基因 rs12794714 位点与血清 25-(OH)D 上升水平相关联, 但未发现与支气管哮喘易感性之间存在联系^[14]。李飞等在中国北方汉族人群进行了类似的研究, 也并未发现其与支气管哮喘的相关性^[15]。猜测其可能原因是 rs12794714 位点 (C>T) 进行了同义突变, 但没有改变其编码的氨基酸序列, 未发生结构和功能上的变化。周晓婷等也进行了同类型研究, 得到相反的结果, 结果表明 CYP2R1 基因多态性与支气管哮喘具有一定的关联性, 维生素 D 代谢功能的异常可能影响了支气管哮喘的发生^[16]。Zhang Y 等人的研究表明 CYP27B1 基因中的 rs4646536 与汉族儿童中支气管哮喘的发生发展有明显的关联性, 该位点的表达与支气管哮喘风险增加呈正相关^[17]。Oussama L 等人对突尼斯成人支气管哮喘人群做同类型不同国家人群的研究表明该基因的 rs10877012 中 TT 基因型在女性支气管哮喘人群中高于男性支气管哮喘人群且该位点的表达在支气管哮喘的发生发展起到重要作用^[18]。但于美丽等研究表明 CYP27B1 基因中的 rs10877012 在儿童支气管哮喘中可能因 G/T 突变而与支气管哮喘没有显著的相关性^[19]。由上述研究看出 CYP27B1 基因不同位点的表达对支气管哮喘起到不同的作用。VDBP (GC) 基因常见的两个 SNP 位点 rs4588、rs7041 位于第 XI 外显子, Arnaud J 等研究表明这二者编码的 GC1 和 GC2 基因与支气管哮喘的易感性相关联, 其中 GC1 基因可能是支气管哮喘的保护因素^[20]。Zella LA 等人研究发现, GC 基因敲除, 可以降低人体血清中 25-(OH)D 含量^[21]。同时有研究发现支气管哮喘患者肺的功能状态与血清 25-(OH)D 含量成正相关^[22]。莫丽亚等表明在湖南儿童人群中 VDR 基因中的 rs1544410 在支气管哮喘人群和正常人群的表达无统计学差异, 而对于 rs7975232 的基因型表达分析

【作者简介】 崔木子 (2000-), 女, 中国黑龙江绥化人, 本科学历, 从事儿科学研究。邮箱: 12607111@qq.com。

【通讯作者】 蔡咏林 (1991-), 女, 中国海南海口人, 初级, 从事疾病发生的分子遗传机制研究。

得出此位点对该支气管哮喘人群的发生发展起到重要影响作用,但其作用机制有待研究^[23]。Rasoul NK 等人对库尔德人做同类型不同国家人群的研究表明 VDR 基因的 rs1544410 与支气管哮喘无明显的关联性,但 Tizaoui 等进行病例对照荟萃分析后发现纯合野生型的 rs1544410 与支气管哮喘有明显的关联性。由上述研究看出 VDR 基因个别位点基因型的纯合度也会影响支气管哮喘在人体的发生发展^[24-25]。综上所述,维生素 D 代谢通路基因的单核苷酸多态性与支气管哮喘的发生发展有一定的相关性。

2.2 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与慢性阻塞性肺部疾病

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 简称慢阻肺,是一种以气流阻塞为特征的可预防可治疗的慢性常见病。慢阻肺同哮喘一样,可能在最早期就与维生素 D 有着密切的关联性^[26],有研究表明,可通过补充 VD 从而改善慢阻肺^[27-29]。David AJ 等人在英国伦敦慢阻肺人群进行抽血样调查研究发现 CYP2R1 基因与慢阻肺无相关性,维生素 D 途径的遗传变异与维生素 D 的状态或 COPD 的严重程度无关^[30]。Mathysen C 等人检测了 COPD 外植体肺组织中关键酶和维生素 D 通道受体的表达和定位。CYP27B1 在血管内皮细胞中无表达,而在支气管上皮各层均有表达。CYP27B1 在肺内皮细胞中表达为较高水平,提示在到达上皮室和组织免疫细胞之前,系统的维生素 D 可能被灭活^[31]。通过查阅大量的文献,未查询到 VDBP 基因的多态性与 COPD 的相关报道。1,25-(OH)₂D 通过与维生素 D 受体 (VDR) 结合来调节基因表达,Guangan Hu 等研究表明 VD 的缺乏与 COPD 易感性有关^[32]。且 Jun Fei 等发现 COPD 患者血清 25(OH)D 水平明显低于对照组^[33]。以上研究表明维生素 D 缺乏可能与 COPD 的发生、发展存在某些关联。

2.3 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与肺结核

肺结核是结核病中最为常见的慢性呼吸道疾病类型之一。近些年由于抗生素的滥用使得结核分枝杆菌的耐药性增强,肺结核的患病率呈上升趋势且疾病治愈率并未见增长。主要表现为身体软弱无力、盗汗、呼吸不畅等。从遗传方面探寻肺结核的发生发展成为近些年的研究热点。Junaid K 等对于巴基斯坦阳性肺结核人群的研究中表明维生素 D 的缺失会提高肺结核的患病率,但其代谢通路中的 CYP2R1 基因的

rs10500804、rs2060794 位点在病例组及对照组中的基因型分布不具有统计学差异,与该人群对肺结核的易感性并无明显相关性^[34]。Asadollah Mohammadi 等对伊朗肺结核人群的研究表明 VDR 基因中的 rs7975232、rs1544410 位点基因型分布与肺结核病风险无明显的相关性,但其 rs7975232、rs1544410 的多态性可能对欧洲人群的肺结核起到一定的保护作用^[35]。Shih-Wei Lee 等对台湾汉族人群 VDBP 基因中的 rs7041 与肺结核易感性的相关研究表明, Gc1F 携带者和肺结核有一定的关联性^[36]。其中,在王喜等对新疆哈萨克人群结核病易感基因的研究中心表明, VDR 基因中的 rs731236 中, T 等位基因大多是肺结核病患者共同存在的基因,而 t 等位基因大多为保护人群免受结核杆菌侵扰的保护基因^[37]。在对伊朗和云南人群肺结核患者进行的一项对于 rs731236 的研究中显示肺结核患者中“tt”基因型的频率比较低。由以上看出,维生素 D 相关基因位点的多态性与肺结核所涉及的耐药性可能存在一定的关联性^[35,38]。

2.4 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与急性上呼吸道感染及肺炎

上感是急性上呼吸道(鼻腔、咽或喉部)感染的总称,免疫功能较弱者容易感染上感,但一般预后良好。而与上感不同的是,肺炎主要发生于肺部,除引起发烧、咳嗽等感冒症状外,病情严重者还会出现呼吸困难的表现。David A 等人在英国曼彻斯特的儿童中进行验证性实验发现, CYP2R1 基因的三个多态性位点 rs10500804、rs2060793、rs10766197 与上感均无明显的相关性,但位点 rs12060793 中等位基因 G 的频率较正常人群有一定程度的升高,提示其可能与上感有关,但仍需进一步研究证明^[39]。田慧琴等通过对江苏和安徽地区无血缘关系的汉族人群进行分析发现 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs10877012 与鼻腔感染的易感性均未发现有统计学关联^[40]以及有研究报道 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs464537 以及 rs4646536 与急性上呼吸道感染均无明显相关性^[41]。但 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs1260 还与人体外周血 IgE 浓度存在关联性,可能通过此方式影响鼻腔炎症的发生^[42]。通过检索,目前未查询到 1 α -羟化酶或者其对应的 CYP27B1 基因多态性与肺炎的相关报道。David A 等人在英国曼彻斯特的儿童中的验证性实验对 GC 的 6 个 SNP 位点 rs7041, rs4588, rs12512631, rs2070741, rs2298849, rs16846876 进行与急性上呼吸

道感染的关联性分析^[43]。发现以上6个位点与上感均无明显的相关性,但位点 rs7041 的 P 值为 0.06,可能由于样本量不足导致二者之间无统计学差异。Jolliffe DA 等对美国儿童的研究表明,VDR 的 8 个 SNP 位点 rs9409929、rs10783219、rs4516035、rs2238136、rs1544410、rs2228570、rs2853559、rs7975232 与上感均无明显的相关性,而 VDR 的另外 3 个位点 rs4334089、rs11568820、rs7970314 进行分析发现其具有统计学差异,表明其与上感有一定的关联性^[39]。任静等研究表明 VDR 基因上 Fok I 位点与 RSV 肺炎易感性具有一定的关联性,Taq I 位点由于同义突变不改变氨基酸序列与 RSV 肺炎易感性关联性较弱^[44]。上述研究表明维生素 D 代谢通路相关基因的单核苷酸多态性可能会调节上感与肺炎的发展进程。

3. 小结与展望

遗传因素对疾病的影响是目前研究的热点。单核苷酸多态性作为第三代遗传标记物能够更精确的探究基因和疾病的关系,因此论文针对维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统疾病的相关性进行总结归纳。到目前为止,关于这方面研究较多,但研究结果却不尽一致,研究人群的不同和样本量的大小不一可能会影响研究结果,这些问题的普遍存在要求在今后的研究中使用更大的样本量和对多项研究结果进行汇总分析。对单基因的单核苷酸多态性进行分析的同时,也应考虑不同染色体多个基因多态性综合分析,这一改进的最终目的是能够更全面地探索维生素 D 代谢通路相关基因与呼吸系统疾病的关系,为临床治疗探索新的诊疗方案。

参考文献

- [1] 谢忠建,程群,丁悦. 维生素 D 代谢和作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(01):26-33.
- [2] Chen Xue, Chen Meng. Vitamin D and childhood asthma[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences),2020(3): 454-460.
- [3] 曾琴,袁晶晶,谢忠建. 维生素 D 与甲状腺癌的研究现状[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(6):525-528.
- [4] 武莉莉,刘春丽. 维生素 D 与呼吸系统感染性疾病[J]. 华夏医学,2018,31(2):159-163.
- [5] Chen Sai-Ming, Zhou Xiao-Liu, Li Zhi-Lu, et al. Association between the genetic variation of vitamin D binding protein gene and chronic sinusitis of elder in Hainan province[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019,39(11): 2694-2697.
- [6] 玉崧成. 维生素 D 代谢通路基因多态性、拷贝数及甲基化变异与 2 型糖尿病的关系[D]. 郑州: 郑州大学,2018.
- [7] 李嘉恒. 维生素 D 水平与其代谢通路相关基因表达及胚胎质量关系的研究[D]. 郑州: 郑州大学,2018.
- [8] Wang Hui, Li Zhilu, Zhang Yong, et al. Correlation analysis of single nucleotide polymorphism of ABCG1 gene and cerebral infarction in Li nationality of Hainan province[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science,2019,28(8): 705-709.
- [9] Dai Si-Min, Qin Zhi-Qiang, Lü Chao, et al. Progress of research on association between schistosomiasis and single nucleotide polymorphisms[J]. Chinese Journal of Schistosomiasis Control,2018,30(6): 702-704.
- [10] 吴盈,曾惠清,黄秋芬,等. 维生素 D 与呼吸系统疾病关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2020,25(06):958-961.
- [11] 宋航,陈雷,张云峰,等. 维生素 D 与小儿喘息性疾病[J]. 中国实验诊断学,2018(10):1863-1865.
- [12] 黄涛,唐先珍,陈晴,等. 老年肺结核患者血清维生素 D 水平及临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(6):618-621.
- [13] 慢阻肺患者补充维生素 D 病情恶化风险或降低[J]. 中华医学信息导报,2019(3):9.
- [14] Bu FX, Armas L, Lappe J, et al. Comprehensive association analysis of nine candidate genes with serum 25-hydroxy vitamin D levels among healthy Caucasian Subjects[J]. Hum Genet 2010, 128:549-556.
- [15] 李飞. 中国北方汉族人群维生素 D 与支气管哮喘易感性及其相关表型的研究[D]. 北京: 北京协和医学院,2011.
- [16] 周晓婷. 维生素 D 对 TDI 刺激诱导的人支气管上皮细胞表达血管内皮生长因子及通透性的影响[D]. 广州: 南方医科大学,2011.
- [17] Zhang Y, Wang Z, Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma[J]. DNA Cell Biol. 2017,36(8):682-692.
- [18] Lahmar O, Salhi M, Kaabachi W, et al. Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Tunisian Adults' Asthma[J]. Lung. 2018,196(3):285-295.
- [19] 于美丽,马兆越. RAD50、CDHR3、CYP27B1 基因多态性与儿童哮喘易感性的关系[J]. 山东医药,2016,56(13):59-61.
- [20] Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites

- associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP)[J]. *Hum Genet* 1993;92(2): 183–188.
- [21] Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo[J]. *Endocrinology* 2008; 149:3656–3667.
- [22] Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodelling processes[J]. *Physiol Genomics*, 2007,29:161–168.
- [23] 莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 等. 维生素 D 受体基因多态性与儿童哮喘相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015,23(07):742–744.
- [24] Nasiri-Kalmarzi R, Abdi M, Hosseini J, et al. Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population[J]. *J Clin Lab Anal*. 2020,34(1):e23039.
- [25] Tizaoui K, Berraies A, Hamdi B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies[J]. *Lung*. 2014,192(6):955–965.
- [26] 索涛, 胡克. 维生素 D 对常见呼吸系统疾病的影响 [J]. *海南医学*, 2017,28(15):2516–2519.
- [27] 陈兆聪. 维生素 D 再认识 [J]. *医药导报*, 2011,30(5):555–560.
- [28] Nanzer A M, Chambers E S, Ryanna K, et al. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,133(6):1755–1757.
- [29] Martineau A R, James W Y, Hooper R L, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDICO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*. 2015,3(2):120–130.
- [30] Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018,175:138–145.
- [31] Mathysen C, Aelbrecht C, Serré J, et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients[J]. *Respir Res*. 2020, 21(1):137.
- [32] Hu G, Dong T, Wang S, et al. Vitamin D3-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function[J]. *EBioMedicine*. 2019(45):563–577.
- [33] Fei J, Fu L, Cao W, et al. Low Vitamin D Status Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol*. 2019;203(6):1428–1435.
- [34] Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, et al. Vitamin D deficiency associates with susceptibility to tuberculosis in Pakistan, but polymorphisms in VDR, DBP and CYP2R1 do not[J]. *BMC Pulm Med*. 2016,16(1):73.
- [35] Mohammadi A, Khanbabaie H, Nasiri-Kalmarzi R, et al. Vitamin D receptor ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis in an Iranian population: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019, S1684–1182(19)30146–X.
- [36] Lee SW, Chuang TY, Huang HH, et al. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population[J]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016,49(5):783–787.
- [37] 王喜, 杨跃进, 吴芳, 等. 新疆哈萨克族人群结核病易感基因的病例对照研究 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2011,27(03):206–211.
- [38] 刘幸, 孙辉, 杜映荣, 等. VDR 基因多态性与耐多药肺结核的关联 [J]. *昆明医科大学学报*, 2020,41(03):22–29.
- [39] Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, et al. Vitamin D receptor genotype influences risk of upper respiratory infection[J]. *Br J Nutr*. 2018;120(8):891–900.
- [40] 田慧琴, 吴中飞, 陆莹, 等. GC 和 CYP27B1 基因多态性与汉族人群尘螨致敏的持续性变应性鼻炎的关联研究 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019,33(3):71–78.
- [41] Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, et al. (2015) Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers [J]. *Thorax* 70, 953–960.
- [42] Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship[J]. *Allergy*, 2009, 64(4): 613–620.
- [43] Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321–329.
- [44] 任静. 维生素 D 及其受体基因多态性与新生儿呼吸合胞病毒肺炎易感性的关系分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.

Professor Wang Juan's Experience in Treating Gout

Huan Sun¹ Rihong Ning² Juan Wang^{3*}

1.Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075051, China

2.Hebei Traditional Chinese Medicine Institute, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China

3.Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China

Abstract

The paper introduces Professor Wang Juan's experience in treating gout. Professor Wang believes that gout is mostly a mixture of deficiency and excess in the course of disease development. Therefore, based on Professor Wang Juan's many years of clinical experience in integrated Chinese and Western medicine, she put forward the treatment principle of "combined Chinese and Western medicine, and staged treatment", which has a significant effect. 1 case of inspection is attached to support the evidence.

Keywords

gout; integrated Chinese and western medicine therapy; famous medical experience; Wang Juan

王娟教授治疗痛风经验总结

孙环¹ 宁日红² 王娟^{3*}

1. 河北北方学院, 中国·河北 张家口 075000

2. 河北中医学院, 中国·河北 石家庄 050000

3. 石家庄市中医院, 中国·河北 石家庄 050000

摘要

论文介绍了王娟教授治疗痛风的经验总结。王教授认为, 痛风在疾病发展过程中多为虚实夹杂, 故根据自身多年中西医结合临床经验, 提出了“中西并用, 分期施治”的治疗原则, 疗效显著。并附验案1则, 以资佐证。

关键词

痛风; 中西医结合疗法; 名医经验; 王娟

1 引言

王娟, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 石家庄市名中医, 国医大师李佃贵教授弟子, 河北省药学会内分泌专业委员会常委。其从事中西医临床工作近30余年, 对痛风的治疗颇有建树, 经验丰富。弟子们有幸随师学习, 获益良多, 现将王教授治疗痛风的经验介绍如下。

2 概述

中医学多将本病列为“痛风”“痹病”“白虎历节”等病

【作者简介】孙环, 女, 2019级硕士研究生, 从事中西医结合研究。

【通讯作者】王娟, 女, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 从事中西医结合诊治内分泌系统疾病研究。邮箱: wangjuan660517@163.com。

证范畴^[1]。其名首倡于中国元代朱丹溪, 如《丹溪心法》载“痛风者, 四肢百节走痛, 方书谓之白虎历节风证是也”。而现代医学则认为痛风是由于机体嘌呤代谢紊乱, 尿酸生成过多或因尿酸排泄不畅而引起血尿酸升高, 尿酸盐结晶沉积在关节及关节周围组织所致的慢性代谢紊乱性特征性关节炎^[2]。随着病情发展, 可诱发肾脏疾病, 更有甚者可有有关节受损、肾功能异常等表现。本病起病急骤, 大多患者发病前无明显症状, 或时有乏力、关节刺痛等不适感, 典型特征是患者关节局部红肿热痛, 甚剧痛如刀割样, 拒按, 多于午夜因剧痛而惊醒, 常以第一跖跗关节最常见, 偶累及多个关节, 使其活动受限, 同时可伴发头痛、体温升高等临床症状。

3 病因病机

正如《丹溪心法》载“肥人肢节痛, 多是风湿与痰饮流注经络而痛”。即该病与形体肥胖, 痰湿凝聚, 停于经络有

关。《格致余论》载“彼痛风者，大率因血受热已自沸腾，其后又涉冷水，……污浊凝涩，所以作痛。夜则痛甚，行于阴也”。指出脾虚湿热内蕴是其内在基础，而外感风寒湿邪是其外在条件，二者共同致病。王教授认为痛风系由先天本弱或后天失养致使脏腑功能失常，无以升清降浊，酿生痰湿，日久阻滞经脉，复感外邪而发病。其基本病机可总结为本虚（脾肾虚弱），标实（痰湿瘀阻）。与现代医学观点一致，认为痛风的发生与体质、环境、饮食（过量饮酒、高脂饮食、海鲜的过量摄入）等有着密切的关系。

4 治则治法

王教授根据其病机特点和病变规律，认为中医应遵循“标本同治，分期施治”的治疗原则，方可获得显著疗效。

4.1 急性发作期

患者关节突发疼痛，起病较急，发病前常无明显先兆，白天轻晚上重，疼痛如刀割样，拒按，甚则整夜难忍难卧，伴之活动障碍，全身发热出汗，口干口渴，烦躁不安，倦乏无力感，小便黄，大便溏，舌质偏红，苔厚腻或黄，脉数。

辨证：湿热蕴结。

治法：清热利湿，通络止痛。

方药：自拟痛风方1号方（王娟经验方）：土茯苓50g、萆薢20g、马鞭草20g、虎杖20g、薏苡仁30g、豨签草15g、秦皮15g、威灵仙10g、益母草30g、丹皮10g、元胡10g、丝瓜络12g、川牛膝2g。

方解：土茯苓清利血中湿毒，消肿止痛；萆薢清热解毒利湿，消炎退肿；薏苡仁健脾补气，渗湿利水；益母草利水消肿，祛瘀止痛；豨签草、威灵仙祛风除湿、宣痹止痛，清筋骨关节之湿热，以达到祛邪治本的目的。

4.2 慢性间歇期

患者症状已有所缓解，或仅局部关节微痛，病情稳定，舌脉均无特殊。

辨证：脾肾亏虚。

治法：补益脾肾，化瘀渗湿。

方药：自拟痛风方2号方（王娟经验方）：黄芪20g、苍术12g、白术12g、何首乌15g、生薏米30g、熟地10g、积雪草15g、金钱草30g、丹参30g、红花10g、半夏10g、玉米须30g。

方解：方中苍术健脾；何首乌、熟地补肾；金钱草、积雪草、玉米须清热利尿消肿；丹参、红花化瘀止痛，借此增强气行水之功。同时，可根据病情缓急，局部外敷金黄散（三黄膏调），用以清热解毒，消肿止痛，每日2~3次，直至红肿热痛减退。

西医对痛风的治疗相对明确，以消炎止痛、降低尿酸、缓解关节症状为主，并可根据临床症状的轻重缓急，选用合适药物，如秋水仙碱、非甾体消炎药、糖皮质激素及降尿酸药等，效果显著，但有一定的毒副作用。

5 典型病例

患者，男，42岁，2019年11月10日初诊。

主诉：左足第一跖趾关节间断疼痛2年，加重7天。患者2年前饮酒后左足第一跖趾关节红肿热痛，行走不便，就诊当地某医院，血尿酸552 $\mu\text{mol/L}$ ，故诊断为“痛风性关节炎”，给予“秋水仙碱”口服（具体剂量不详），疼痛略有缓解。往后症状每年反复发作4~5次。7天前饮酒后关节症状较前加重连同双足背、足跟红肿畸形，难以忍受，不能入睡，伴口干口苦，纳差，小便黄，大便溏。舌质淡红，苔黄腻，脉滑数。

血常规：白细胞 $10.38 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比60.2%。

肾功能：葡萄糖5.51mmol/L、尿素氮6.20mmol/L、肌酐75.00 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸521.60 $\mu\text{mol/L}$ 。

甘油三酯（TG）：1.92mmol/L，c-反应蛋白：44mg/L，红细胞沉降率、类风湿因子、抗链球菌溶血素、泌尿系彩超均未见明显变化。

西医诊断：痛风性关节炎。

中医诊断：痹证，证属湿热蕴结型。治以清热利湿、通络止痛。

方用自拟痛风方1号方：土茯苓50g、萆薢20g、马鞭草20g、虎杖20g、薏苡仁30g、豨签草15g、秦皮15g、威灵仙10g、益母草30g、丹皮10g、元胡10g、丝瓜络12g、川牛膝2g。14剂，每天1剂，早晚饭后30分钟温服。同时服秋水仙碱0.5mg，每天3次，加之局部外敷金黄散（三黄膏调），15天后复查。

2019年11月25日二诊：患者局部关节红肿热痛稍减轻，行走稍可，血常规：正常；肾功能：血尿酸468.60 $\mu\text{mol/L}$ ，

其余指标均恢复正常。证属脾肾亏虚型，治以补益脾肾，化痰渗湿。方用自拟痛风方2号方：黄芪20g、苍术12g、白术12g、何首乌15g、生薏米30g、熟地10g、积雪草15g、金钱草30g、丹参30g、红花10g、半夏10g、玉米须30g。14剂，每天1剂，早晚饭后30分钟温服。经治疗后，关节红肿热痛明显好转，故停用秋水仙碱、金黄散，继予口服中药治疗。

2019年12月10日三诊：关节活动自如，血尿酸345.70 μ mol/L，舌脉正常，无其他不适感，继守上一方14剂巩固治疗，告患者不适随诊。

6 小结

近年来，随着人们生活水平的提高，日常饮食也发生了改变，痛风患病率呈逐年上升趋势，调查显示该患病率为0.34%~2.84%^[3]，且发病年龄偏年轻化^[4]，从而得到社会的广泛关注。痛风作为常见内分泌系统疾病之一，其发病机制尚

不清楚，治疗手段多样化，但未能找到系统的诊疗方案，且存在一定局限性，无法根除，不良反应也时有发生。而中医药在治疗痛风方面有着其明显的优点，导师王娟教授结合自己多年用药经验，提出了“中西并用，分期施治”的治疗原则，辨证分型分期论治，做到辨病与辨证相对应，并结合现代药理学知识加之用药，以达到满意疗效。

参考文献

- [1] 熊曼琪, 邓兆智. 内分泌专病与风湿病中医临床诊治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:451.
- [2] 张瑞芬, 赵晶. 痛风发病机制研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2007, 10(4):244-246.
- [3] 葛均波, 徐永建. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [4] CHOI HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices [J]. Curr Opin Rheumatol, 2005, 17(3):341-345.

Clinical Efficacy and Safety of General Practitioners in the Treatment of Chronic Diseases in the Community

Changquan Li

Danshuichi Community Health Service Center, Jiang'An District, Wuhan City, Hubei Province, Wuhan, Hubei, 430010, China

Abstract

Objective: To study the clinical application effect of general practitioner treatment mode in the treatment of chronic diseases in the community. **Methods:** A total of 110 patients with chronic diseases in our hospital in the past year were selected as the research objects, and they were randomly divided into the conventional group and the general group. The adverse reactions and health scores of the two groups were evaluated in different degrees. **Results:** After comparing the results of the two groups of patients receiving treatment, it was found that the actual treatment effect of the general practice group was significantly higher than that of the conventional group in terms of the number of adverse reactions, health scores and treatment understanding scores. **Conclusion:** The application and promotion of the general practitioner model in the treatment of chronic diseases in the community can greatly improve the treatment effect.

Keywords

general practitioners; community chronic diseases; treatment effect

全科医生治疗社区慢性疾病的临床效果及安全性

李长全

湖北省武汉市江岸区丹水池社区卫生服务中心, 中国·湖北 武汉 430010

摘要

目的: 对全科医生治疗模式在社区慢性疾病治疗过程中的临床应用效果进行研究。**方法:** 选择近一年来在本院接受治疗的慢性病患者共 110 名, 作为此次研究工作对象, 并通过随机平均分组方法, 将其分为常规组与全科组, 对两组患者在接受治疗过程中的不良反应发生状况以及健康评分等相关状况进行不同程度的评价。**结果:** 对两组患者接受治疗的结果进行对比之后, 发现在不良反应发生次数以及健康评分和治疗了解评分等方面, 全科组治疗患者的实际治疗效果都要明显高于常规组。**结论:** 社区慢性疾病治疗过程中全科医生模式的应用与推广, 能够大幅度提升治疗效果。

关键词

全科医生; 社区慢性疾病; 治疗效果

1 引言

社区慢性疾病属于对中老年人产生健康威胁的最主要卫生问题之一。为了将慢性疾病所产生的影响降低, 并提升老年患者的身体健康水平, 需要针对社区慢性疾病进行深入研究, 开展长期的治疗工作。在近些年来的治疗研究工作当中, 为了降低在治疗过程中的医疗资源投入以及患者本身的经济原因, 现已经全面推行社区医院全科医生模式。论文对乘客医生模式在社区慢性疾病治疗中的实际应用效果以及应用途径进行论述。

【作者简介】李长全(1970-), 男, 中国湖北武汉人, 本科学历, 从事医学全科研究。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选择近一年来, 在本院覆盖社区所接诊的 110 名老年慢性病患者作为研究工作对象, 并且通过随机分组的方法, 将这 110 名患者分为常规组和全科组, 每组患者共 55 名。在常规组患者当中, 有 29 名男性患者, 26 名女性患者, 患者的年龄范围在 60~75 周岁之间。在乘客组患者当中, 有男性患者 24 名, 女性患者 31 名, 患者的年龄范围在 63~79 周岁之间。两组患者在一般治疗方面进行比较之后, 差异无统计学意义, 所以此次研究工作所选择对象拥有可比性。此外, 这两组患者在接受此次研究工作之前, 对全科医生模式和常

规治疗模式的差别都已经有所了解,而且均为自愿参加此次研究工作。

2.2 方法

常规组患者在接受治疗的过程中,主要包括常规检查以及并发症治疗和日常禁忌事项叮嘱以及监督。

全科组治疗工作对于全科医生模式来讲,在进行正式治疗之前,医生需要对患者的相关检查报告进行全面以及深度的解读,然后再对患者的病情状况进行大致了解的情况下,采取以下措施来进行实际治疗。

第一,需要对患者的基本状况,包括患者的年龄身高以及家庭背景情况和过往病史以及药物服用情况以及禁忌情况等进行全面地了解,然后根据检查报告与上级医院所出具的检查以及治疗结果对患者当前的病症以及一些其他的并发症情况进行掌握判断严重程度以及影响范围,从而制定针对性的治疗方法。

第二,做事需要保证和患者之间沟通以及交流的时间能够大大增加,因为对于患者来讲,尤其是老年患者在接受治疗的过程中,本身身体以及心理所承受能力都有所下降,所以在治疗以及诊断的过程中应当不时地进行询问。在询问以及治疗的过程中也能保证有足够的耐心,而且态度要亲和避免出现漏洞,如果患者本身存在不良情绪,要及时进行排解以及疏导。

第三,对于护理工作人员来讲,需要定期对患者进行随访,对患者当前接受治疗期间日常生活状态以及饮食状况和生活习惯等进行全面地掌握,将实际结果反馈给主治医生,医生根据患者的日常习惯以及生活行为等来进行评估,然后进行纠正。

第四,则是需要开展定期的健康教育宣讲活动,将社区内的慢性病患者组织在一起进行健康宣讲,并同时组织病友交流会,主要目的是加深患者对自身所患疾病的了解程度,且能够在接受健康教育的过程中增加自我防护的能力。

3 结果

首先,是两组患者在接受治疗过程中不良反应症状发生次数的对比情况。常规组患者在接受治疗过程中出现的不良反应次数为4次,全科组患者在接受治疗过程中出现不良反应的次数为1次。

其次,则是两组患者在治疗过程中的健康评分。对于常

规组患者来讲,整体的健康评分为12.5分,全科组患者的评分为7分。

最后,就是对两组患者在治疗过程中的依从度进行评分比较。对于常规组患者来讲整体的依从度评分为87分,全科组患者的治疗依从度都评分为94分。可以通过上述三组数据进行对比,能够发现全科组患者在接受治疗过程中,各方面的设计治疗效果以及评分都要显著高于常规组,能够取得更好的治疗效果。

4 讨论

慢性疾病是当前社区老年群体当中最为常见的疾病,主要包括糖尿病、心脑血管疾病和高血压等疾病,这三类疾病在治疗过程中涉及治疗效果都并不理想,大多数情况下只能针对这些疾病进行控制以及缓解,在时间不断推移的过程中,患者本身的发病症状以及病情程度会越来越严重,对患者的身体器官以及生活水平造成严重的影响。因为对于上述三类疾病来讲,虽然本身具有较高的危险性,但是如果没有出现并发症或者是急性发作状况,那么大多数通过居家调理以及社区医院治疗,就能够取得很好的治疗效果,还在治疗过程中能够降低所投入的医院资源,并且降低患者自身所承担的经济压力。因此,对老年患者慢性疾病治疗来讲,虽然专科治疗能够进行针对性的治疗,但是上述三种疾病在发作的过程中会产生相互影响,所以对于实际治疗工作来讲,专科治疗工作方法所取得的效果并不理想,虽然患者的治疗的状况有所好转,但是并不明显。同时,在实际治疗过程中,如果采用专科治疗方法,那么患者需要在治疗期间服用大量的药物,药物不但会对患者的经济造成非常沉重的压力,还可能会因为用药冲突而导致患者出现一些意外情况,因为老年患者本身的年龄就比较大,自身在服药的过程中可能会经常出现药物使用混淆的情况。

通过采用全科医生治疗模式,能够在治疗过程中让医生对患者的病情状况以及经济能力进行综合的把控,然后以此为基础进行药物的开具,使患者能够在接受治疗的过程中正确的治疗并使用合理的药物。对于此次研究工作来讲,最主要的目的就是全科医生治疗模式和常规治疗模式之间的差异进行放大,从而突出整个医生治疗模式的优越性,因此在论文实践结果当中,也已经充分体现全科医生治疗模式能够大大降低患者在治疗过程中出现不良反应的次数,并同时降

低患者在实际治疗时所投入的经济费用。且在整个治疗过程中都会有医护人员陪同,并与患者进行高效及时的沟通,所以患者本身的心理及生理水平都能够得到极大程度的改善,增强战胜疾病的自信心。

5 结语

综上所述,对于社区慢性疾病治疗来讲,全科医生治疗模式的推行是非常重要的,能够大幅度提升老年患者出现慢性疾病时治疗效果,降低患者的经济压力,对于老年人群体来讲是极为有利的。因此,可以在当前的社区老年慢性疾病治疗工作当中,将全科医生治疗模式进行大范围推广,从而更好地保障患者的生命健康。

参考文献

- [1] 王敏,刘海红,张慧媛.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床效果及安全性探究[J].中国社区医师,2017,33(033):65-66+68.
- [2] 马登娥,张志福.全科医生对老年慢性疾病在社区治疗的经验探讨[J].中国继续医学教育,2015,7(15):201.
- [3] 陈天玲.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床效果[J].医药界,2020(8):0002.
- [4] 李春玲.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床效果[J].心理月刊,2020,15(10):130.
- [5] 许雁集.分析全科医生模式应用于治疗社区老年慢性疾病的效果[J].医学食疗与健康,2020,18(16):209+211.
- [6] 谢群英.探讨全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床价值[J].中国实用医药,2020,15(21):96-98.
- [7] 李春玲.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床效果[J].心理月刊,2020,15(10):122.
- [8] 宋宪永.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床效果及安全性分析[J].心理月刊,2019,14(16):122.
- [9] 严璐静.全科医生模式治疗社区老年慢性疾病的临床研究[J].人人健康,2019(13):50-51.

Clinical Nursing and Effect Observation of Pregnancy Complicated with Anemia

Congrong Chen

Huainan Maternal and Child Health Hospital, Huainan, Anhui, 232007, China

Abstract

Objective: To explore the effect of high-quality nursing intervention in nursing care of pregnancy complicated with anemia. **Methods:** 42 cases of pregnant women with anemia in our department from January 2017 to March 2019 were collected as the research object, 21 cases of pregnant women received routine nursing, as the control group, 21 cases of pregnant women received high-quality nursing intervention, as the observation group, compared the degree of anxiety, depression, quality of life of pregnant women before and after nursing, and summarized the effect of high-quality nursing intervention on pregnancy outcome of pregnancy with anemia. **Results:** The SAS, SDS and SF-36 scores of the observation group were significantly better than those of the control group after nursing, $P < 0.05$; the incidence of postpartum hemorrhage, low body weight infants, fetal distress and neonatal asphyxia of the observation group were significantly lower than those of the control group, the difference between the two groups was statistically significant, $P < 0.05$. **Conclusion:** High-quality nursing intervention can effectively improve the anxiety and depression of pregnant women with anemia, and has a positive effect on improving the quality of life of pregnant women and improving pregnancy outcome.

Keywords

pregnancy with anemia; quality care; effect observation

妊娠合并贫血的临床护理及效果观察

陈从荣

淮南市妇幼保健院, 中国·安徽 淮南 232007

摘要

目的: 探讨优质护理干预在妊娠合并贫血护理中的应用效果。**方法:** 收集2017年1月至2019年3月我科收治的42例妊娠合并贫血孕妇作为研究对象, 21例孕妇接受常规护理, 作为对照组, 21例孕妇接受优质护理干预, 作为观察组, 比较孕妇护理前后的焦虑程度、抑郁程度、生活质量, 并总结优质护理干预对妊娠合并贫血妊娠结局的影响。**结果:** 观察组孕妇护理后SAS、SDS和SF-36评分均明显优于对照组, $P < 0.05$; 观察组产后出血、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义, $p < 0.05$ 。**结论:** 优质护理干预可有效改善妊娠合并贫血孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪, 对于提高孕妇的生活质量和改善妊娠结局均具有积极作用。

关键词

妊娠合并贫血; 优质护理; 效果观察

1 引言

妊娠合并贫血是妊娠期常见并发症之一, 属于高危妊娠范围。《中国妇女发展纲要(2011-2020年)》将妊娠合并贫血的预防和治疗, 及降低中重度贫血的发病率作为保障妇女健康的重点目标之一^[1]。随着妊娠期的增加, 胎盘、胎儿发育需要更多的铁量, 血容量增加致使红细胞数量增多, 铁的摄入量难以满足机体需求, 从而引发孕妇缺铁性贫血^[2]。

在妊娠各种类型贫血中, 缺铁性贫血最常见。贫血会造成女性免疫力下降, 并可导致胎儿生长受限, 增加胎儿宫内窘迫的风险, 所以孕妇往往会出现沉重的思想负担, 进而出现不同程度的焦虑、抑郁等不良情绪, 并严重影响孕妇妊娠期的静养, 对胎儿的发育也会造成不良影响。因此, 如何有效改善妊娠合并贫血孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪, 提高孕妇的生活质量, 改善母婴妊娠结局具有重要意义。基于此, 我院对妊娠合并贫血孕妇实施优质护理干预, 效果显著, 现报告如下。

【作者简介】 陈从荣, 本科学历, 现任安徽省淮南市妇幼保健院产科护士长, 主任护师, 从事护理管理和妇产科护理研究。

2 临床资料与方法

2.1 临床资料

收集2017年1月至2019年3月我院收治的42例妊娠合并贫血孕妇作为研究对象。21例孕妇接受常规护理，作为对照组；21例孕妇接受优质护理干预，作为观察组。观察组孕妇中初孕妇4例，经产妇17例，年龄18~41岁，平均年龄 28.59 ± 5.38 岁，轻度贫血13例，中度贫血5例，重度贫血3例。对照组孕妇中初孕妇6例，经产妇15例，年龄21~39岁，平均年龄 28.42 ± 5.79 岁，轻度贫血14例，中度贫血5例，重度贫血2例。两组孕妇年龄、分娩经历和贫血严重程度组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2 方法

2.2.1 护理方法

对照组接受常规护理，即遵医嘱给予患者补充铁剂和常规基础护理。观察组在对照组常规护理的基础上给予优质护理干预，具体内容如下。

①环境优质护理 护理人员应为孕妇提供干净、整洁的住院环境，护理人员每天应定时对病房进行清洁，保持病房的通风和消毒，保持病房内温度在 $24\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间^[1]，湿度控制在35%~55%之间，为患者提供舒适的住院环境。

②心理护理 妊娠合并贫血孕妇由于担心胎儿能否健康出生，会出现沉重的心理负担，从而易出现焦虑、抑郁等不良情绪。基于此，护理人员应向孕妇详细介绍贫血的发病原因、干预方法和注意事项，强调遵医嘱进行产前护理是可以保证胎儿健康出生的，提高孕妇对于贫血的认知，纠正孕妇对于贫血的错误认知，从而改善孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪，同时护理人员应加强与孕妇进行沟通、交流^[4]，耐心的聆听孕妇的诉说，使用温和、简单、亲切的语言安抚孕妇，缓解孕妇的负面情绪，并可以通过向孕妇介绍之前成功分娩的病例，坚定孕妇分娩的信心。

③优质生活护理 护理人员应指导患者建立健康的饮食习惯，多食用高蛋白、高维生素、富含铁的食物，改善患者的缺血状态^[5]，同时指导患者多食用新鲜的水果蔬菜，维持肠道的通畅，指导孕妇合理安排作息，保证每天充足的睡眠，适量进行体育锻炼，增强体质。

④分娩期及产后的护理 重度贫血产妇临产后应配血备用，输血时监控输血速度和输注总量，遵循少量多次的原则。严密观察产程，鼓励产妇进食；加强胎心监护，给予低流量吸氧；防止产程延长，可阴道助产缩短第二产程，但应避免发生产伤；积极预防产后出血；产程中严格无菌操作，产时及产后应用广谱抗生素预防感染。产后严密观察子宫收缩及阴道流血情况，按医嘱补充铁剂；指导母乳喂养，提供家庭支持；增加休息和营养，避免疲劳；加强亲子互动，同时为产妇提供心理支持，避免产后抑郁。

2.2.2 评价指标

以孕妇护理前后的不良情绪、生活质量和母婴妊娠结局作为评价指标，分别使用SAS量表和SDS量表对孕妇护理前后的焦虑情绪、抑郁情绪进行评价，生活质量使用SF-36量表进行评价。

2.2.3 统计学方法

使用SPSS 13.0软件对两组孕妇的各项评价指标结果进行统计分析，其中护理前后SAS、SDS、SF-36评分进行t检验。

2.2.4 数据处理

所有数据采用spss12.0统计软件进行统计学处理，计量资料比较采用t检验，计数资料比较采用 χ^2 检验， $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 护理前后焦虑程度、抑郁程度和生活质量比较

观察组患者护理后SAS、SDS低于对照组，SF-36明显优于对照组，见表1。

表1 护理前后焦虑程度、抑郁程度、生活质量比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | N | SDS 评分 | | SAS 评分 | | SF-36 评分 | |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | | 护理前 | 护理后 | 护理前 | 护理后 | 护理前 | 护理后 |
| 观察组 | 21 | 43.13 ± 6.78 | 35.79 ± 5.83 | 55.66 ± 7.59 | 40.31 ± 5.56 | 52.51 ± 10.62 | 66.02 ± 8.04 |
| 对照组 | 21 | 42.59 ± 7.46 | 43.07 ± 6.13 | 53.68 ± 8.26 | 47.22 ± 4.79 | 53.78 ± 9.46 | 59.81 ± 9.74 |
| t | | 0.293 | -4.713 | 0.967 | -5.157 | -0.489 | 2.693 |
| P | | 0.770 | 0.000 | 0.338 | 0.000 | 0.627 | 0.009 |

3.2 妊娠合并贫血对妊娠结局的影响比较

见表2 观察组产后出血、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义, $p < 0.05$ 。

表2 妊娠合并贫血对妊娠结局的影响比较 [例 (%)]

| 组别 | N(例) | 产后出血 | 低体质量儿 | 胎儿宫内窘迫 | 新生儿窒息 |
|-----|------|----------|-----------|----------|-----------|
| 观察组 | 21 | 1 (4.76) | 2 (9.52) | 2 (9.52) | 1 (4.76) |
| 对照组 | 21 | 4 (19.0) | 3 (14.28) | 4 (19.0) | 3 (14.28) |

4 讨论

贫血是妊娠期较常见的合并症, 根据中国的研究报告发现, 中国妊娠合并贫血的发生率为 32.6~34.4%^[6]。妊娠合并贫血孕妇常会感到全身乏力, 不但对孕妇自身的健康造成影响, 还会影响新生儿的生长发育。贫血孕妇 Hb 水平下降, 导致血液携氧能力降低, 进而使得胎盘功能异常, 孕妇和胎儿出现缺氧现象, 出现不良妊娠结局。由于贫血母体耐受力差, 孕妇易产生疲倦感, 而产前倦怠感会影响孕妇在妊娠期的心理适应, 将妊娠视为一种负担而影响亲子间的感情及产后心理康复。本研究对妊娠合并贫血的孕妇给与优质护理干预, 能有效改善母婴不良结局, 改善妊娠合并贫血孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪, 提高孕妇生活质量。

优质护理干预符合目前“以患者为中心”的护理服务理念^[7], 通过为孕妇提供优质的住院环境, 护理过程中注意患者的心理感受, 积极鼓励、支持患者, 同时给予优质的生活护理, 产时产后护理, 指导孕妇建立科学的生活、饮食习惯, 提高孕妇的生活质量。本次研究发现, 优质护理干预后观察组孕妇的 SAS 评分和 SDS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明优质护理干预通过给予孕妇心理护理, 提供家庭支持,

加强亲子互动, 解除孕妇的思想顾虑; 从而有效的改善了孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪; 再者观察组护理后孕妇的 SF-36 评分高于对照组, 妊娠合并贫血的孕妇产后出血、低体质量儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息的发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明优质护理干预通过给予孕妇生理、心理双方面的优质护理服务, 有效地改善了孕妇的生活质量, 提高孕妇对临床护理工作的认可程度, 改善了母婴妊娠不良结局。

综上所述, 优质护理干预可有效改善妊娠合并贫血孕妇的焦虑、抑郁等不良情绪, 对于提高孕妇的生活质量、改善母婴妊娠不良结局均具有积极作用。

参考文献

- [1] 刘佳, 杨丽杰, 孙全超, 等. 吉林省妊娠期缺铁性贫血现状及相关因素调查分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(15): 3144-3146.
- [2] 刘妍, 谭婧玉, 佟周, 等. 孕妇血清中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 的表达及临床价值分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(13): 26164-2618.
- [3] 薛惠君. 妊娠合并贫血的预防及优质护理方法 [J]. 继续医学教育, 2016, 30(12): 120-121.
- [4] 翁毅, 蔡素琴. 贫血对妊娠晚期产妇与新生儿影响的系统评价 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(15): 2196-2197.
- [5] 王丽萍, 俞黎明. 连续护理对妊娠合并贫血患者妊娠结局的干预效果分析 [J]. 承德医学院学报, 2016, 33(5): 404-406.
- [6] 王晓临, 王晓燕. 影响偏远地区妊娠合并贫血发病的相关危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23): 4944-4946.
- [7] 回玉杰. 综合护理干预应用于妊娠糖尿病合并缺铁性贫血疗效评价 [J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(8): 1139-1141.

Exploration on the Application Effect of Hemiplegic Limb Rehabilitation Training Nursing in Cerebral Ischemic Stroke Nursing

Yan Zhang

Jinan Social Welfare Institute, Jinan, Shandong, 250000, China

Abstract

Objective: To explore the application effect of rehabilitation training nursing of hemiplegic limbs in nursing of cerebral infarction. **Methods:** A total of 80 patients with cerebral infarction hemiplegia admitted to our hospital from July 2019 to July 2020 were selected and divided into 2 groups according to the random color ball method, with 40 cases in each group. The reference group adopted conventional nursing methods, and the experimental group applied limb rehabilitation training nursing methods on the basis of the reference group to observe the improvement of the physical function of the limbs, the improvement of the ability of daily living and the satisfaction of the two groups of patients. **Results:** The two groups had differences in the improvement of limb motor function, the improvement of daily life ability, and the satisfaction degree. The observation group was better than the reference group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the nursing of patients with cerebral infarction and hemiplegia, applying the method of limb rehabilitation training can achieve significant nursing effects and has clinical promotion value.

Keywords

cerebral ischemic stroke; hemiplegia; limb rehabilitation training; application effect

探究偏瘫肢体康复训练护理在脑梗塞护理中的应用效果

张燕

济南市社会福利院, 中国·山东 济南 250000

摘要

目的: 探究偏瘫肢体康复训练护理在脑梗塞护理中的应用效果。**方法:** 选取2019年7月-2020年7月我院收治的80例脑梗塞偏瘫患者, 根据随机颜色球法分为2组, 各40例。参照组采取常规护理的方法, 实验组在参照组的基础上应用肢体康复训练护理的方法, 观察两组患者的肢体运动功能改善情况、日常生活能力改善情况以及满意度。**结果:** 两组在肢体运动功能改善情况、日常生活能力改善情况、满意度的比较上存在差异, 观察组均优于参照组, 差异显著($P < 0.05$)。**结论:** 在脑梗塞偏瘫患者的护理中, 应用肢体康复训练的方法, 可以取得显著的护理效果, 具备临床推广价值。

关键词

脑梗塞; 偏瘫; 肢体康复训练; 应用效果

1 引言

脑梗塞(cerebral ischemic stroke)属于临床常见的心脑血管疾病, 此病多见于老年人群体, 具备发病急、致残率高以及致死率高的特点。脑梗塞的发生是因为人体脑血液供应出现的障碍, 通常又被称为缺血性脑卒中、脑梗死。在临床上, 罹患脑梗塞的患者会出现言语障碍、偏瘫等情况^[1]。其中, 偏瘫情况的存在会对患者的肢体运动功能、日常生活能力造

成影响。因此, 应切实加强加强对脑梗塞偏瘫患者的临床干预, 以此来实现患者预后的改善。基于此, 本次实验围绕偏瘫肢体康复训练护理在脑梗塞护理中的应用效果进行了分析, 具体分析报告如下。

2 资料和方法

2.1 一般资料

选取我院收治的脑梗塞偏瘫患者共80例进行实验, 选取时间2019年7月-2020年7月, 根据随机颜色球法分为2组, 各40例。参照组男21例, 女19例, 年龄50~78岁, 平均年

【作者简介】张燕(1981-), 女, 中国山东济南人, 本科学历, 中级职称, 从事康复研究。

龄(64.31±4.15)岁;实验组男21例,女19例,年龄50~79岁,平均年龄(64.79±4.28)岁;通过对比发现,两组患者间的一般资料,无统计学意义($P > 0.05$),存在可比性。

纳入标准:参与此次研究的患者均符合脑梗塞的相关临床诊断标准;患者、家属对本次研究知情并已签署同意书。

排除标准:合并脑萎缩、老年性痴呆者;存在精神病史者;拒绝参与研究者;临床资料不齐全者。此次实验经我院伦理委员会审核决定,准予开展。

2.2 方法

2.2.1 参照组

参照组采用常规护理的方法,包括基础护理等。

2.2.2 实验组

实验组在参照组的基础上采用肢体康复训练,具体如下。

(1) 心理疏导

患者发病后多存在有严重的负性情绪,这则会导致患者的依从性降低。因此,需要在患者病情好转后加强同患者的沟通,以便及时疏导患者的负性情绪。

(2) 制定计划

根据患者的疾病情况制定具有针对性的肢体康复训练计划,并确保康复训练计划的循序渐进。

(3) 体位护理

偏瘫患者容易出现肢体肌肉松弛的情况,同时也容易出现水肿。医护人员应定期帮助患者定时调整体位。在体位锻炼的过程中,需要对患者的上肢造成暴力牵引。

(4) 肌力训练

待患者病情趋于平稳后,应从手指开始对患者进行训练,待患者肌力有所恢复后指导患者进行持续性运动训练。

(5) 步行训练

每天需要搀扶患者开展步行训练,以0.5h最为适宜。待患者可以独自行走后,便可以指导患者通过腿部带动患肢进行行走。期间要避免患者训练地段出现障碍物品,以避免患者出现跌倒的情况。同时,还要对患者训练完成后对患者进行腿部按摩,以此促进患肢的恢复。

2.3 指标观察

观察80例患者的肢体运动功能改善情况、日常生活能力改善情况以及满意度。肢体运动功能评估采用肢体运动功能量表(Fugl-Meyer),分值越高表明运动功能恢复得越好。

日常生活能力改善情况采用Barthel指数评定表,分值同日常生活能力成正比关系。满意度采用我院自制的满意度调查问卷进行研究调查,包括十分满意、满意以及不满意,满意度=(十分满意+满意)/例数×100%^[2]。

2.4 统计学处理

此次研究应用SPSS22.0软件进行统计学分析,均数±平方差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,计数资料用百分率(%)表示, χ^2 与t值检验,若 $P < 0.05$,有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者的Fugl-Meyer评分、Barthel评分比较

统计数据表明,两组患者护理前的Fugl-Meyer评分、Barthel指数对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者护理后的Fugl-Meyer评分、Barthel指数对比差异显著,实验组优于参照组,差异明显($P < 0.05$)。详见表1。

表1 两组患者的Fugl-Meyer评分、Barthel指数比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 例数 | Fugl-Meyer 评分 | | Barthel 指数 | |
|-----|----|---------------|------------|------------|------------|
| | | 护理前 | 护理后 | 护理前 | 护理后 |
| 参照组 | 40 | 60.21±1.55 | 68.41±2.47 | 25.64±3.42 | 41.35±5.36 |
| 实验组 | 40 | 60.33±1.25 | 75.28±2.36 | 25.63±3.25 | 50.26±5.71 |
| T 值 | | 0.381 | 12.719 | 0.013 | 7.195 |
| P 值 | | 0.704 | 0.000 | 0.989 | 0.000 |

3.2 两组患者的满意度比较

统计数据表明,两组在满意度的比较上存在差异,实验组优于参照组,差异显著($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组患者的满意度比较(n,%)

| 组别 | 例数 | 十分满意 | 满意 | 不满意 | 满意度 |
|----------|----|------|----|-----|--------|
| 参照组 | 40 | 24 | 7 | 9 | 95.00% |
| 实验组 | 40 | 30 | 8 | 2 | 77.50% |
| χ^2 | | | | | 5.165 |
| P 值 | | | | | 0.023 |

4 讨论

脑梗塞属于临床常见病的范畴,而随着近些年来人们饮食习惯的改变,此病的发病率则呈现出了增高的趋势。其中,脑梗塞的病理基础为动脉硬化,而在患者发病后经过专业的抢救,患者并不会出现生命危险,但极易出现偏瘫的情况。偏瘫的存在不仅会对患者的肢体运动功能、日常生活能力造成影响,同时还会加重患者家庭的经济负担^[3]。因此,需要

切实加强了对患者的临床干预,以此来促进患者肢体功能的恢复,提高患者的日常生活能力。

此前在对脑梗塞偏瘫患者进行护理的过程中,主要应用的便是常规护理的方法,其无法取得理想的患者恢复效果。因此,可以在患者常规护理的基础上采用肢体康复训练的护理方法,以此保证患者的预后恢复^[4]。

肢体康复训练的优势在于,针对患者的实际情况制定科学、有效的护理方法,从而确保康复训练本身可以同患者疾病情况有效衔接。

第一,此种护理方法先注重了对患者的心理疏导,以此来提高患者的依从性,使患者可以积极配合肢体康复训练护理方法的应用^[5]。

第二,此种护理方法还强调了对患者的体位的护理,避免患者因长期卧床而出现水肿等情况。并且,肢体康复训练还强调了对患者肌力的训练,先从手指开始进行康复训练逐渐改善患者的肌力。而在患者进入稳定期后,便可以协助患者进行步行训练或指导患者独立完成步行训练,以此来改善患者的肢体功能^[6]。这里需要特别指出的是,脑梗塞偏瘫患者的临床训练需要长期化,这样方可确保护理的效果。

总之,在对脑梗塞偏瘫患者进行护理的过程中,可适时采用肢体康复训练的方法,从而促进患者肢体运动功能、日常生活能力的恢复与改善,这对于脑梗塞偏瘫患者而言,有着现实的意义。

本次研究结果显示,两组患者护理前的 Fugl-Meyer 评分、Barthel 指数对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组

患者护理后的 Fugl-Meyer 评分、Barthel 指数对比差异显著,实验组优于参照组,差异明显 ($P < 0.05$)。两组在满意度的比较上存在差异,实验组优于参照组,差异显著 ($P < 0.05$)。由此可见,给予脑梗塞偏瘫患者肢体康复训练的护理方法,可以改善患者的肢体功能,提高患者的日常生活能力,并能确保患者的护理满意度。此次研究的结果同过往报道一致,表明肢体康复训练的方法具备相应的临床价值,通过肢体康复训练的应用,脑梗塞偏瘫患者的预后可以得到显著改善。因此,临床在对脑梗塞偏瘫患者进行护理的过程中,可适时采用此种护理方法,以此来保证护理的质量。

综上所述,在脑梗塞偏瘫患者的护理中,应用肢体康复训练的方法,可以取得显著的护理效果,具备临床推广价值。

参考文献

- [1] 唐旭. 脑梗塞患者偏瘫肢体康复训练的护理效果观察 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2019, 18(4): 64-65.
- [2] 张潞文, 张友根, 刘春艳. 脑梗死护理中偏瘫肢体康复训练护理的应用 [J]. 吉林医学, 2020, 41(3): 210-211.
- [3] 苏琪乐. 早期康复护理干预在改善脑梗塞偏瘫患者肢体功能的效果以及活动能力评价 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(10): 175-176.
- [4] 戢艳丽, 杨阳, 贾红敏. 早期康复护理对脑梗塞偏瘫失语患者肢体功能的影响观察 [J]. 当代护士(专科版), 2019, 26(8): 139-141.
- [5] 蒋无暇. 早期康复护理对脑梗塞偏瘫患者肢体运动功能的影响评价 [J]. 按摩与康复医学, 2019, 10(21): 79-80.
- [6] 叶冬兰. 早期运动康复护理对改善脑梗塞偏瘫患者肌力和运动功能的价值研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(24): 191-193.

Research on the Effect of Strengthening Preoperative Intervention and Discharge Follow-up on Improving the Compliance of Postoperative Nasal Cavity Irrigation

Wen Li

Anji County People's Hospital, Huzhou, Zhejiang, 313300, China

Abstract

Objective: To explore the effect of intensive preoperative intervention and discharge follow-up on improving compliance with postoperative nasal irrigation. **Methods:** In order to exclude the influence of climatic factors, we ensure that the two groups of patients are admitted to the hospital with the same seasonality. We selected 162 cases with chronic sinusitis in our hospital from May 2019 to October 2019 and May 2020 to October 2020. They were divided into control group and experimental group according to the time of admission, and the nasal irrigation adherence, mastery, nasal mucosa recovery and the occurrence of complications in the two groups were counted. A retrospective study was used to compare the effects of the experimental group and the control group and the conclusion was drawn. **Results:** A total of 160 cases of subjects was selected, 80 cases in the control group and 80 cases in the experimental group. Using this research method, the compliance of the experimental group was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the incidence of complications was significantly lower than that of the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Enhancing preoperative intervention and discharge follow-up are helpful to improve the compliance of postoperative nasal irrigation, and play a positive role in the prevention and treatment of postoperative complications of sinus surgery.

Keywords

nasal cavity irrigation; complications; health management applet

强化术前干预和出院随访对提高术后鼻腔冲洗依从性影响的研究

李雯

安吉县人民医院, 中国·浙江 湖州 313300

摘要

目的: 探讨强化术前干预和出院随访对提高术后鼻腔冲洗依从性影响的研究。**方法:** 为确保减少因气候因素影响, 保证两组患者入院季节性相同, 故选取2019年5月-10月和2020年5月-10月在本院就诊的慢性鼻窦炎162例, 按照入院时间分为对照组和实验组, 统计两组鼻腔冲洗的依从性、掌握程度、鼻腔粘膜恢复情况、并发症的发生情况。采用回顾性的研究, 比较实验组和对照组的效果, 得出结论。**结果:** 共选取研究对象160例, 对照组和实验组各80例, 采用本次研究方法, 实验组的依从性明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 并发症的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 强化术前干预和出院随访, 有助于提高术后鼻腔冲洗的依从性, 且对鼻窦术后并发症的防治起到积极作用。

关键词

鼻腔冲洗; 并发症; 健康管理小程序

1 引言

鼻内镜下鼻窦手术是目前治疗各类鼻腔鼻窦疾病的主

【基金项目】 湖州市科技计划项目——强化术前干预和出院随访对提高术后鼻腔冲洗依从性影响的研究(项目编号: 2019GY100)。

【作者简介】 李雯, 本科学历, 护士长, 现任职于安吉县人民医院, 从事耳鼻喉护理研究。

要手术方式, 但术后易发生术腔粘连、造口闭合、粘膜水肿、痂皮形成以及肉芽组织增生等并发症, 从而影响手术效果, 也给患者带来生活和工作上的痛苦, 增加患者经济负担^[1]。

目前, 为了预防或减少术后并发症的出现, 除了使用各类糖皮质激素的鼻腔喷雾剂外, 还指导患者术后进行生理盐水鼻腔冲洗。鼻腔冲洗是指借助某种装置, 将所需的冲洗液输送到鼻腔, 通过药液与鼻腔靶组织的接触, 达到清洁

鼻腔以及治疗等目的地一种手段^[2]。同时,鼻腔冲洗是一种简单、经济、有效、安全的治疗方法,由于具有良好的疗效和耐受能力,被广泛运用于鼻窦术后的护理与治疗^[3]。同时,术后鼻腔冲洗也是预防 Fess 术后并发症的可靠方法,对促进术后鼻粘膜生长与恢复有显著效果^[4],而且在清除鼻腔分泌物和减少感染方面比其他措施更有效^[4]。目前,控制手术当中出血的手段很多,如围术期监测并控制患者血压、熟练的手术操作,术前炎症的控制、围术期的预防性用药等。其中,术前鼻腔冲洗是减少鼻窦术中出血的有效治疗方法之一^[6],同时,也有研究结果表明,40度的生理盐水冲洗液可显著减少炎症因子及炎症反应,故本次研究全部采用40度温盐水冲洗^[7]。但鼻腔冲洗会给患者带来一定的不适感,无论是操作方面还是个人舒适度方面,特别是出院后的患者做鼻腔冲洗的依从性更低,甚至不做。鼻腔冲洗是一个长期、连续的过程,患者易产生懈怠情绪,随着时间的推移,患者对疾病的认知不足,不规避疾病的诱发因素,遵医行为逐渐消失^[8]。因此,在手术开始之前,护士就通过视频及掌上健康管理小程序的运用以及重点的宣教来对患者鼻腔冲洗进行干预,并在出院后利用小程序对患者进行复查提醒,用药指导以及针对性电话随访或家庭访视,对提高患者鼻腔冲洗效果及依从性起到了重要作用。同时配合门诊医生采用主观VAS量表、内镜评估表、鼻腔纤毛功能评估表作为客观的评价指标,来评估鼻腔黏膜的转归以及感染出血等情况。现报告如下:

2 对象与方法

2.1 研究对象

选择2019年5月-10月和2020年5月-10月在本院就诊的慢性鼻窦炎162例患者为研究对象,确定所有患者及家属对本次调查内容了解详细,并自愿参与,同时均已签署本次研究的知情同意书^[9]。将2019年5月-10月收治的80例患者为对照组,2020年5月-10月收治的82例患者为实验组。

对照组80人中,男性39例,女性41例,平均年龄 44.37 ± 13.40 。对照组学历调查:文盲5人,小学21人,初中27人,高中17人,大学及以上10人。

实验组的82人中有2人失访,1人因为术后发生脑脊液漏,为鼻腔冲洗的禁忌症,故退出研究。另一名老年女性患者,

因后期因心脑血管疾病手术无法继续进行研究,在剩余80名患者中,男性43例,女性37例,平均年龄 43.98 ± 14.77 。实验组学历调查:文盲3人,小学23人,初中25人,高中18人,大学及以上11人。通过对两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者年龄一般资料比较

| 影响因素 | 试验组 (n=80) | 对照组 (n=80) | 统计量值 | P 值 |
|--------------|------------------|---------------|---------------------|-------|
| 年龄 / 岁 | 44.37.98 ± 13.49 | 43.99 ± 14.86 | 0.556 ¹⁾ | 0.457 |
| 文化程度 / 例 (%) | | | 0.744 ²⁾ | 0.946 |
| 文盲 | 5 (6.25) | 3 (3.75) | | |
| 小学 | 21 (26.25) | 23 (28.75) | | |
| 初中 | 27 (33.75) | 25 (31.25) | | |
| 高中 | 17 (21.25) | 18 (22.5) | | |
| 大学及以上 | 10 (12.5) | 11 (13.75) | | |

注:1) t值; 2) X²值

纳入标准:(1)排除鼻腔冲洗禁忌症的患者;(2)神志清楚,能完全配合的患者;(3)病情稳定的患者。

排除标准:(1)不能很好配合的幼儿;(2)严重脏器功能不全;(3)有意识障碍或严重语言沟通障碍;(4)恶性肿瘤患者;(5)脑脊液漏患者。

2.2 研究方法

对照组成员实施常规护理,包括术前术后生命体征的监测,按照耳鼻喉科护理学的常规进行护理,饮食指导、疼痛指导、心理指导、并发症的预防及处理等。实验组成员应用术前干预鼻腔冲洗和出院后延续性指导冲洗,具体内容包括以下几点。

(1)责任护士从入院当天开始对患者进行鼻腔冲洗健康宣教,制定冲洗计划,并指导患者及家属观看健康管理小程序内的标准操作视频,或者可以现场进行演示,直到患者能完全掌握冲洗方法,考核掌握的正确度,并了解患者在冲洗过程中有无不适感,并及时纠正错误。

(2)术后完全拔出鼻腔填塞物的次日,遵医嘱给予每日一次鼻腔冲洗,注意首次冲洗要观察出血情况,并详细了解患者的感受及适应程度。

(3)在院期间对纳入研究的患者信息进行登记整理,由专人负责。出院后按计划要求,定时对这些患者进行各种途径的延续性督导,包括电话、微信、家庭随访等。

(4) 除上述跟踪途径外, 最主要的还是在健康管理小程序中定期提醒患者就诊, 后台进行监控, 并在小程序中及时更新相关健康教育知识以及鼻腔用药等的标准视频。

2.3 鼻腔冲洗具体方法

(1) 首先护理人员要耐心解释冲洗的目的和感受以及冲洗过程可能会产生的不适感和应对的方式, 鼓励患者树立信心; 其次是帮助患者消除术前第一次或者术后首次的冲洗带来心理的恐惧感, 可用案例的形式进行教育。

(2) 本次研究采用的 2.7g 专用洗鼻盐倒入盛有约 40 度水温, 300ml 的专用容器内, 配置成 0.9% 的生理盐水。拧好瓶盖, 均匀摇晃, 使洗鼻盐充分溶解。患者取坐位, 前方准备水盆用来盛接冲洗液。一手拿洗鼻器, 将洗鼻器倒过来, 放入一侧鼻孔内适当位置, 均匀调整好呼吸, 轻轻用手按住瓶底进气阀门。冲洗左侧鼻孔时, 头往右略低; 冲洗右侧鼻孔时, 头往左略低, 洗鼻时用嘴巴呼吸, 且手指缓缓放开进气阀门, 等待适应时可加大水流, 不要屏住呼吸, 切不可用鼻呼吸, 两侧鼻孔轮流交替冲洗, 完毕后用纸巾擦拭即可。在冲洗过程中, 要严密观察患者的面色、有无不适症状以及配合程度等情况, 如发生呛咳要立即停止, 调整后重新进行。

(3) 注意事项: 使用前用清水清洁冲洗器, 切勿交叉使用; 严禁用食用盐或纯水代替专用洗鼻剂洗鼻; 使用过程中不要吞口水, 不要捏住鼻子擤鼻; 严禁在一侧鼻孔堵塞或中耳炎等疾病时冲洗; 儿童患者必须在家长或医务人员监护下完成。

2.4 观察指标

观察两组患者鼻腔冲洗依从性以及术后并发症的发生情况。一方面, 通过专人对患者的电话回访、家庭访视等途径掌握患者对鼻腔冲洗的持续进行情况; 另一方面, 在门诊医生配合下, 完成纳入研究患者的内镜检查、术后并发症的调查, 包括粘膜水肿情况, 是否存在黏液性或黏性分泌物; 造口闭合及黏膜上皮化情况, 窦道开放是否良好; 术腔粘连情况, 病侧鼻窦粘膜是否有分泌物存在以及感染出血等方面的评估^[10]。

2.5 统计学方法

符合正态分布的计量资料以 Mean ± SD 表示, 不符合正态分布者使用非参数检验, 计数资料以频数及百分比表示,

使用卡方检验, 均为双侧检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。上述统计用 SPSS 21.0 统计软件。

3 结果

3.1 两组患者术后鼻腔冲洗依从性的比较

表 2 两组患者术后鼻腔冲洗依从性的比较

| 项目 | 例数 (n) | 有鼻腔冲洗器的 | 坚持每周 1-2 次冲洗的 | 坚持冲洗 1 月以上的 | 进行鼻腔冲洗的 |
|------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| 对照组 | 80 | 37(46.3) | 15(18.8) | 14(17.5) | 70(87.5) |
| 试验组 | 80 | 80(100.0) | 75(93.8) | 76(95.0) | 78(97.5) |
| χ^2 值 | | 58.803 ^a | 91.429 ^a | 97.625 ^a | 5.766 ^a |
| <i>p</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.016 |

3.2 两组患者术后并发症发生率的比较

表 3 两组患者术后并发症发生率的比较

| 项目 | 例数 (n) | 造口分泌物堵塞例数 | 术腔粘连例数 | 粘膜水肿例数 | 感染出血例数 |
|------------|--------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 对照组 | 80 | 31(38.8) | 25(31.3) | 42(52.5) | 6(7.5) |
| 试验组 | 80 | 14(17.5) | 9(11.3) | 15(18.8) | 0(0.0) |
| χ^2 值 | | 8.935 ^a | 9.561 ^a | 19.867 ^a | 4.329 |
| <i>p</i> 值 | | 0.003 | 0.002 | <0.001 | 0.037 |

3.3 讨论

随着医疗技术水平的不断提高, 鼻内镜手术治疗的运用显著提高了鼻窦炎患者的治疗效果, 具有创伤小、术野清晰等优点, 但是鼻内镜术后粘膜上皮化及其粘膜功能恢复需要一定的时间, 因此需要对鼻腔进行有效冲洗来促进粘膜功能恢复, 降低术后并发症的发生^[11]。本次研究结果显示, 对照组的大部分由于患者的错误认知, 不规避诱发因素, 无规律的鼻腔冲洗, 甚至不冲洗, 都导致康复效果不理想甚至复发。

另外, 还有住院时间虽短, 可能在情绪上有抵触, 都会造成常规护理模式的收获甚微。还有患者认为手术的成功才是最关键的, 才是意味着疾病的治愈, 从而无视了坚持鼻腔冲洗和定期复诊的重要性, 也是导致依从性持续降低的关键所在。但是, 系统的干预, 也就是论文重点强调的强化术前干预和出院后针对性的随访有利于显著提高鼻内镜术后鼻腔冲洗的依从性, 提高了患者的遵医行为, 由表 2 可知效果明显优于对照组 (P < 0.05)。另外, 适当正确的鼻腔冲洗有利于分泌物的排出, 保持鼻腔清洁, 更有利于造口引流通畅, 减轻鼻粘膜充血水肿, 减少术腔粘连和感染^[11], 从而增加了鼻腔的湿润度, 同时也大大增加了患者的舒适性, 提升了鼻

腔冲洗的效果。因此,由表3可知在并发症的发生情况方面,实验组明显低于对照组($P < 0.05$)。说明正确且适当的鼻腔冲洗与手术治疗同等重要。

本次研究打破传统教科书上的宣教模式,利用网络公众平台的建设,进行正确正规的鼻腔冲洗以及系统的干预对鼻腔粘膜转归起到了积极的作用,从而降低疾病的复发率,提高患者的舒适度,更有利于疾病的远期康复。同时,也让医务人员更重视鼻窦术后患者鼻腔黏膜的转归以及病人对舒适度的需求,为今后的治疗研究奠定的坚实的基础。

4 结论

通过强化术前的干预来提高患者对鼻腔冲洗的接受度及重视程度以及出院后的延续性督导来提高患者对疾病自我管理的能力。因为该项研究成本低、社会收益大,患者及家属参与度高,并且也从一定程度上增加了患者的满意度,值得推广。

参考文献

- [1] 张永红. 鼻内镜手术治疗真菌性鼻——鼻窦炎的围手术期护理 [C]. 国际数字医学会数字中医药分会年会暨第二届数字中医药学术交流会, 2017.
- [2] 张春林. 鼻腔冲洗研究新进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010,24(014):667-671.
- [3] 李秀雅. 鼻内镜术后鼻腔冲洗健康教育干预效果评价 [J]. 中国健康教育, 2014(12):1124-1125.
- [4] 李建玲, 章松林, 刘杰. 鼻内镜手术结合鼻腔冲洗液治疗慢性鼻窦炎疗效研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018,047(011):1457-1459.
- [5] Piromchai P, Puvatanond C, Kirtsreesakul V, et al. A multicenter survey on the effectiveness of nasal irrigation devices in rhinosinusitis patients [J]. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 2020(5):58-62.
- [6] 庞涛, 王晓慧, 姚海波, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉术前鼻腔冲洗对鼻内镜手术出血影响分析 [J]. 中国药物与临床, 2018,18(02):256-257.
- [7] 李和, 陈敏, 詹良琴, 等. 不同温度 NaCl 注射液冲洗鼻腔对变应性鼻炎患者症状以及炎性因子的影响 [J]. 医学综述, 2016,22(9):1818-1821.
- [8] 魏瑞丽, 李旭静, 刘学琴. 连续性护理模式对脑卒中患者运动能力及生活质量的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015(21): 47-49.
- [9] 单雅静. 真菌性鼻窦炎鼻内镜手术治疗围术期护理分析 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018,3(018): 56.
- [10] 宋建涛, 朱庆林, 郑建军, 等. 鼻内镜术后高渗盐水联合抗生素鼻腔冲洗治疗变应性真菌性鼻窦炎疗效及对患者生活质量影响分析 [J]. 陕西医学杂志, 2018,47(10):33-36.
- [11] 张东华. 鼻内镜手术联合鼻腔冲洗液治疗鼻窦炎的临床疗效分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(35):68+71.
- [12] 罗先娣. 不同鼻腔冲洗液温度及冲洗压力对鼻内镜术后鼻黏膜愈合的影响 [J]. 护理研究, 2008,22(001):44-45.

Clinical Analysis of Modified Posterior Lumbar Interbody Fusion (PLIF) in the Treatment of Lumbar Spinal Stenosis

Jianxin Xiao¹ Yong Yang^{2*}

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

2.Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of modified posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in the treatment of lumbar spinal stenosis. **Methods:** 62 patients with lumbar spinal stenosis admitted to our hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the research objects, and the patients were divided into control group (31 cases: traditional PLIF treatment) and experiment according to whether or not they received modified PLIF treatment group (31 cases: modified PLIF treatment), compare the treatment effect of the two groups of patients. **Results:** The total effective rate (96.77%) of patients in the experimental group was significantly higher than that in the control group at 3 months after operation, and the data difference was significant ($P<0.05$). The visual analog VAS score and Oswestry life dysfunction index (ODI) of the experimental group were better than those of the control group for half a year after the operation, and the data difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The modified PLIF treatment effect of patients with lumbar spinal stenosis is significantly better than the traditional PLIF treatment effect.

Keywords

modified PLIF; PLIF; lumbar spinal stenosis; clinical efficacy

改良后路腰椎体间融合术 (PLIF) 治疗腰椎管狭窄症的临床疗效分析

肖建新¹ 杨勇^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古医科大学附属医院骨科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

摘要

目的: 观察改良后路腰椎体间融合术 (PLIF) 治疗腰椎管狭窄症的临床疗效。**方法:** 选取 2019 年 6 月-2020 年 6 月我院收治的 62 例腰椎管狭窄症患者为研究对象, 按照是否行改良 PLIF 治疗将患者分为对照组 (31 例: 行传统 PLIF 治疗) 与实验组 (31 例: 行改良 PLIF 治疗), 比较两组患者治疗效果。**结果:** 实验组患者术后 3 个月总有效率 (96.77%) 显著高于对照组, 数据差异明显 ($P<0.05$)。实验组患者术后半年视觉模拟 VAS 评分以及 Oswestry 生活功能障碍指数 (ODI) 均优于对照组, 数据差异明显 ($P<0.05$)。**结论:** 腰椎管狭窄症患者改良 PLIF 治疗效果明显优于传统 PLIF 治疗效果。

关键词

改良 PLIF; PLIF; 腰椎管狭窄症; 临床疗效

1 引言

腰椎管狭窄症的发生与运动过度、脊柱外伤、腰椎劳损等因素有关, 在上述因素的作用下椎管狭窄致使脊髓、脊神

经根压迫, 患者出现腰腿痛、间歇性跛行等症状。流行病学调查显示, 伴随中国人口老龄化程度的加剧, 该病的发病率逐年攀升, 对于卧床静息联合非甾体消炎药物治疗后腰腿疼痛得到有效缓解的患者无需手术治疗, 对于经保守治疗腰腿疼痛未得到有效改善的患者常用 PLIF 术, PLIF 又分为传统 PLIF 与改良 PLIF^[1]。本次研究比较我院 2019 年 6 月-2020 年 6 月收治的 62 例行传统 PLIF 治疗以及行改良 PLIF 治疗腰

【作者简介】肖建新 (1995-), 男, 中国内蒙古赤峰人, 硕士研究生学历, 从事骨科方向的研究。

【通讯作者】杨勇 (1961-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 主任医师, 从事脊柱外科方向的研究。

椎管狭窄症患者治疗效果。

2 资料与方法

2.1 一般资料

实验组行改良 PLIF 治疗的患者中男(n=17),女(n=14); 年龄区间为: 56~77 岁, 平均(65.31±1.38)岁; 病程/平均病程为: 2~7 年, (4.42±0.11)年。

对照组行传统 PLIF 治疗的患者中男(n=16),女(n=15); 年龄区间为: 58~75 岁、平均(65.35±1.36)岁; 病程/平均病程为: 2~7 年, (4.41±0.14)年。

两组患者平均年龄、平均病程等一般资料经统计学检验, 未呈现出统计学差异(P > 0.05)。

2.2 病例选择标准

2.2.1 纳入标准

(1) 参考万学红、卢雪峰的第九版《诊断学》中腰椎管狭窄症临床诊断标准^[2]。

(2) 本次研究征得患者、患者家属同意, 本次研究经医学伦理会批准。

2.2.2 排除标准

- (1) 排除非首次腰椎管狭窄症入院诊疗患者。
- (2) 排除合并其他腰椎疾病患者。

2.3 方法

两组患者术中麻醉方式均为全身麻醉, 术中取俯卧位。

2.3.1 对照组(传统 PLIF 治疗)

该组患者常规腰椎后路椎板切开术以开创减压, 椎间植骨后融合固定。

2.3.2 实验组(改良 PLIF 治疗)

该组患者以腰椎病变处为中心, 逐层分离皮下组织以充分暴露椎板与关节突, 在 X 线透视下于病变椎弓根处安置螺钉, 而后切除半椎板以及上脊椎下关节突, 同时对患侧椎管

对侧实施减压处理, 清除患处腰椎椎管周围肌肉组织与韧带, 置入融合器与骨粒, 使用螺钉将椎弓根紧锁, 同时对侧进行植骨操作。

2.4 观察指标

(1) 比较两组患者术后 3 个月总有效率, 若患者术后 3 个月复诊腰椎正侧位 X 片显示腰椎椎管无狭窄为显效, 若患者术后 3 个月复诊腰椎正侧位 X 片显示腰椎椎管狭窄明显改善为有效。若患者术后 3 个月复诊腰椎正侧位 X 片显示腰椎椎管狭窄无明显改善为无效。其中, 总有效率 = 显效率 + 有效率。

(2) 比较两组患者术前、术后半年局部疼痛以及腰椎功能, 借助 VAS 视觉模拟评分判断患者局部疼痛, 0 分~10 分局部疼痛症状逐渐加重; 借助 ODI 指数评估患者腰椎功能, 该指数 0 分~60 分评分越高则表示功能障碍越严重。

2.5 统计学处理

应用 SPSS21.0 系统处理结果中变量资料, “%”形式相关变量资料应用 χ^2 检验, “ $\bar{x} \pm s$ ”形式相关变量资料应用 t 检验, P<0.05 预示组间数据差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者术后 3 个月复诊总有效率

具体情况(见表 1), 实验组患者总有效率显著高于对照组。

表 1 两组患者术后 3 个月复诊总有效率 [n/%]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----|-------------|-------------|------------|--------|
| 实验组 | 31 | 16 (51.61%) | 14 (45.16%) | 1 (3.23%) | 96.77% |
| 对照组 | 31 | 12 (38.71%) | 11 (35.48%) | 8 (25.81%) | 74.19% |
| χ^2 值 | | | | | 5.419 |
| P 值 | | | | | < 0.05 |

表 2 两组患者手术前后局部疼痛以及腰椎功能 [$\chi \pm s$, n]

| 例别 | 例数 | VAS 评分(分) | | t 值 | P 值 | ODI 指数(分) | | t 值 | P 值 |
|-----|----|-----------|-----------|--------|--------|------------|------------|--------|--------|
| | | 术前 | 6 个月后 | | | 术前 | 6 个月后 | | |
| 实验组 | 31 | 6.36±0.11 | 1.83±0.12 | 11.826 | < 0.05 | 48.18±2.12 | 22.74±2.34 | 12.428 | < 0.05 |
| 对照组 | 31 | 6.39±0.14 | 4.11±0.11 | 11.402 | < 0.05 | 48.17±2.15 | 31.04±2.33 | 10.703 | < 0.05 |
| t 值 | | 0.361 | 11.411 | - | - | 1.478 | 12.342 | - | - |
| P 值 | | >0.05 | < 0.05 | - | - | >0.05 | < 0.05 | - | - |

3.2 两组患者手术前后局部疼痛以及腰椎功能

具体情况(见表2),实验组患者术后6个月VAS视觉模拟评分比对照组低,ODI指数比对照组低。

4 讨论

腰椎管狭窄症患者腰椎管变形可对腰椎周围神经根造成压迫,进而致使患者出现腰背疼痛、间歇性跛行等症状,会极大程度限制患者的腰椎功能,若未及时进行有效治疗,甚至可致使患者丧失行走能力^[1]。PLIF为腰椎管狭窄症患者常用术式,该术式结合腰椎管狭窄程度进行减压,从而恢复椎管的原生理高度。但是传统PLIF治疗过程中在切除病变椎间盘的同时会降低大椎体的稳定性^[4]。改良PLIF的实施在传统PLIF治疗基础上在解除腰椎管狭窄的同时,可纠正脊柱,从而使病变腰椎恢复正常生理解剖结构,进而提升脊柱的稳定性^[5]。此外,改良PLIF实施过程中将神经根充分暴露,并切除病变椎体周围椎体周围的肌肉组织与韧带,可在一定程度上降低术中操作对神经根造成的损伤^[6]。本次研究显示实验组患者术后3个月总有效率较高。此外,两组患者术后6个月与术前相比VAS视觉模拟评分以及ODI指数均降低,其中实验组患者术后6个月VAS视觉模拟评分以及ODI指数分别为(1.83±0.12)分、(22.74±2.34)分,均低于对照组患者术

后6个月复诊时对应观察指标评分。

5 结语

综上所述,腰椎管狭窄症患者改良PLIF治疗效果显著优于传统PLIF治疗效果,改良PLIF治疗有较高的临床推广价值。

参考文献

- [1] 鲁学良,孙天宇,王丰耀,等.斜外侧入路与传统后路手术行腰椎椎体间融合术治疗腰椎管狭窄症的疗效比较及组织创伤定量分析[J].颈腰痛杂志,2020,41(2):205-207.
- [2] 万学红,卢雪峰.诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2018.
- [3] 张敬宾,姜晓丽,马红,等.经椎间孔入路椎体间融合术对退变性腰椎管狭窄症的临床疗效观察[J].养生保健指南,2019,12(38):23-24.
- [4] 廖焯晖,叶人裴,唐强,等.超声骨刀单侧开窗双侧减压后路腰椎椎体间融合术治疗退变性腰椎管狭窄症[J].中国修复重建外科杂志,2019,33(4):416-422.
- [5] 段明阳,吴增晖,许俊杰,等.极外侧入路椎体间融合术治疗腰椎管狭窄症的初期疗效[J].中国脊柱脊髓杂志,2018,28(3):206-212.
- [6] 柯昌武.后路椎间融合术与后前路联合手术治疗老年骨质疏松性椎体骨折合并腰椎管狭窄症的临床疗效比较[J].医学临床研究,2020,37(9):1312-1315.

Research Progress of Hypothalamus Regulating Body Function

Chaoyue Yang Jie Tan*

Key Laboratory of Brain and Cognition, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi, 541001, China

Abstract

The hypothalamus can receive many nerve impulses and is the center of the endocrine system and nervous system. It controls many physiological processes of animals. It not only participates in regulating the endocrine function of the body, but also regulates the activation of the autonomic nervous system. The paper reviews the regulation function of the hypothalamus on the human body.

Keywords

hypothalamus; feeding; defense; breathing

下丘脑对机体功能调节的研究进展

杨超月 谭洁*

桂林医学院脑与认知重点实验室, 中国·广西 桂林 541001

摘要

下丘脑能接受很多神经冲动,是内分泌系统和神经系统的中心。它控制着动物的许多生理过程,不仅参与调节机体内分泌功能,还能调节自主神经系统运动启动,论文就下丘脑的对人体的调节功能进行综述。

关键词

下丘脑; 摄食; 防御; 呼吸

1 引言

本能行为指动物在进化过程中形成而遗传固定下来的,对个体和种族生成具有重要意义的行为,其不仅仅是对简单刺激的局部反应,而是按一定程序进行行为活动,如摄食、饮水、攻击和性行为等都是本能行为。下丘脑位于大脑底部,下丘脑由两个对称的半部分组成,其边界在前端板,中端第三脑室,后端乳头体的尾端水平。下丘脑由三个区组成,即脑室周围区、内侧区和外侧区,每个区又分为四个喙尾区,分别为视神经前区、前区、下丘脑结节区和尾区。下丘脑面积虽小,却接受很多神经冲动,任何下丘脑合团损伤都会引起动机行为的异常,如摄食行为、性行为、饮水行为、攻击行为、体温调节和活动水平。目前已有较多关于下丘脑功能

的研究,论文基于下丘脑的摄食、攻击、呼吸调节、体温调节等作用进行综述。

2 下丘脑对摄食行为的调节作用

摄食行为是个体生存、保障身体各器官的功能和从事各种活动的能量需要所进行的本能活动。下丘脑既是摄食中枢也是饱中枢。有研究发现,摄入含有高水平饱和脂肪的富含脂肪的食物,可影响促食神经肽的水平,会改变大脑的神经化学结构,下丘脑中有大量的神经元表达着几种与控制膳食脂肪的摄入有关神经化学物质,如甘丙肽,脑啡肽,食欲肽和黑色素浓缩激素等^[1-2]。下丘脑特有食欲肽(orexin)与黑色素聚集激素位于外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH), orexin能增加大鼠对食物的摄取^[3-4]。葡萄糖敏感神经元(glucose-sensitive neurons, GSNs)是食欲肽A的特定靶标神经元,orexin神经元可通过调节GSNs来控制低血糖诱导进食的发生和终止^[5]。高脂饮食会使下丘脑的促食神经肽水平增加,而当直接将神经肽或类似神经肽的物质注射到

【作者简介】杨超月(1993-),女,桂林医学院脑与认知重点实验室,硕士研究生在读。

【通讯作者】谭洁,女,副教授,研究生导师,现任广西脑与认知重点实验室常务副主任。

下丘脑,又会刺激高脂饮食的过量摄入^[6-7]。下丘脑中有两种主要的经典抑制性和兴奋性神经递质, γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸,已被检测并已被证明有助于膳食脂肪敏感神经肽功能。将谷氨酸类似物注射到下丘脑或周围的脑室内区域会增加食物摄入^[8]。谷氨酸能神经元可能在饥饿时刺激下丘脑神经元释放肽来启动食物摄入,短期高脂饮食可抑制食欲素神经元的兴奋性信号,但长期高脂饮食可降低对该信号的敏感性^[9]。

3 下丘脑对攻击行为的调节作用

食物、领地是动物生存所必须的,当领地被侵占、食物供应不足时,就会引起竞争,而动物为了资源防御会产生攻击行为^[16]。攻击行为广泛的存在于动物物种中,是一种社会行为。这些行为都有一个共同的目标,那就是通过施加痛苦和伤害来压倒对手^[17]。表现攻击行为的第一步需要检测到挑衅刺激,啮齿动物通过嗅觉线索来确定入侵者的性别、年龄、身体状况、熟悉程度和统治地位,接着需要将挑衅信息传到攻击环路,这决定了整体的攻击性唤起和攻击的可能性。有研究发现腹内侧下丘脑的腹内侧部分(Ventrolateral portion of the ventromedial Hypothalamus, VMHvl)是驱动侵略和寻求侵略行为的关键结构,当小鼠寻找入侵者,对入侵者进行信息分析并且进行攻击时,VMHvl的活性明显增加。灭活或切除VMHvl细胞可消除小鼠自然的雄性间攻击和母性攻击^[10]。据报道,临床上表现出极端攻击性的病人(包括自我定向),脑深部刺激诱导的后内侧下丘脑抑制抑制或消除攻击^[11]。而激活LH投射至中脑导水管周围灰质(the periaqueductal grey, PAG)的GABA能神经元时,小鼠的掠夺攻击行为增加,抑制LH投射至PAG的GABA能神经元时,小鼠的攻击行为减少^[12]。

4 下丘脑对呼吸功能的调节作用

下丘脑是自主神经系统的高级中枢,维持包括呼吸在内的基本身体稳态。脑室旁核(the paraventricular nucleus, PVN)、穹窿周围区(perifornical area, PFA)、下丘脑背内侧(dorsomedial hypothalamus, DMH)、下丘脑外侧和后外侧核是下丘脑的主要核,对呼吸控制有重要影响。去除间脑吻侧脑区(即去皮)增加了猫清醒时的通气,表明间脑吻侧脑区对呼吸有抑制作用^[13]。有研究发现PVN在驱动基线呼吸中起

作用。电刺激麻醉家兔PVN可使其呼吸频率增加^[14]。同样,将谷氨酸注射到PVN脑区时,使麻醉大鼠膈肌的肌电活动增加^[15]。PFA可引起麻醉猫的呼吸增强。往DMH注入毕枯枯林后,麻醉大鼠的呼吸活动以剂量依赖的方式增加,表明DMH神经元的去抑制增加了中枢呼吸驱动并引起过度通气^[16]。在轻度麻醉的家兔中,LH的高碳酸反应引起神经元放电频率增加^[17]。毕枯枯林注射到下丘脑尾部引起麻醉大鼠呼吸频率的剂量依赖性增加^[18]。

5 下丘脑对体温稳定的调节作用

下丘脑通过调节进食行为和能量消耗,在调节系统能量平衡中起着重要作用,体内的褐色脂肪组织(BAT)白色脂肪组织都能引起机体产热,而褐色和米色脂肪组织的产热可由交感神经系统(SNS)的激活引起。视前区(The preoptic area, POA)是感知温度的主要大脑核,它能根据外部环境调节体温^[19-20]。在感染过程中,前列腺素(PG)在脉管系统和外周组织中释放,到达POA后触发褐色脂肪的生热程序激活^[21]。瘦素在ARC中的作用是产生动作电位和触发蝙蝠的交感神经所必需的,ARC神经元表达NPY的激活可以减少蝙蝠的产热^[22-23]。

下丘脑是机体调节能量平衡、代谢活动的重要器官,参与机体的多种调节活动,研究者发现下丘脑不仅能调节机体的本能行为,机体的内分泌,下丘脑还与情绪障碍的发生有关。因此,加深对下丘脑了解,这有助于我们理解机体的生命代谢活动,为机体活动提供理论依据。

参考文献

- [1] Barson, J.R., I. Morganstern, S.F. Leibowitz. Similarities in hypothalamic and mesocorticolimbic circuits regulating the overconsumption of food and alcohol. *Physiology & Behavior*, 2011. 104(1): 128-137.
- [2] Jessica, et al. Effect of dietary fatty acid composition on food intake, triglycerides, and hypothalamic peptides. *Regulatory Peptides*, 2012.
- [3] Shiraishi, T., et al., Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiology & Behavior*, 2000,71(3-4): 51-261.
- [4] Lubkin, M.,A. Stricker-Krongrad. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 199,253(2): 241-245.
- [5] Liu, X.H., R. Morris, D. Spiller. Orexin A Preferentially Excites

- Glucose-Sensitive Neurons in the Lateral Hypothalamus of the Rat In Vitro. *Diabetes*, 2001,50(11): 2431–2437.
- [6] Linehan, V., et al., High-fat diet induces time-dependent synaptic plasticity of the lateral hypothalamus. *Molecular Metabolism*, 2020(36): 100977.
- [7] Guo-Qing, C., et al. Circulating triglycerides impact on orexigenic peptides and neuronal activity in hypothalamus. *Endocrinology*, 2004(8): 3904.
- [8] Stanley, B.G., et al., Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Research*, 1993,613(1): 88–95.
- [9] Linehan, et al., Short-term high-fat diet primes excitatory synapses for long-term depression in orexin neurons. *Journal of Physiology*, 2018.
- [10] Falkner, A.L., et al., Hypothalamic control of male aggression-seeking behavior. *Nature Neuroscience*, 2016.
- [11] Barbosa, D.A.N., et al., The hypothalamus at the crossroads of psychopathology and neurosurgery. *Neurosurgical Focus*, 2017,43(3): E15.
- [12] Li, Y., et al., Hypothalamic Circuits for Predation and Evasion. *Neuron*, 2018: 911.
- [13] Tenney, S.M., L.C. Ou. Ventilatory response of decorticate and decerebrate cats to hypoxia and CO₂. *Respiration Physiology*, 1977,29(1): 81–92.
- [14] Duan, Y.F., et al., Cardiorespiratory Components of Defense Reaction Elicited from Paraventricular Nucleus. *Physiology & Behavior*, 1997,61(2): 325–330.
- [15] Yeh, E.R., et al., The paraventricular nucleus of the hypothalamus influences respiratory timing and activity in the rat. *Neuroscience Letters*, 1997.
- [16] McDowall, L.M., J. Horiuchi, R.A.L. Dampney. Effects of disinhibition of neurons in the dorsomedial hypothalamus on central respiratory drive. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007,293(4):R1728.
- [17] Cross, B.A., I.A. Silver, Unit activity in the hypothalamus and the sympathetic response to hypoxia and hypercapnia. *Experimental Neurology*, 1963,7(5): 375–393.
- [18] Dimicco, J.A., V.M. Abshire, Evidence for GABAergic inhibition of a hypothalamic sympathoexcitatory mechanism in anesthetized rats. *Brain Research*, 1987,402(1):1–10.
- [19] Boulant, J.A. Role of the Preoptic–Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. *Clinical Infectious Diseases*, 2000.
- [20] Fuller, C.A., B.A. Horwitz, J.M. Horowitz. Shivering and nonshivering thermogenic responses of cold-exposed rats to hypothalamic warming. *American Journal of Physiology*, 1975,228(5):1519–24.
- [21] Amir, S. and A. Schiavetto, Injection of prostaglandin E₂ into the anterior hypothalamic preoptic area activates brown adipose tissue thermogenesis in the rat. *Brain Research*, 1990,528(1):138–142.
- [22] Harlan, S.M. Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation. *Circulation Research*, 2011,108(7):808–12.
- [23] Shi, Y.C., et al., Arcuate NPY Controls Sympathetic Output and BAT Function via a Relay of Tyrosine Hydroxylase Neurons in the PVN. *Cell Metabolism*, 2013,17(2): 236–248.

Best Evidence for the Prevention and Management of Stress Injury in Critically Ill Patients in ICU

Shiru Liu¹ Xiaobao Yan² Cun Zhao³ Xiaoyan Cao⁴

1. Department of Critical Care Medicine, Third Hospital of Zhangzhou City, Zhangzhou, Fujian, 363005, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third Hospital of Zhangzhou, Zhangzhou, Fujian, 363005, China

3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053, China

4. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Shantou University, Shantou, Guangdong, 515041, China

Abstract

Objective: To explore and analyze the evidence for the prevention and management of stress injury in critically ill patients in ICU, so as to provide evidence for clinical nursing staff to take targeted nursing strategies. **Methods:** Evidence-based methods were used to search for the medical literature database in BMJ, JBI Evidence-based Health Care Center Database, Cochrane Library, Pub Med, Up To Date, British National Institute of Clinical Medicine Guide Library, Dutch Medical Abstract Database, American Guide Network and China Bio has all the evidence on the prevention and management of stress injuries in critically ill patients in the ICU. Two researchers evaluated the quality of the included literature, and extracted relevant evidence that meets the quality standards. **Results:** A total of 12 literatures were included, and 15 best evidences were summarized, including the current situation and characteristics of stress injury, risk assessment and risk factor analysis of stress injury, prevention measures of stress injury, and nursing management measures of stress injury. **Conclusion:** It is suggested that nursing staff should evaluate the clinical environment / conditions of their medical institutions, the promotion and hindrance factors of medical staff's evidence application, and patients' willingness to select evidence, and continuously update the evidence, so as to solve the problem of prevention and management of stress injury in ICU critical patients with scientific nursing methods, so as to improve the quality of nursing.

Keywords

ICU critically ill patients; stress injury; prevention and management; best evidence

ICU 危重症患者压力性损伤预防和管理的最佳证据总结

刘士茹¹ 严小宝² 赵付³ 曹小燕⁴

1. 漳州市第三医院重症医学科, 中国·福建 漳州 363005

2. 漳州市第三医院呼吸与危重症医学科, 中国·福建 漳州 363005

3. 中国中医科学院广安门医院, 中国·北京 100053

4. 汕头大学第一附属医院心血管内科, 中国·广东 汕头 515041

摘要

目的: 探讨分析 ICU 危重症患者压力性损伤预防和管理证据, 为临床护理人员采取针对性护理对策提供依据。**方法:** 采用循证方法, 使用计算机检索 BMJ、JBI 循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library、Pub Med、Up To Date、英国国家临床医学研究所指南库、荷兰医学文摘数据库、美国指南网和中国生物医学文献数据库有关 ICU 危重症患者压力性损伤预防和管理的所有证据。由 2 名研究者对纳入的文献质量进行评价, 并提取符合质量标准的文献相关证据。**结果:** 共纳入符合标准的 12 篇文章, 总结了 15 条最佳证据, 包括压力性损伤发生现状特征、压力性损伤风险评估及危险因素分析、压力性损伤预防措施、压力性损伤护理管理措施 4 个方面。**结论:** 建议护理人员临床应用证据时, 评估所在医疗机构临床环境 / 条件、医护人员证据应用促进及阻碍因素、患者意愿针对性地选择证据, 并对证据进行持续更新, 以科学的护理方法解决 ICU 危重症患者压力性损伤预防及管理问题, 从而提升护理质量。

关键词

ICU 危重症患者; 压力性损伤; 预防和管理; 最佳证据

【作者简介】刘士茹 (1985-), 女, 本科学历, 主管护师,

从事临床教学与护理研究。

1 引言

压力性损伤属于临床多发病症,主要包括医疗器械导致的局部皮肤或软组织损伤或机体局部组织长期受压造成的血液循环障碍及持续缺血缺氧^[1-2],好发于大面积烧伤、瘫痪、昏迷、慢性消耗性疾病等需长期卧床患者,症状表现为受压局部组织热、痛、红、肿、破溃坏死^[3]。由于ICU危重症患者肢体运动能力弱、营养摄入不良、机体消耗量高、医疗器械种类与数量使用繁多等,加上病情多存在缺血再灌注损伤等机制,调查显示,中国ICU患者压力性损伤占院内压力性损伤的50%以上^[4-5]。目前关于ICU危重症患者压力性损伤的研究多聚焦于评估与干预方法方面,对其影响危险因素研究匮乏^[6]。另外,护理人员对传统骨突部位压力性损伤可保持高度警觉,并依据现有循证证据和指南推荐,采取规范、综合性护理对策防护,但对ICU危重症患者相关压力性损伤却缺乏足够的关注度^[7],因此本研究通过检索ICU危重症患者压力性损伤相关证据并进行质量评价,总结压力性损伤预防和管理的最佳证据,以期为临床护理人员提供相关决策依据,降低压力性损伤发生率,提升护理质量。具体内容如下。

2 方法

2.1 问题的确定

应用PIPOST模式^[8]构建循证问题:P(Population),ICU危重症患者;I(Intervention),预防和管理压力性损伤对策;P(Professional),临床管理者、医护人员、患者和家属;O(Outcome),护士对循证护理认知率、对最佳证据知晓率和实际使用率、ICU危重症患者压力性损伤发生率、ICU患者预防和管理压力性损伤的流程制度;S(Setting),ICU危重症患者;T(Type of evidence),指南、随机对照临床试验、回顾性病例分析研究、专家共识、Meta分析、研究进展。

2.2 检索策略

按照“6S”证据模型^[9],自上而下依次检索数据库:BMJ、JBI循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library、Pub Med、Up To Date、英国国家临床医学研究所指南库、荷兰医学文摘数据库、美国指南网、中国生物医学文献数据库。英文检索词为ICU, critically ill patients; pressure injuries, pressure sores; prevention, care, management。中文检索词为ICU、危重症患者;压力性损伤、压疮;预防、护理、管理。主题词

和自由词检索相结合,检索时段均为建库至2019年11月。

2.3 文献的纳入、排除标准

纳入标准:研究对象为①年龄18~75岁;②ICU入住时间 ≥ 48 h;③APACHE II评分 >16 分,GCS评分 ≤ 12 分;④资料完整;⑤患者和家属自愿参与本次调查;证据类型为指南、随机对照临床试验、回顾性病例分析研究、专家共识、Meta分析、研究进展等。

排除标准:研究对象①合并皮肤病如系统性红斑狼疮、银屑病等,或烧伤等皮肤损伤;②存在认知障碍或精神疾病;③患严重脏器衰竭或恶性肿瘤等;④患者和家属依从性较低;⑤中途因各种原因终止治疗(如放弃治疗、死亡等);⑥入院前已发生压力性损伤。

2.4 证据质量的评价过程

由2名接受过循证培训的研究员依据对应文献类型评价工具进行独立评价和分级,若意见无法达成一致则由第3名专业研究者(院内循证护理小组组长)介入讨论协商,最终达成一致意见。不同来源证据结论存在冲突时,本次研究遵循循证证据优先、高质量证据优先、证据发表时间优先纳入原则。

2.5 文献的评价标准

分析ICU危重症患者压力性损伤预防和管理的证据,为临床护理人员采取针对性护理对策提供依据指南、随机对照临床试验、回顾性病例分析研究、专家共识、Meta分析、研究进展。

2.5.1 随机对照临床试验和回顾性病例分析研究

来源于NCBI、Elsevier、Springer、Europe PMC和中国知网的证据,由2名专业研究者追溯原始文献,采用临床情境证据进行级别评估。

2.5.2 研究进展

采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心的文献质量评价工具^[10]对研究进展中原始研究进行质量评价,采用JBI证据预分级及证据推荐级别系统对纳入1篇研究进展进行分级和证据推荐级别评定。

2.5.3 指南的质量评价标准

采用最新《临床指南研究与评价系统》(AGREE II)^[9]对指南进行质量评价,评价系统内容包括6个领域23个条目,附加2个全面评价条目,各条目均以7分进行评价(1=很不同意,7=很同意),累积各领域所有条目评分,并标准化为该领域可

能的最分数的百分比, 标准化公式为 [(某领域实际得分 - 可能的最低分) / (可能的最高分 - 可能的最低分)] × 100%。

2.5.4 Meta 分析的质量评价标准

采用 AMSTAR 工具^[9]对 Meta 分析文献进行方法学质量评价, 共包括 11 个条目, 各条目按照是、否、不清楚 3 级进行评价。

2.5.5 专家共识的质量评价标准

采用 JBI 循证卫生保健中心专家共识评价标准对专家共

识进行质量评价。

3 结果

3.1 纳入文献的一般情况

初步检索获取 162 篇相关文章, 经审阅排查最终共纳入符合标准的 12 篇文献, 其中 2 篇指南、2 篇随机对照临床试验、4 篇回顾性病例分析研究、2 篇专家共识、1 篇 Meta 分析、1 篇研究进展, 具体见表 1。

表 1 证据来源及基本情况

| 证据来源 | 证据性质 | 制定者 | 题目 | 发表时间 |
|--------------|-----------|-------------------|--|------|
| Europe PMC | 临床指南 | Black J | National pressure ulcer advisory panel's updated pressure ulcer staging system ^[11] | 2007 |
| NCBI | 随机对照临床试验 | Alderden J | Midrange Braden subscale scores are associated with increased risk for pressure injury development among critical care patients ^[13] | 2017 |
| NCBI | 回顾性病例分析研究 | Stephen-Haynes J | The outcomes of barrier protection in periwound skin and stoma care ^[15] | 2014 |
| Elsevier | 回顾性病例分析研究 | Chou C L | Adverse outcomes after major surgery in patients with pressure ulcer:a nationwide population-based retrospective cohort study ^[16] | 2015 |
| pubmed.cn | 专家共识 | Barakat-Johnson M | Medical devicerelated pressure injuries:an exploratory descriptive study in an acute tertiary hospital in Australia ^[19] | 2017 |
| LWW Journals | 专家共识 | Apold J | Preventing device-related pressure ulcers:using data to guide statewide change ^[20] | 2012 |
| Springer | 随机对照临床试验 | Pickham D | Evaluating optimal patient-turning procedures for reducing hospital-acquired pressure ulcers (LS-HAPU) :study protocol for a randomized controlled trial ^[14] | 2016 |
| Europe PMC | 回顾性病例分析研究 | Defloor T | The effect of position and mattress on interface pressure ^[17] | 2000 |
| 中国知网 | Meta 分析 | 张玉红 | 使用减压床垫的压疮危险者翻身频次的 meta 分析 ^[21] | 2015 |
| 中国知网 | 研究进展 | 任之珺 | 力学因素致压力性损伤的预防新进展 ^[22] | 2017 |
| 中国知网 | 回顾性病例分析研究 | 郭春梅 | 神经外科患者压疮的危险因素分析及护理干预 ^[18] | 2015 |
| NCBI | 循证指南 | Simonetti V | Nursing students'knowledge and attitude on pressure ulcer prevention evidencebased guidelines:a multicenter cross-sectional study ^[12] | 2015 |

表 2 ICU 危重症患者压力性损伤预防和管理的最佳证据汇总

| 证据项目 | 证据内容 | 推荐级别 |
|--------------|--|-------|
| 风险评估 | 1 使用较多医疗器械的 ICU 危重症患者, 尤其是高龄老人、新生儿为 PI 的高风险人群 | B 级推荐 |
| | 2 使用局部压力管理器械 (如足跟保护器、楔形垫等) 时或长期卧床部位应考虑四周皮肤压力升高的危险 ^[12,20] | B 级推荐 |
| | 3 危重症患者入住 ICU 时应综合从头到脚予以皮肤评估, 且存在皮肤破损风险 (如: 骨突处、创伤周围、与外部器械相接等处) 患者应每天评估 | B 级推荐 |
| | 4 使用国际 NPUAP/EPUAP 压力性损伤愈合评价量表从伤口面积、渗出量、伤口类型 3 方面对 ICU 危重症患者压力性损伤进行风险及分期评价 | A 级推荐 |
| 压力性损伤发生的危险因素 | 5 患者因素: 年龄 >60 岁、持续上机或面部皮肤潮湿高热、大小便失禁 | B 级推荐 |
| | 6 器材因素: 留置人工气道时长过长、管道扭曲或压迫 ^[15] | B 级推荐 |
| | 7 护理人员因素: 体温保护不当、防护意识欠缺、知识缺乏等 | B 级推荐 |
| | 8 翻身的时间至少每 2 h 翻身 1 次, 每次间隔时间至少 15 min | A 级推荐 |
| | 9 正确的体位可以降低压力性损伤的风险, 如: 床头 ≤45° | A 级推荐 |
| 预防措施 | 10 预防性使用电动充气式空气床垫、泡沫或海绵减压垫、水垫等减压设施 | B 级推荐 |
| | 11 预防性使用减压敷料减轻摩擦力与剪切力对皮肤压力影响 | B 级推荐 |
| | 12 根据器械的功能, 选择材质柔软和更可塑的器械, 至少每天 2 次查看周围组织 | A 级推荐 |
| | 13 采取适当的保温护理措施能有效降低压力性损伤的发生率 | B 级推荐 |
| 护理管理措施 | 14 对 1-4 期和不可分期压力性损伤采取不同等级体位、敷料、创伤清除及营养加强管理 | B 级推荐 |
| | 15 从患者、医疗器材、护理人员 3 方面实施针对性护理干预对策 | B 级推荐 |

3.2 证据汇总

从12篇文献中提取出28条证据,对来源于Meta分析、研究进展以及指南的证据追溯其原始文献。依据证据FAME,结合JBI推荐强度分级原则,采取项目团队予以的推荐意见:A级推荐(强推荐),B级推荐(弱推荐)。经专家协商讨论后最终生成15条最佳证据,包括风险评估、皮肤和医疗器械的评估、压力性损伤发生的危险因素、预防措施、护理管理措施5大类别。见表2。

3.3 讨论

3.3.1 压力性损伤发生现状特征

调查指出^[10],ICU重症患者多年龄偏高、营养状况不良、血管硬化且合并多种严重疾病,是压力性损伤高发高危人群,严重影响疾病康复。本次调查显示,ICU危重症患者压力性损伤部位多为骶尾部,其次为足跟,这与马亚楠等^[11]结果相近。查阅文献分析原因为:为预防静脉血栓栓塞、压疮等,促进早期功能锻炼与康复;医护人员多采取下肢垫软枕、足跟抬高床面等方式,使患者足跟部压力性损伤风险略有下降,但长期侧卧位卧床仍使患者易受压力、剪切力作用,加之护士与家属翻身执行度参差不齐,导致骶尾部及臀部压力性损伤风险较大。目前,医护人员需着重密切观察骶尾部及臀部高发部位皮肤状况,加强1期高敏感压力性损伤分期疗护,借助恰当减压工具,维持皮肤干燥清洁等方式预防压力性损伤。

3.3.2 压力性损伤风险评估及危险因素分析

第1、2、4条证据推荐使用国际NPUAP/EPUAP压力性损伤愈合评价量表从伤口面积、渗出量、伤口类型3方面对ICU危重症患者压力性损伤进行风险及分期评价,指出1-4分期压力性损伤定义,并强调使用局部压力管理器械(如足跟保护器、楔形垫等)时或长期卧床部位应考虑四周皮肤压力升高的危险。

第5条证据指出压力性损伤患者有关危险因素:

(1)年龄。年龄 ≤ 60 岁患者压力性损伤发生率明显低于年龄 >60 岁者,随着年龄增加,患者皮肤萎缩逐步扩至表皮、真皮和皮下组织,导致皮肤变软、变薄,光泽与弹性减退,进而发生局部皮肤压力损伤。另外,高龄患者多合并糖尿病等症,或伴随更重的吞咽困难、意识障碍,皮肤恢复力降低,出现血管内皮增生、缺氧及损伤,肢体末梢麻木、排汗

异常或机体血管收缩与扩张不协调等问题,一旦受外界刺激,压力耐受性低,压力性损伤风险加大^[12]。

(2)持续上机或面部皮肤潮湿高热。正常情况下,神经支配皮肤耐受度约为5h或长时期缺血,但上机过程69.75 mm Hg等压力下,持续受压2h患者组织便会发生不可逆损害,并导致局部皮肤缺氧缺血,同时呼吸产生大量水分,还会导致诸如口鼻罩环境潮湿度,进一步刺激损伤皮肤,加速创面感染蔓延等,导致压力性损伤加重^[13]。

(3)大小便失禁。由于大小便内所含消化酶、细菌等刺激机体,导致失禁患者的骶尾部及会阴部四周皮肤长期处于潮湿或受侵蚀环境,加上皮肤间摩擦加深,出现红斑、糜烂甚至剥脱,易引发感染或失禁相关性皮炎,增加压力性损伤几率。

第6条证据指出压力性损伤器材相关危险因素:

(1)留置人工气道时长。人工气道及其固定装置除对局部皮肤产生持续压迫外,还会阻隔散热,影响局部皮肤微环境,导致皮肤表面温度、湿度过高,皮肤局部潮湿增强代谢,降低耐受力,而温湿度过低,则使皮肤干燥、脆弱、血液循环变慢,丢失保护层,郭军平等研究还指出^[14-15],留置人工气道时长延长,吞咬气管插管对局部皮肤摩擦力加大,影响正常吞咽功能,若口腔分泌物无法及时排除则刺激四周皮肤病改变局部微环境,最终导致医疗器械相关性压力性损伤发生。

(2)管道扭曲或压迫。ICU危重症行机械通气患者常使用引流管、气管导管、胃管、尿管等诸多管道,稍不梳理易使管道压置于患者身下,损伤背部皮肤,尽管临床采用固定带棉带辅助固定,但不仅会加大摩擦,还会引发患者烦躁,阻碍顺畅呼吸,躁动或翻身时产生较大局部压力性损伤。

第7条证据压力性损伤护理人员相关影响因素:

翻身间隔时间过长的强迫体位患者压力性损伤发生率更高($P<0.05$),部分临床护士评估ICU危重症留置人工气道患者压疮风险、翻身管理等匮乏,医疗器械等相关压力性损伤认知不足,缺乏皮肤观察重视度,日常检查皮肤状态依从性较低,导致发现局部损伤已为Ⅲ期,同时为预防呼吸机意外脱机等,护理人员会采取双手约束等限制活动,强迫长时间相同体位,承受管道或口鼻面罩压力,增加压疮等风险。

3.3.3 压力性损伤预防措施

纳入的第8、9、10、11、12、13条文献证据支持:①ICU危重症患者多为昏迷患者,无法自主翻身,推荐建立床头翻

身卡,严格执行床头交接班,翻身的时间至少每2 h翻身1次,每次间隔时间至少15 min。②正确的体位可以降低压力性损伤的风险,床头床尾摇起注意床头 $\leq 45^\circ$,避免骶尾部剪切力过大,侧卧时背部垫三角枕以确保 30° 斜侧卧位。③预防性使用电动充气式空气床垫(最佳)、泡沫或海绵减压垫、水垫等减压设施。④考虑预防性敷料潮湿和微环境控制能力,特别是减轻敷料与皮肤摩擦力和剪切力压力影响,选取容易去除、可定期反复打开贴敷。⑤护士应根据器械的功能正确选择材质柔软和更可塑的器械,至少每天2次查看周围组织有无压力性损伤迹象,避免呼吸机管道等医疗器械直接与皮肤接触压迫皮肤。⑥根据患者情况采取降温或保温措施,ICU机械通气中枢性高热者给予适当降温,多数需冰敷或易出现低温者给予适当肢端保温对策。

3.3.4 压力性损伤护理管理措施

第14条证据,纳入的10篇文献均支持这条证据,指出1期压力性损伤是ICU护理工作关注重点,积极采取受压部位血液循环、注意翻身与体位安置、选取适宜减压设施及减压敷料;2期压力性损伤应先消毒穿刺皮肤、抽干水疱再行水胶体敷料,轻柔翻身,避免拖、拉、拽、扯等动作;3~4期和不可分期压力性损伤近几年进行外科清创疗法、负压式封闭引流技术等较新办法,吴淳等人运用水凝胶类清创胶自溶性清创,并遵医嘱抗生素治疗,联合采用含银离子或纳米银抗菌敷料,效果较好。

第15条证据汇总10篇高质量文献从患者、医疗器材、护理人员3方面危险因素,具体内容如下。

建议医护人员对于中高风险患者,实施护理对策:①借助图文沟通本、言语沟通等形式加强高龄患者及家属人工气道、压力性损伤讲解,舒缓紧张情绪。②烦躁不配合者适当镇静镇痛,预防意外拔管。③降低面部等局部皮肤组织压迫感,定期检查、清洁皮肤,确保接触部位干燥,必要时借助聚酯泡沫敷料或减压装置,减少皮肤勒痕、损伤等局部压力发生。④每日定期为患者清洁会阴及肛周,涂抹二甲硅油及喷洒护肤粉,有效避免细菌侵蚀。

建议护理人员针对器械因素,采取护理对策:①加强人工气道留置患者口腔清洁,3次/日彻查口腔、颈部皮肤护理,避免口腔黏膜损伤,降低口面部及颈部皮肤污染情况。②检

查气管插管、系带移动变位置,避免局部皮肤长期压迫。

此外,需加强医护人员团队协作与沟通,增强护理人员体位、营养护理等专业防护知识,并纳入皮肤压力性损伤护理工作范围,帮助护理人员正确掌握预防压力性损伤。

4 小结

本研究总结了目前关于ICU危重患者压力性损伤预防和管理的最佳证据,为解决临床问题、制定相关制度与操作流程提供循证依据。建议相关科室参考压力性损伤发生现状特征结合以往临床经验,使最佳证据更符合所在医院科室的临床情境。强化护理人员培训,增加核查及问题改进,提升患者和护理人员知信行、自护能力及护理质量,规避ICU危重患者压力性损伤风险。

参考文献

- [1] 杨肖蓉,蔡立梅.不可分期压疮1例临床护理体会[J].昆明医科大学学报,2015,036(003):176-177.
- [2] 吴志萍,王丽燕,佟金谕,等.自制压疮评分表在ICU中的应用[J].实用骨科杂志,2009,015(009):719-720.
- [3] 张玉珍,胡可纯,焦娇,等.1例患多种疾病合并大面积压疮高龄患者的护理[J].空军医学杂志,2015,(5):P.339+343.
- [4] 吕利,刘庆春,杜金赞,等.ICU重症肠外、肠内营养支持初步评价[J].中国临床营养杂志,2001,9(2):126-127.
- [5] 方海珍,王亚丽,方晶晶.ICU syndrome:its influential factors and progress in nursing care%ICU综合征的影响因素及护理进展[J].解放军医药杂志,2004,016(004):292-294+295.
- [6] 汤利,章明阳.前瞻性护理干预对急诊ICU危重症病人压力性损伤发生率的影响[J].疾病监测与控制,2018,12(06):66-67+75.
- [7] 王英,蒙张敏,黄丹莉.压疮评估和预防的循证医学证据[J].中国实用护理杂志,2006,22(3A):33-37.
- [8] 虎于丁.临床护士预防危重患者MDRPI知信行量表的构建及检验[D].唐山:华北理工大学,2018.
- [9] 胡英杰,陈玲,陈晓敏,等.神经源性膀胱上尿路损害风险管理最佳证据总结[J].护理研究,2019,33(14):2367-2373.
- [10] 周英凤,顾莺,胡雁,等.JBI循证卫生保健中心对关于不同类型研究的质量评价工具——患病率及分析性横断面研究的质量评价[J].护士进修杂志,2018,33(3):219-221.

The Molecular Mechanisms and Physiological Roles of BRD4

Yin Liang Tao Wu*

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China

Abstract

BRD4, a member of the Bromo and Extra-Terminal (BET) family, is essential for a diversity of physiological processes by binding to acetylated histones and non-histone proteins. Its aberrant functions are associated with various diseases. In this review, we summarize the molecular mechanisms of BRD4 in gene transcription and beyond, as well as their contribution to development and transcriptional memory. The roles of BRD4 in pathology, especially cancer and viral infection, are also discussed.

Keywords

BRD4; protein acetylation; gene transcription; development; cancer; viral infection

BRD4 的分子机制与生理作用

梁银 吴焘*

中国药科大学, 中国·江苏 南京 210000

摘要

BRD4 是 BET 蛋白家族的成员之一。它识别乙酰化的组蛋白和非组蛋白, 参与众多的生理过程, 因此它的不正常功能常导致多种疾病的发生发展。在这篇综述中, 我们总结了 BRD4 在基因转录调节和其他细胞过程中的分子机制, 以及这些机制在发育和转录记忆中的作用。此外我们还讨论了 BRD4 与疾病, 尤其是癌症和病毒感染的关系。

关键词

BRD4; 蛋白乙酰化; 基因转录; 发育; 癌症; 病毒感染

1 引言

赖氨酸乙酰化 (Kac) 是蛋白质中最常见的修饰之一。乙酰化的蛋白质可以被包含溴结构域 (BD) 的“阅读器”蛋白质识别。

在人类中, 有 46 种含 BD 的蛋白质基于其氨基酸序列相似性聚类为 8 个亚家族。其中之一是 BET (溴域和末端) 家族, 由四个成员组成, 即含溴结构域 2 (BRD2)、BRD3、BRD4 和溴结构域睾丸特异性蛋白 (BRDT)。每个 BET 成员都有两个同源 BD (BD1 和 BD2) 和一个将其与其他组区分开的末端 (ET) 域。BRD4 和 BRDT 有一个 C 端子模块 (CTM), 但 CTM 在 BRD2 和 BRD3 中不存在^[1]。

BRD2、BRD3 和 BRD4 存在于大多数正常组织中, 而

【作者简介】梁银 (1995-), 男, 中国江西高安人, 硕士研究生学历, 从事药理学研究。

【通讯作者】吴焘 (1984-), 男, 中国广东韶关人, 博士研究生学历, 副研究员, 从事分子生物学研究。

BRDT 在睾丸中特异性表达。其中 BRD4 由于参与了多种生理过程而受到越来越多的关注。BRD4 的功能异常与许多疾病有关。因此, 发现有效的化学物质来调节 BRD4 的活性已经引起了学术界和制药业的兴趣。在这篇综述中, 我们讨论了 BRD4 的分子机制及其在生理学和病理学中的功能的最新进展。我们认为, 彻底探究 BRD4 的功能将有助于我们设计基于机制的策略, 将 BETis 用于临床。

2 BRD4 调节基因转录

基因转录涉及起始, 延伸和终止, 每个步骤都受到严格和精细的控制。BRD4 是必不可少的转录调节因子。迄今为止的研究已经揭示了一系列与 BRD4 相互作用伙伴, 细胞通过 BRD4 可以在不同条件下将染色质上的基因转录。

2.1 BRD4 与染色质的结合

组蛋白乙酰化通常与活性基因转录相关, 是 BRD4 与染色质结合的决定因素之一。具有多个 Kac 的多肽通常比

具有单个 Kac 的多肽对 BD 具有更高的亲和力和选择性。与此相一致, BRD4 倾向于在体外结合二乙酰化的肽, 例如 H4K5acK8ac。Kac 附近的氨基酸残基和 PTM 会影响 BRD4 与乙酰化组蛋白之间的相互作用。体内研究证实了 BRD4 与乙酰化染色质的结合, 尽管 BD1 和 BD2 是同源的, 但 BD1 对乙酰化核小体的亲和力比 BD2 高。

BRD4 ChIP-Seq 研究表明, BRD4 在活性基因的调控区域富集, 例如启动子和增强子。这种分布模式与乙酰化组蛋白并不完全重叠, 表明在定义 BRD4 在染色质上的定位中还存在其他因素。BRD4 与在增强子和启动子上富集的多种转录因子 (TF) 相关联。其中一些 TF, 例如 NF κ B 和 TWIST, 被乙酰化并被 BRD4 的 BD 识别。为了与 P53 相互作用, 需要 BRD4 的 BID (富含基本残基的相互作用域) 或 PDID (磷酸化依赖性相互作用域)。尚未研究 BRD4 如何与许多其他 TF (包括 YAP / TAZ, MYC, OCT4, NANOG 和 YY1) 相互作用。

2.2 BRD4 对染色质的影响

尽管 BRD4 在许多组织中普遍表达, 但它要控制细胞和条件特异性基因的表达还需要启动子和增强子之间的协调。增强子可以刺激远距离启动子的活性。尽管还不清楚增强子如何以这种方式工作, 但是中介体复合物可能是必不可少的。中介体复合物主要定位于增强子, 桥接了谱系特异性和信号依赖的 TF 以及 RNA 聚合酶 II (RNA PolII), 使增强子与启动子接近。另外, 许多 TF 不能直接与 RNA PolIII 结合, 需要中介体复合物的组装。BRD4 是许多基因增强子上中介体复合物的组成部分。BRD4 抑制作用可从这些顺式调节区域中清除中介体复合物。

BRD4 对基因转录过程中的暂停释放是必需的。在大约 30% 的哺乳动物基因上转录 mRNA 的前 20–60 个核苷酸后, RNA PolIII 暂停。为了继续转录, pTEFb 复合物使 NELF, DSIF 和 RNA PolIII 磷酸化。细胞中存在两种形式的 pTEFb 复合物, 其中一种是包含 CYCLIN T, CDK9, HEXIM1 和 7SK snRNA 的阻抑形式。另一个是活性的, 包含 CYCLIN T, CDK9 和 BRD4。BRD4 与 pTEFb 复合物通过两种方式相互作用。首先 BRD4 的第二个 BD 与乙酰化 CYCLIN T 结合并稳定 pTEFb/BRD4 复合物^[2]。BRD4 的结合不仅使抑制蛋白 HEXIM1 与非活性复合物解离, 还募集了有活性的基因启动子并刺激 pTEFb 激酶活性。在基因体中的转录延伸过程中,

BRD4 与剪接机制 FUS, hnRNPM 和 hnRNPL 相互作用, 以调节 mRNA 选择性剪接, 特别是外显子跳跃^[3]。因此, 抑制 BRD4 的功能导致转录暂停。

2.3 BRD4 的调节

BRD4 活性受其 PTM 调节。CDK9 引起的 BRD4 过度磷酸化可能会增加其在 NUT 中线癌 (NMC) 中的致癌活性^[4]。CK2 还介导乳腺癌中 BRD4 的磷酸化, 而 PP2A 使 BRD4 脱磷酸化。BRD4 磷酸化会增加其稳定性和核定位, 此外, BRD4 磷酸化还增强了 BRD4 与介体复合物的缔合, 并调节 BRD4–P53 相互作用^[5, 6]。在前列腺癌细胞中, BRD4 的丰度由泛素化调节。SPOP 是负责 BRD4 泛素化和降解的 E3 连接酶, 而 DUB3 从 BRD4 中去除泛素并拮抗 SPOP 的功能。在胃癌细胞中, 脯氨酰异构酶 PIN1 直接识别磷酸化的 BRD4, 并通过防止其泛素化来增强其稳定性, 提示磷酸化泛素化串扰可调节 BRD4 活性。PIN1 还催化 BRD4 异构化, 从而改变 BRD4 构象并促进其与 CDK9 的相互作用^[7]。除了被异构化外, BRD4 中的脯氨酸 536 (P536) 还可被 PHD2 羟甲基化。BRD4 羟甲基化不会干扰其稳定性, 但对于其与转录激活因子 (如 pTEFb) 的相互作用和基因转录的调控是不可避免的。

BRD4 是细胞对细胞外信号 (例如氧化应激, 热休克应激以及炎症刺激) 的反应的一个整体模块。尽管 BRD4 在大多数细胞中连续表达, 但动态 PTM 可能将细胞信号转导事件与不同生物学环境中的 BRD4 活性联系起来。

3 BRD4 调节转录之外的功能

最近研究揭示了 BRD4 与基因转录无关的一些功能。BRD4 促进细胞周期发展至 S 期, 而 BRD4 抑制则使细胞停滞在 G1 期^[8]。除了调节细胞周期相关基因的转录外, BRD4 还通过调节 CDC6 的活性来参与细胞周期, 从而保证 DNA 复制的启动。一旦与 CDC6 结合, BRD4 就会干扰 CDK2 介导的 CDC6 磷酸化并阻止异常的 DNA 复制^[8]。BRD4 识别乙酰化的 SNAIL, 并使其免受 FBXL14 / β -TRCP1 介导的泛素化和蛋白质降解的影响^[9]。敲低 BRD4 可缩短端粒的长度, 尽管基本机制仍然不清楚, 但 BRD4 可能会减轻端粒酶进入端粒的作用。

DNA 损伤修复 (DDR) 需要 BRD4。乙酰化的组蛋白 H4 通过双链断裂 (DSB) 富集 BRD4 并将其置于 DNA 上。

一旦到达这些位置, BRD4 就会募集 53BP1, 通过 NHEJ (非同源末端连接) 途径促进 DDR。缺乏 BRD4 会导致修复辐射 (IR) 引起 DNA 损伤的缺陷, 并显著增强 γ -H2AX 病灶在前列腺癌中的形成。哺乳动物的 BRD4 有两种同工型, 长的同工型 (BRD4L) 和短的同工型 (BRD4S)。U2OS 骨肉瘤细胞中 BRD4S 的特异性消耗也显著促进了 IR 诱导的 γ -H2AX 灶的形成。这种现象是由于没有 BRD4S 而不是 DDR 不足导致的 Hyper-DDR。在这种情况下, BRD4S 将 Condensin 复合物募集到断裂位点, 并使 DSB 与 DDR 机械隔离。这些研究中观察到差异的原因目前未知, 在不同情况下 BRD4 亚型在 DDR 中的功能可能不同。

4 BRD4 的生理功能

4.1 BRD4 在胚胎发育中

通过控制细胞特异性转录程序, BRD4 可以定义细胞身份并调节胚胎发育。由于缺乏多能内部细胞团 (ICM), BRD4 无效小鼠具有胚胎致死性^[10], 这表明 BRD4 在胚胎干细胞 (ESC) 中必不可少。实际上, BRD4 与核心多能性因子 OCT4 和 NANOG 相互作用以维持 ESC 的身份。有趣的是, 当 ESCs 在无血清但有糖原合酶激酶 3 (GSK3) 和有丝分裂原激活的蛋白激酶 (MEK) 抑制剂的培养基中培养时, BRD4 不需要自我更新和多能性^[4]。GSK3 和 MEK 抑制剂可能会创造转录允许的染色质环境, 以补偿 BRD4 的损失, 没有 BRD4 的 ESC 倾向于获得神经外胚层的命运。这可能是由于 OCT4 的减少所致, 它抑制了神经外胚层的分化而促进了中胚层的分化。

受精后, 精子和卵母细胞结合形成合子, 并且它们的基因组最初在转录上是惰性的。通过称为母体到合子的过程, 发生了合子基因组激活 (ZGA)。ZGA 开始合子基因转录, 对于将两个分化的配子重新编程为全能合子至关重要。控制 ZGA 的机制尚不清楚。斑马鱼中的最新发现表明, 对 BRD4 的抑制会导致合子转录的显著减少并阻断胃形成, 而该蛋白的过表达则为基因组的转录激活做好了准备。

4.2 BRD4 在产后生长和生理中的作用

BRD4 杂合小鼠表现出出生前和产后生长受损。大约一半的杂合子在出生后的前两周内死亡。存活的个体表现出几种类型的解剖异常, 从头部畸形, 皮下脂肪缺失, 白内障到不规则肝细胞。据报道, 通过与谱系特异性 TF 和增强子相互作用, BRD4 是成骨细胞分化、脂肪形成和肌生成所必需的。

BRD4 还可以维持成人肠道上皮的功能性干细胞和体内平衡。

BRD4 在神经系统中起关键作用。当神经元祖细胞 (NPC) 分化时, BRD4 表达下调。抑制 BRD4 可以促进 NPC 向神经元的分化, 但会损害星形胶质细胞和少突胶质细胞的分化。在发育中的小脑中有条件地缺失 BRD4 会导致小脑形态缺陷和共济失调。在学习和记忆形成过程中, 一组立即早期基因 (IEG) 在神经元中迅速激活, 破坏该过程导致异常的神经元活动和神经发育障碍。BRD4 通过释放暂停的 RNA PolII 立即打开这些 IEG。

4.3 转录记忆中的 BRD4

细胞身份由其特定的基因表达谱和染色质结构定义。细胞分裂会挑战细胞身份, 因为在细胞有丝分裂过程中, 大多数转录因子会从浓缩的染色质上解离。但是 BRD4 通过与乙酰化组蛋白结合并保留在染色体上, 并标记了许多 M / G1 期的基因, 这些基因对于在新分裂的细胞中建立基本细胞功能很重要。通过使染色质去紧实并募集 pTEFb, BRD4 在有丝分裂结束时或有丝分裂后立即加速这些基因表达的重新初始化。因此, BRD4 介导的细胞分裂过程中的转录记忆对于维持子代细胞的身份至关重要。

5 BRD4 与疾病

5.1 BRD4 与癌症

由于发现 BRD4 是癌症治疗的靶标, 因此 BRD4 在肿瘤中的研究一直在蓬勃发展。在一些肿瘤中观察到 Brd4 的遗传改变。NMC 的大多数情况是由染色体易位引起的 BRD4-NUT 融合蛋白驱动的。挖掘 COSMIC 数据库时, 在癌症患者中发现了两个 BRD4 的错义突变, 但在这些情况下它们是否是驱动程序突变尚不清楚。BRD4 调节剂 (例如 SPOP 和 PP2A) 的突变在许多肿瘤中都很常见, 这可能通过调节其 PTM 导致 BRD4 功能障碍。尽管有这些发现, 在大多数恶性肿瘤中, 使 BRD4 发生故障的原因仍然是未知的。

异常的 BRD4 驱动致癌转录网络。许多癌基因, 如 cMYC 都在富含 BRD4 的癌症特异性超级增强剂的控制下, 胃肠道间质瘤中 BRD4 的上调激活 NF κ B 以增加 CCL2 表达, 从而将巨噬细胞募集到肿瘤组织中以促进肿瘤生长。另外, BRD4 通过防止细胞死亡和维持端粒长度来支持癌细胞的生长。通过调节 DDR, BRD4 促进了伯基特淋巴瘤中的 IgH / cMYC 易位以及前列腺癌中的 TMPRSS2-ERG 重排。BRD4

还通过转录或转录后控制上皮-间质转化(EMT)程序和其他与转移相关的基因,如AHNAK,来调节肿瘤转移。

5.2 BRD4 与病毒感染

早在被公认是有效的癌症调节剂之前,就已发现BRD4参与病毒感染。BRD4与人乳头瘤病毒(HPV)E2蛋白相互作用,将HPV基因组束缚在有丝分裂染色体上,以调节它们在宿主基因组中的转录,复制、分离和维持。BRD4还介导卡波济氏病的复制和持续感染肉瘤相关疱疹病毒。BRD4与1型人类T淋巴病毒(HTLV-1)的Tax蛋白竞争结合pTEFb,后者是导致成人T细胞白血病的逆转录病毒。同样BRD4使潜伏感染细胞中的HIV原病毒转录沉默,并延长了HIV潜伏期。

6 展望

全面了解BRD4在生理学和病理学中的功能和机制不仅有助于确定BET适用的医疗条件,而且有助于设计合理的治疗方案,以最大程度地受益于BETis。为此,我们需要仔细研究BRD4相互作用组,因为BRD4活性是细胞特异性的,并且BRD4本身的遗传改变不能解释与BRD4相关的所有疾病。值得注意的是,已经确定了庞大的BRD4合作伙伴,但需要明确他们在BRD4相关病理中的作用。这对于开发新一代BETis并应用适当的BETis来精确治疗疾病可能至关重要。

参考文献

- [1] WANG C Y, FILIPPAKOPOULOS P. Beating the odds: BETs in disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(8): 468-479.
- [2] SCHRÖDER S, CHO S, ZENG L, et al. Two-pronged binding with bromodomain-containing protein 4 liberates positive transcription elongation factor b from inactive ribonucleoprotein complexes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 1090-1099.
- [3] DEVAIAH B N, LEWIS B A, CHERMAN N, et al. BRD4 is an atypical kinase that phosphorylates serine2 of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(18): 6927-6932.
- [4] WANG R, CAO X J, KULEJ K, et al. Uncovering BRD4 hyperphosphorylation associated with cellular transformation in NUT midline carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(27): 5352-5361.
- [5] WU S Y, LEE A Y, LAI H T, et al. Phospho switch triggers Brd4 chromatin binding and activator recruitment for gene-specific targeting [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(5): 843-857.
- [6] SHU S, LIN C Y, HE H H, et al. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 413-417.
- [7] HU X, DONG S H, CHEN J, et al. Prolyl isomerase PIN1 regulates the stability, transcriptional activity and oncogenic potential of BRD4 [J]. *Oncogene*, 2017, 36(36): 5177-5188.
- [8] ZHANG J, DULAK A M, HATTERSLEY M M, et al. BRD4 facilitates replication stress-induced DNA damage response [J]. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3763-3777.
- [9] QIN Z Y, WANG T, SU S, et al. BRD4 Promotes Gastric Cancer Progression and Metastasis through Acetylation-Dependent Stabilization of Snail [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 4869-4881.
- [10] HOUZELSTEIN D, BULLOCK S L, LYNCH D E, et al. Growth and early postimplantation defects in mice deficient for the bromodomain-containing protein Brd4 [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(11): 3794-3802.

Analysis of the Commonly Used Drugs in the Treatment of Senile Constipation by Professor Gan Aiping

Zilu Zhang¹ Aiping Gan^{1,2,3*}

1.Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430061, China

2.Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430061, China

3.Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430061, China

Abstract

Objective: To study the drug-to-drug rule of Professor Gan Aiping in the treatment of senile constipation. **Methods:** To summarize and analyze the commonly used clinical drugs for the treatment of senile constipation by Professor Gan Aiping, summarize the commonly used drug pairs, and discuss the clinical experience of Professor Gan Aiping in the treatment of senile constipation. **Results:** Professor Gan Aiping's treatment of senile constipation was mainly to replenish qi and nourish yin, moisten the intestines and relax bowel movements, and also supplemented with the method of clearing heat and cooling blood, and regulating Qi. **Conclusion:** Professor Gan Aiping's treatment of senile constipation is based on its main etiology and pathogenesis, combined with the clinical manifestations of the patients, with the method of replenishing qi and nourishing yin as the main treatment for senile constipation, and has achieved significant clinical effects.

Keywords

Gan Aiping; senile constipation; drug pair; medication experience

甘爱萍教授治疗老年性便秘常用药对浅析

张子路¹ 甘爱萍^{1,2,3*}

1. 湖北中医药大学, 中国·湖北 武汉 430061

2. 湖北省中医院, 中国·湖北 武汉 430061

3. 湖北中医药大学附属医院, 中国·湖北 武汉 430061

摘要

目的: 研究甘爱萍教授治疗老年性便秘的药对用药规律。**方法:** 对甘爱萍教授治疗老年性便秘的临床常用药物进行归纳分析, 总结其常用药对, 探讨甘爱萍教授治疗老年性便秘的临床经验。**结果:** 甘爱萍教授治疗老年性便秘以益气养阴, 润肠通便为主, 同时辅以清热凉血, 调畅气机之法。**结论:** 甘爱萍教授治疗老年性便秘基于其主要病因病机, 结合患者临床表现, 以益气养阴法为主治疗老年性便秘, 并在临床上取得了显著疗效。

关键词

甘爱萍; 老年性便秘; 药对; 用药经验

1 引言

药对是中医临床遣药组方常用的配伍形式, 是经过临床实践被证明行之有效的 2 味相对固定药物的配对组合, 是医

药学家长期医疗实践的经验总结。研究药对的配伍使用及其临床应用, 对于研究方剂配伍规律以及医家临床思想、经验有重大意义^[1-3]。

甘爱萍教授是中国湖北省知名中医, 全国第五批名老中医学术经验继承师带徒导师, 湖北省中医院内科主任医师、教授, 硕士研究生导师, 从事内科临床、教学、科研二十余年, 擅长治疗老年病及脾胃病, 在老年性便秘的诊治上临床经验颇丰。笔者有幸成为甘爱萍教授的学生, 现将甘教授治疗老年性便秘的临床常用药对及学术思想进行分析总结, 以共同探讨。

【作者简介】 张子路 (1995-), 女, 中国湖北荆州人, 湖北中医药大学中医临床学院 2018 级中医内科学专业硕士, 从事中医药防治脾胃病的研究。

【通讯作者】 甘爱萍 (1954-), 女, 中国湖北武汉人, 湖北省中医院主任医师, 湖北中医药大学中医临床学院硕士生导师。从事中医药防治脾胃病的研究。

2 病因病机：气阴两虚为本，热结，气机失调是关键

有研究显示老年性便秘患者临床上多以虚证为主，主要表现为气阴两虚，脾气虚，津血亏虚。此外，多数患者在本虚的基础上同时兼夹实证，以热结，气机失调为主^[4,5]。甘爱萍教授认为虚实夹杂是老年性便秘的特点，其中以虚秘居多，气阴两虚是其主要病因病机^[6]。由于老年患者年老体弱，久病不愈，素体亏虚，导致脏腑功能衰弱，气虚使得肠道推动无力，阴虚津液亏损，肠道失于濡润，传导失职，则出现大便干燥或排便无力等临床症状。

3 治法：以益气养阴为主，辅以清热凉血，调畅气机之法

中医强调“辨证论治，治病求本”，甘爱萍教授针对老年性便秘以气阴两虚为主要病因病机这一特点，同时对于不同患者出现的各种兼症，整体施治，形成了以益气养阴为主，清热凉血，调畅气机为辅的治疗方法。

4 常用药对配伍

甘教授喜用自己经过多年临床经验总结出的经典配伍^[7]。现列举甘教授治疗老年性便秘常用方中出现频次较高的药对配伍。

4.1 益气行气

造成便秘的根本原因是大肠传导功能失调。老年性便秘以虚证最为常见，患者年老体虚，各脏腑功能减弱，气虚肠道传导无力，易形成便秘。此外，长期慢性便秘会引起老年患者的焦虑抑郁情绪，以致气机郁滞，郁而化热，导致腑气不通。因此甘教授在治疗老年气虚便秘兼见气滞症状的患者时常强调益气行气的重要性。

4.1.1 黄芪生白术

肺与大肠相表里，肺气虚则大肠津液不布。脾主运化，脾气虚则肠道传送无力。黄芪为豆科植物蒙古黄芪的根，归肺、脾经，有补益肺脾气虚之效，肺主一身之气，脾主运化水谷精微，肺宣降有常，脾气充足运化功能正常，则大肠传导有力。白术是菊科植物白术的干燥根茎，归脾、胃经，有健脾益气之效，是补气健脾第一要药。孟景春^[8]在临床上用生白术治疗气虚便秘取得了理想的疗效，并且强调用生白术治疗此类

便秘需大剂量方能奏效，若气虚明显者，可酌加黄芪、党参等补气之品。

4.1.2 生白术 枳实

枳实是芸香科植物酸橙及其栽培变种或甜橙的干燥幼果，味苦、辛、微酸，归脾、胃二经，苦降下行，有行气导滞的功效。对于老年人出现大便困难，数日一行，排便无力或无便意，同时伴有纳差，腹部胀满等腑气不通症状的患者，甘教授常将生白术和枳实配伍使用，白术有健脾益气之效，生白术长于导腑降浊，健脾通便，常用剂量多为30g，枳实为消痞除满第一要药，二者一补一行，相辅相成。然枳实味苦性寒，破气力强，对于年老或脾胃虚弱患者在剂量上应谨慎考虑。

4.2 养阴生津

老年性便秘常与阴津亏损密切相关，《素问·阴阳应象大论》：“年四十而阴气自半也”。《兰室秘藏·大便结燥》：“又有年老气虚，津液不足而结燥者。”由此可见，人们随着年龄的增长，体内气血津液也在不断亏损，各脏腑功能减退，气血生化不足，以致津亏肠燥，肠道失于濡润，从而形成便秘。甘教授在临床上也多用养阴生津之药治疗老年便秘患者。

4.2.1 生地 玄参

生地甘苦而寒，有清热凉血，养阴生津之效。有研究发现生地提取液对于促进胃肠蠕动具有良好的调节作用，可以增加排便次数，缩短排便时间^[9]。玄参苦咸而凉，有滋阴清热之效，壮水制火，启肾水以滋肠燥。甘教授常将两药同用，以增强其养阴生津，滋阴润燥之力，肠燥得润，则大便自下。

4.2.2 天冬 麦冬

天冬为百合科植物天冬的干燥块根，味甘、苦，性寒，入肺、肾二经；麦冬是百合科植物麦冬（沿阶草）的干燥块根，味甘、微苦，性微寒，入心、肺、胃经。甘寒可滋阴，苦寒可泄热，且二者均入肺经，肺与大肠相表里，甘教授在治疗老年性便秘时将二冬配伍使用意在滋养肺胃阴津以润肠燥，肠道濡润，运行通畅，则大便得解。

4.3 清热凉血

热结是老年便秘常见的病理因素之一，常常由于感受外邪，治疗不及时导致肺热移肠或由于患者年老脾胃虚弱，气血津液生化不足，血虚阴亏，阴虚火旺，从而导致胃肠积热，出现大便数日一行，秘结不通的临床表现。故甘教授在治疗

此类便秘时常会用到清热凉血之品。

有研究发现甘教授治疗老年性便秘以苦寒中药为主^[4]。众所周知,大承气汤是“苦寒泄下”的代表方剂。寒清里热,苦能泻下,但大承气汤对于素体虚弱的老年患者来说其峻下之力过强,虎杖性微苦,微寒,具有泻下通便的功效,且泻下之力较大黄、枳实等药力缓。茜草味苦、性寒,有清热凉血之效。虎杖清热泻下,茜草凉血活血,甘教授常常两药同用以加强活血凉血之功。

4.4 疏肝气 降肺气

气机失调是老年性便秘的病机之一,以肝郁气滞,肺失宣降最为常见。肺与大肠相表里,肺的宣发肃降正常,则可保证大肠腑气的通畅;反之,肺气失宣则大肠传导功能失职,导致大便秘结。肝气郁滞可造成肝之疏泄功能失常,大便排泄失调使患者出现便秘的现象。故甘教授在临床上治疗老年便秘兼见胸胁满闷,暖气呃逆或咳嗽,胸闷的患者常用疏肝气,降肺气的药对配伍。

4.4.1 合欢花 玫瑰花

肝主藏血,血随气行,肝郁气滞,则血行亦滞,气血郁阻,肠道运行不畅,造成便秘。合欢花性平,味甘,归心肝脾经,有理气解郁,安神活络之效。玫瑰花性温,味甘微苦,归肝脾经,有理气解郁,活血散瘀之效。两药均具有疏肝行气、活血散瘀之功。此外二者药性甘平或温,理气而不辛燥,防止其他理气药辛燥伤阴带来的弊端,可顾护脾胃。故甘教授治疗老年便秘患者时常将两药配伍使用。

4.4.2 杏仁 苏子

肺主一身之气,与大肠相表里,肺气清肃下降,有利于大肠传导功能的正常运行,肺气通则大便通。杏仁性温,味苦、辛,苦降润泄,归肺、大肠经。《本草便读》:“杏仁,能润大肠,故大肠气闭者可用之。”《本草求真》:“杏仁,既有发散风寒之能,复有下气除喘之力,缘辛则散邪,苦则

下气,润则通便,温则宣滞行痰。”说明杏仁可肃降肺气,润肠通便。苏子性温、味辛,辛温下气,润肺平喘,归肺、大肠经。肺与大肠相表里,两药均入肺与大肠二经,有润肠通便之功。因此甘教授在临床上遇到老年便秘伴有外感风寒、肺气上逆之胸膈满闷、咳嗽气喘的患者时常将杏仁、苏子同用以增强其降气润肠、化痰平喘之功。

5 结论

甘爱萍教授在治疗老年便秘患者时注重“辨证论治,治病求本”的思想,强调气阴两虚是其主要病机,以益气养阴法为主,结合各患者具体临床表现,辅以清热凉血、疏肝气、降肺气之法,在临床上颇具疗效。

参考文献

- [1] 臧文华. 术语“药对”源流考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(05): 571-574.
- [2] 唐于平. 药对研究(I)——药对的形成与发展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4185-4190.
- [3] 王嘉俊, 李双蕾, 李梦瑶. 中药药对的现代认识与研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(08): 701-704.
- [4] 姚雪婷. 基于数据挖掘甘爱萍治疗老年功能性便秘用药规律研究[J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(06): 82-84.
- [5] 梅应兵. 老年便秘的中医证型及不同年龄分布规律[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(4): 23-25.
- [6] 梅应兵, 甘爱萍. 老年便秘中医治疗难点分析及应对策略思考[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(05): 52-54.
- [7] 徐婧文, 甘爱萍. 甘爱萍教授治脾胃病的理法方药浅析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(99): 207-208.
- [8] 孟景春. 白术为治气虚便秘专药[J]. 江苏中医, 1994, 15(10): 20.
- [9] 张红敏, 侯书杰, 陈世伟. 生地提取液润肠通便作用的实验研究[J]. 河南预防医学杂志, 2001, 12(05): 265-266.

Progress in the Epidemiology of Urolithiasis and Its Components

Xiaowei Lin Yuhui Luo Jingling Li Baiyu Zhang Kunbin Ke Hao Li*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650032, China

Abstract

Urinary calculi is a common and multiple urinary system disease that endangers human health. Relevant epidemiological research reports show that the current prevalence and incidence of urinary tract stones are increasing year by year, and the environment and dietary habits may be the key factors for the increase in the prevalence and incidence. Although there are many studies on the overall epidemiology of urinary calculi, there are still few epidemiological studies on various stone components. Therefore, the paper analyzes the relevant status of urinary calculi and its epidemiological research, summarizes and discusses the main progress of various stone components and their epidemiological research, and on this basis, the research prospects of the targeted prevention and treatment of urinary stones are prospected.

Keywords

urinary calculi; stone composition; risk factors

泌尿系结石及结石成分的流行病学研究进展

林晓伟 罗钰辉 李静玲 张白羽 柯坤彬 李颢*

昆明医科大学第一附属医院泌尿外科, 中国·云南昆明 650032

摘要

泌尿系结石是危害人类健康的常见性、多发性泌尿系统疾病。相关流行病学研究报告表明目前尿路结石的患病率和发病率呈现逐年上升的趋势,并且环境和膳食习惯可能是其患病率和发病率增长的关键因素。虽然对于泌尿系结石整体流行病学的研究不少,但关于各种结石成分的流行病学研究始终较少。因此,论文分析了泌尿系结石及其流行病学研究的相关现状,归纳并讨论了各种结石成分及其流行病学研究的主要进展,并在此基础上,对泌尿系结石的针对性防治工作的研究前景进行了展望。

关键词

泌尿系结石; 结石成分; 危险因素

1 引言

泌尿系结石(尿石症)即尿路结石,其病因涉及遗传、环境、膳食习惯等多种因素,是危害人类健康的常见性、多发性泌尿系统疾病^[1-2]。近年来,对于泌尿系结石整体流行病

学的研究相对较多,但关于各种结石成分的流行病学研究始终较少,故笔者通过使用 FMRS 和 Ovid 进行文献检索,查阅有关泌尿系结石和不同结石成分的流行病学研究报告,从单一结石成分分析并了解结石风险因素对结石形成的影响,对泌尿系结石和各种结石成分的流行病学研究进展作一综述。

【基金项目】国家自然科学基金项目(项目编号:81460141);云南省高层次卫生技术人才项目(项目编号:D-2017043);云南省科技厅应用基础研究重点项目(项目编号:202001AY070001-158)。

【作者简介】林晓伟(1993-),男,中国福建泉州人,硕士研究生在读,现任职于昆明医科大学第一附属医院泌尿外科。

【通讯作者】李颢(1977-),男,中国云南昆明人,博士研究生学历,现任昆明医科大学第一附属医院泌尿外科主任医师。邮箱:lihao720@sina.com。

2 泌尿系结石及其流行病学研究

以往的研究表明,与泌尿系结石形成相关的危险因素可分为两大类,包括内在因素和外在因素^[2-5]。前者包括年龄、性别、种族和遗传因素等,而后者则包括社会经济状况、饮食/水习惯和生活方式、气候环境、职业和教育水平等^[3,6]。

2.1 年龄

根据流行病学报告^[3],尿路结石的发病率随着年龄的增

长而增加,并在30~60岁的年龄组中达到峰值,之后逐渐下降,详见图1。30~60岁的中年人易患尿石症的原因可能是他们比其他他人做的工作更辛苦、承受的生活压力更艰巨,导致他们有着不健康的生活方式,因此更容易引起机体体液平衡紊乱和内分泌失调。

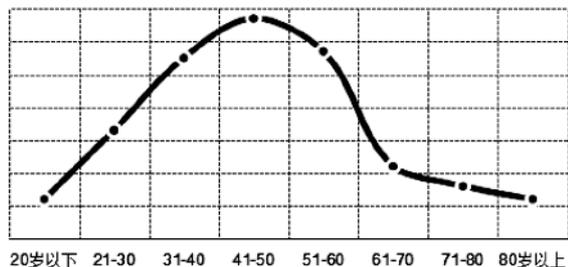


图1 尿路结石的发病率随年龄增长的变化情况

2.2 性别

在大多数国家,男性显然更易患尿石症,男女比例在1.3:1~5:1之间^[4]。从激素水平来看,这可能与睾酮可以促进结石形成,而雌激素可以通过调节1,25-(OH)₂D的合成来抑制结石的形成有关;从生理结构上看,两性尿道解剖学差异也可能是结石形成的危险因素;此外,从饮食习惯来看,男性更容易摄入过量的酒精和咖啡,并且消耗的肉类、脂肪也比女性多。

2.3 饮食/水习惯和生活方式

谷物和蔬菜中富含草酸盐及其前体,因此一些以素食为主的地区易成为草酸结石的高发区。而一些饮食日渐西化的地区,过量食用肉类引起的高尿酸血症也是尿酸结石的危险因素。有实验证明^[6],通过提高每日饮水量可以有效减少泌尿系结石的形成,因此少水、缺水的地区结石发病率也较多水地区高。生活方式也影响结石的形成,如吸烟和重度饮酒可能导致结石的发生。

2.4 气候和地理因素

温度、季节、日照时间、湿度、大气压和降雨等都与尿石症有关。热带和亚热带地区的地区尿石症患病率高于温带和寒带地区,炎热干燥的气候,可以加速身体水分从皮肤蒸发,并随后导致尿液浓缩,这是晶体沉淀和结石形成的风险因素^[6]。中国南方的流行率远远高于北方,而夏季和秋季的流行率也明显高于春季和冬季。

2.5 职业或教育水平

职业或教育水平在尿石症中的作用仍存在争议。但普遍

认为职业或教育水平与尿石症的流行病学关系可能与不健康的生活方式有关,包括缺乏足够的体力活动、较少的液体摄入量或较大的体液消耗等。

2.6 社会经济状况

经济水平较高的地区尿石症的患病率更高,例如,在中国台湾,虽然南部地区气温较高,但低水平的北部地区居民的尿石症患病率反而较高。同样,日本和印度的尿石症分布也符合经济水平分布规律^[7]。

2.7 种族和民族分布

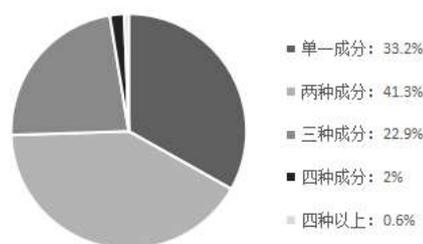
不同的种族和民族与尿石症发病率也有着一定程度的关系。在中国,汉族和苗族的尿石症发病率较其他民族的人群也明显更高;在美国,印第安人、黑人的发病率比白人发病率低得多^[8]。

2.8 遗传学

除上述因素外,遗传因子在结石形成中也起着重要作用。有报告显示,约1/4的肾结石患者有家族病史^[9]。一组关于37,999人的随访,家族有结石病史的男性肾结石发病比无家族史者高3倍^[10]。

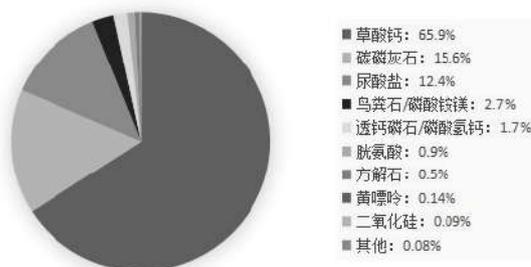
3 各类成分结石及其流行病学研究

结石成分组成占比



(a) 结石成分组成占比

不同的结石成分占比



(b) 不同的结石成分占比

图2 结石成分组成占比及不同的结石成分占比

根据 Zhangqun Ye 等^[11]的实验研究,临床上的泌尿系结

石大多是由单一成分或由两、三种成分组成的,最常见的泌尿系结石成分是草酸钙,其次是碳酸磷灰石、尿酸盐、磷酸铵镁、胱氨酸等其他成分,详见图2。因此,临床上的泌尿系结石可笼统地分为含钙结石和非含钙结石;也可按主要成分分为草酸钙结石、磷酸钙结石、尿酸结石、磷酸铵镁结石、胱氨酸结石及其他。

3.1 草酸钙结石

草酸钙结石是临床最常见的类型,临床常见于上尿路。据 Sonja 等^[12]的对100名草酸钙结石患者的调查发现,男性患草酸钙结石频率明显高于女性,且在30~50岁时相对较为常见,年龄平均为44.8岁。草酸钙结石患者通常都伴有高草酸尿症,并常伴有低尿酸尿、低镁尿和流出性高钙尿等尿异常。

饮食习惯在结石的形成过程中起关键性作用,大部分草酸钙结石患者都有过多食用富含草酸盐食物、糖摄入量过高和蛋白质摄入过量的不良饮食习惯。如有长期食用芒果、菠菜、芝麻等食物、或者饮茶、喝可可等习惯的地区更容易得草酸钙结石;过量的蛋白质摄入,不仅提高体内草酸的含量,蛋白质还能促进肠道对钙的吸收。草酸钙结石的发生也受地理气候影响,如其发病率在气候炎热干燥的中国西南部比例最高,可能与气候引起汗水蒸发而导致的体液浓缩有关。

3.2 磷酸钙结石

磷酸钙结石占钙结石的10%~15%^[13]。临床上的磷酸钙结石以碳酸磷灰石最常见,女性患者的比例明显多于男性,在20~50岁的患者中较为常见。低枸橼酸尿症是磷酸钙结石的一个明确的危险因素,尿液中的枸橼酸盐通过多种机制抑制磷酸钙结石的形成,据 Dessombz 等^[14]的研究,磷酸钙结石主要与钙或磷代谢紊乱、肾酸化缺陷和尿路感染等危险因素有关。如有长期大量饮用橙汁、可乐等碱性饮料,或者大量食用包括鱼、肉、奶酪、肝、坚果等高钙、高磷和高蛋白食品的人群,磷酸钙结石形成的风险普遍较高。

3.3 尿酸结石

临床上常见的尿酸结石以无水尿酸最为常见。尿酸结石的发病率在不同国家之间各有差异,约占所有尿路结石的5%~40%。男性的尿酸结石频率高于女性,且尿酸盐结石形成率随年龄增长而增加,70岁以上结石患者中有21.1%属于尿酸结石^[15]。

高尿酸血症、低尿量和酸性尿是尿酸结石的三大危险。其中,对于尿酸结石形成的最重要影响因素是持续性酸性尿,其中饮食习惯和身体状况可能起重要作用,如高嘌呤饮食、痛风和骨髓增生性病症等都与尿酸结石有显著相关。据 ST Cho 等^[16]的研究结果提示,代谢综合征是尿酸结石形成的高风险因素,特别是空腹血糖受损和高甘油三酯血症的人群。据统计,中国东北地区尿酸盐结石率最高,而西部地区最低,这可能就与当地饮食中大量酒精和动物蛋白摄入有关。

3.4 磷酸铵镁结石

磷酸铵镁结石,也叫感染性结石,约占尿路结石总体的15%,均继发于尿路反复感染和尿路解剖异常者。发病年龄高峰在20岁以下和50岁以上的人群中,女性多见。其易感因素有尿路梗阻、神经源性膀胱以及长期留置导尿管等,这种结石生长迅速,易被肾内集合系统塑形,往往可以长成较大的鹿角形结石。

除了性别因素,感染性结石的形成还与个人状态、生活习惯、社会经济状况等危险因素有显著相关,如糖尿病导致患者免疫力低下,其尿路感染的发病率是正常人的2倍;一些不良的生活习惯,如居住环境脏乱、饮食不规律、性生活紊乱等也可能导致感染性疾病而继发结石形成;而在经济较落后、医疗较差的地区,感染早期未能及时发现、反复尿路感染得不到彻底治疗或者医源性尿路感染的患者形成感染性结石的风险也显著增加^[17]。

3.5 胱氨酸结石

胱氨酸结石在临床上极为罕见,其病因明确,即先天性胱氨酸尿症,是一种罕见的常染色体隐性遗传病。胱氨酸结石形成随着年龄的增长而不断下降,20岁以下患者的发病率比总体人群高7倍^[18]。

据 Sfoungaristos 等^[19]研究发现,胱氨酸结石的尺寸通常都非常大,并且大多数发生于肾脏,胱氨酸结石患者发生慢性肾损害的风险更大;根据 Dello SL 等^[20]的研究,中国西部的胱氨酸结石率较高,可能与当地少数民族中 SLC3A1 和 SLC7A9 突变频率较低有关。

3.6 其他

包括黄嘌呤、方解石、二氧化硅及其他微量成分的泌尿系结石,在临床中较少见,难以形成足够的样本量,还有待进一步流行病学研究。

4 结语

综上所述,尿石症不仅患病率高,还呈现逐年上升的趋势,其流行病学研究更涉及年龄、遗传、环境、膳食习惯等人类个体及社会的多个层面。由于结石的流行病学及病因学诊断过于多样和复杂,且不同成分的结石也常有不同的危险因素和发病原因,遗传和环境对结石形成都有着关键的协同作用。因此,我们从单一结石成分出发,可以更有效地根据不同结石成分来进行尿石症的诊断和治疗,对不同结石成分的患者采用不同的个体化诊疗,能更有针对性地防治结石复发。

参考文献

- [1] Yu Liu, YunTian Chen, Banghua Liao. Epidemiology of urolithiasis in Asia[R]. *Asian Journal of Urology*, 2018(5):205–214.
- [2] Wonngarm K, Lisa E.V, Felicity T. Enders. The Changing Incidence and Presentation of Urinary Stones Over 3 Decades[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(3):291–299.
- [3] HoYoung Ryu, YouKyoung Lee. Dietary risk factors for urolithiasis in Korea: A case-control pilot study[J]. *Nvestig Clin Urol*, 2018(59):106–111.
- [4] Victoriano Romero, Haluk Akpınar. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors[J]. *REVIEWS IN UROLOGY*, 2010, 12 (2): 86–96.
- [5] Jonathan Shoag, Greg E. Tasian. The New Epidemiology of Nephrolithiasis[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2015:273–278.
- [6] Rodriguez Adrian, Curhan Gary C, Gambaro Giovanni, et al. Mediterranean diet adherence and risk of incident kidney stones[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2020:59–61.
- [7] Charles D Scales Jr, Gregory E Tasian, Andrew L Schwaderer, et al. Urinary Stone Disease: Advancing Knowledge, Patient Care, and Population Health[R]. *Review Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(7):1305–1312.
- [8] Amitha Sampath, Eric H Kossoff, Susan L Furth, et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention[J]. *Child Neurol*, 2007, 22(4):375–380.
- [9] Lieske John C, Turner Stephen T, Edeh Samuel N, et al. Heritability of urinary traits that contribute to nephrolithiasis[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2014:943–950.
- [10] John C Lieske, Xiangling Wang. Heritable traits that contribute to nephrolithiasis[R]. *Urolithiasis* 2011(01):5–10.
- [11] Zhangqun Ye, Guohua Zeng, Huan Yang. The Status and Characteristics of Urinary Stone Composition in China[J]. *BJU International Journal*, 2019:15–18.
- [12] Sonja Lewandowski, Allen Rodgers. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2004:17–34.
- [13] X Hu, BH Liao, YT Chen. Retrospective analysis of susceptibility factors of magnesium ammonium phosphate stone, carbonate apatite and calcium oxalate stone[J]. *West China Medical Journal*, 2018, 33,(11):1400–1405.
- [14] Dessombz A, Letavernier E. Calcium phosphate stone morphology can reliably predict distal renal tubular acidosis[J]. *Urol*, 2015, 193(5):1564–1569.
- [15] Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies[J]. *Urol*, 2002, 168(4) :1307–1314.
- [16] ST Cho, S Jung. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition[J]. *International Journal of Urology*, 2013(20):208–213.
- [17] Thomas, Tolley. Concurrent urinary tract infection and stone disease: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2008, 5(12): 668–675.
- [18] Luming Shen, Xiaoming Cong, Xin Zhang. Clinical and genetic characterization of Chinese pediatric cystine stone patients[J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(6):6291–6295.
- [19] Sfoungaristos S, Hakim R. Cystine stones: a single tertiary center experience[J]. *Endourol*, 2015, 29(3):362–366.
- [20] Dello SL, Pras E, Pontesilli C. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification[J]. *Am Soc Nephrol*, 2002(13):2547–2553.

Advances in Metabolic Reprogramming of NSCLC

Liliang Yang Yuxin Zhou Libin Wei*

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210000, China

Abstract

Lung cancer has become a malignancy with the highest morbidity worldwide. Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) is the most common subtype of lung cancer, and the prognosis of NSCLC patients in advanced stages remains poor. Given the need for novel therapies, the metabolism of NSCLC has been widely studied in order to identify vulnerabilities that could be translated into novel anti-metabolic therapeutic approaches. The metabolic properties of lung cancer have been characterized in detail *in vivo*, and they include high glucose and lactate use and high heterogeneity regarding the use of nutrients and mitochondrial pathways. The paper summarizes the knowledge about the metabolic features of amino acids, fatty acids and amino acids, and provides novel ideas for conquering NSCLC.

Keywords

NSCLC; metabolic reprogramming; glycolysis; fatty acid metabolism; amino acid metabolism

非小细胞肺癌代谢重编程的研究进展

杨礼亮 周煜新 魏立彬*

中国药科大学, 中国·江苏·南京 210000

摘要

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因。非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) 是肺癌中最常见的亚型, 晚期 NSCLC 患者的预后仍然很差。考虑到新疗法的需要, 人们对 NSCLC 的代谢进行了广泛研究, 以确定其代谢特点, 从而将其转化为新的抗代谢治疗方法。肺癌的代谢特性已经在体内得到了详细的描述, 包括高葡萄糖和乳酸代谢以及其他高营养物质使用和线粒体途径的高异质性。论文阐述了近年来有关葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢在 NSCLC 中的成果, 为攻克 NSCLC 提供了新的思路。

关键词

非小细胞肺癌; 代谢重编程; 糖酵解; 脂肪酸代谢; 氨基酸代谢

1 引言

代谢重编程是癌症的一个标志^[1], 有助于癌细胞生存、生长和增殖。在新的生物化学和分子生物学工具的帮助下, 癌细胞代谢的研究扩大了我们对于肿瘤相关代谢改变机制的理解。癌细胞代谢的一个共同特征是从缺乏营养的环境中获得必要的营养, 并利用这些营养来维持生存。癌症细胞内和细胞外代谢重编程的改变对基因表达、细胞分化和肿瘤微环境有深远影响。代谢重编程除了葡萄糖代谢失调外, 还表现为异常的脂质代谢、氨基酸代谢、线粒体生物合成等异常生

物能量代谢。对这些能量代谢重编程的研究将有助于揭示恶性肿瘤发生机制, 并有助于找到更好的诊断和治疗癌症的方法。在过去的十年中, NSCLC 临床结果有了显著的改善, 主要是因为靶向治疗以及免疫治疗在晚期 NSCLC 中取得的成就^[2]。然而, 只有少数 NSCLC 患者能够达到长期生存。由于肺癌细胞代谢途径的高度异质性, 笔者总结了近年来有关葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢重编程的调控及其机制研究成果, 这有助于发现新的治疗靶点或方法。

2 NSCLC 代谢特征

2.1 NSCLC 中的葡萄糖代谢特征

癌细胞通过代谢重编程来支持细胞的持续生长和增殖。葡萄糖是增殖细胞中多种代谢途径所必需的营养物质。在包括 NSCLC 在内的许多癌症中, 高血糖和糖尿病的临床诊断

【作者简介】杨礼亮 (1995-), 男, 中国江苏宿迁人, 硕士研究生在读, 从事肿瘤药理学研究。

【通讯作者】魏立彬 (1986-), 女, 中国江苏南京人, 副教授, 从事天然产物的抗肿瘤作用及机制和肿瘤微环境的异常能量代谢机制研究。

都与较高的发病率和死亡率有关。根据 Warburg 的假说,高血糖可以加速癌细胞的增殖,因为它们即使是在有氧条件下也可以从糖酵解中获得必需的代谢产物和能量。来自患者和小鼠模型的数据表明,肺癌确实依赖于葡萄糖代谢,而葡萄糖转运体 GLUT1 或糖酵解酶的表达增加与早期和晚期肺癌患者预后不良相关^[1]。虽然高糖与不良预后的关系是明确的,但在 NSCLC 中葡萄糖是否主要通过无氧糖酵解来使用还不清楚。

2.2 NSCLC 中的脂肪酸代谢特征

脂类由糖酵解和线粒体衍生的代谢物产生,它们可以用来产生 ATP,是合成细胞膜、维生素、激素和其他细胞内信号传导的代谢物所必需的。尽管大多数正常细胞和组织通过从外界循环中摄入脂肪酸来满足其对脂肪酸的需求,但 60 多年前就发现肿瘤具有较高的脂肪酸从头合成速率,癌细胞满足其脂肪需求的方式与正常细胞不同。一些肿瘤需要脂肪酸合成,但 NSCLC 似乎依赖于脂肪酸分解代谢^[4],这也印证了 1992 年关于肺癌病人脂质代谢紊乱的报道。

2.3 NSCLC 中的氨基酸代谢特征

癌细胞需要更多的氨基酸来满足它们的快速增殖^[5]。氨基酸除了被用作蛋白质合成的底物外,也在支持癌细胞生长方面发挥代谢物和代谢调节因子的作用,其中谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸的研究是重点。谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸的合成代谢/分解代谢被认为是支持癌细胞生长和转移的代谢调节因子。KRAS 是 NSCLC 营养应激反应的调节因子,而 KRAS 调控 ATF4 以支持氨基酸稳态。在 KRAS 突变的 NSCLC 中,肿瘤将从游离支链氨基酸 (BCAAs) 中提取氮用于体内从头合成氨基酸和核苷酸,这可以解释肺癌是如何满足其对氮的需求的^[6]。

3 NSCLC 中的代谢靶点

3.1 NSCLC 中的葡萄糖代谢靶点

3.1.1 糖酵解途径靶点

葡萄糖代谢的中心途径是糖酵解。有氧糖酵解的增强提供了更多的碳中间体,用于核苷酸、氨基酸和脂类的生物合成,从而促进了肺癌细胞的合成代谢^[7]。癌基因和抑癌基因通过调节代谢酶促使癌细胞进行有氧糖酵解。葡萄糖转运蛋白介导葡萄糖跨质膜转运,这是糖酵解的第一步。GLUT1 (葡萄糖

转运体 1) 被癌基因 c-Myc, K-Ras 和 HIF-1 α 激活,但被肿瘤抑制基因 p53 抑制。KRAS 可以驱动葡萄糖摄取和线粒体氧化,且糖酵解的进行依赖于突变体 KRAS 拷贝数。

3.1.2 PPP 途径靶点

磷酸戊糖途径 (PPP) 是糖酵解的分支,是 NADPH 的主要来源^[8]。NADPH 是脂肪酸合成和清除活性氧 (ROS) 过程中所必需和消耗的物质。因此,PPP 在满足癌细胞合成代谢需求和对抗氧化应激方面发挥了关键作用。PPP 中的酶受到自身催化产物和其他代谢物的变构调节,酶的变构调节使 PPP 能够适应细胞的代谢需求。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PDH) 是催化 PPP 氧化分支的限速酶,其表达和活性受到严格调控。促癌信号通路常在癌细胞中被过度激活,通过正向调节 G6PDH 来加速 PPP。在肺癌细胞中 NRF2 调节 miR-1 和 miR-206,引导碳流向磷酸戊糖途径 (PPP) 和三羧酸 (TCA) 循环,重新编程葡萄糖代谢。癌细胞中持续激活的 NRF2 信号会减弱 miR-1 和 miR-206 的表达,导致 PPP 基因的表达增强^[9]。通过 NRF2 和 HDAC4 的 miRNA 依赖性调控 PPP 代表了 miRNA 调控、葡萄糖代谢和癌细胞内 ROS 稳态之间的新联系。

3.2 NSCLC 中的脂肪酸代谢靶点

3.2.1 脂肪酸合成途径靶点

脂肪酸合成途径中的脂肪酸合成酶 (FASN) 受到不同水平的调控。FASN 在侵袭性乳腺癌中过表达,也被证实许多其他癌症中上调。许多编码 FASN 的基因是由固醇调控元件结合蛋白 (SREBPs) 转录控制。抑制癌细胞中的 SREBP1 和 SREBP2 导致细胞脂质组成改变,从而触发内质网 (ER) 应激和未折叠蛋白反应 (UPR)^[10],这表明 SREBPs 在维持癌细胞脂质稳态中发挥关键作用。SREBP1 的活性由 AKT 诱导,依赖于 mTORC1 (哺乳动物雷帕霉素复合物靶点 1)。此外,脂肪酸生成酶的活性也受翻译后磷酸化的调节。例如,AKT 直接磷酸化并刺激 ATP 柠檬酸裂解酶 (ACLY),有助于在生长因子刺激下控制组蛋白乙酰化。在低能量水平下,AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 可以磷酸化并失活脂肪酸合成的关键调控因子,包括乙酰辅酶 a 羧化酶 1 和 2 (ACC1 和 ACC2) 以及 SREBP1c 本身。

3.2.2 FAO 途径关键靶点

脂肪酸 β 氧化 (FAO) 是提供 ATP 的线粒体途径,可能

为 KRAS 突变驱动的 NSCLC 提供治疗靶点。酰基辅酶 a 合成酶 (ACS) 是一种线粒体外膜酶, 在线粒体基质中脂肪酸氧化开始前催化胞浆中的第一个反应。该酶通过 KRAS 突变上调, 并在人类 KRAS 突变 NSCLC 组织中高表达, ACSL3 亚型通过促进脂肪酸摄取来介导 KRAS 突变肺癌细胞的生存和肿瘤发生^[11]。此外, Trp53 缺失可通过增加葡萄糖摄取、诱导葡萄糖储存为脂质和抑制 FAO 来加速 NSCLC 进程, 这与自噬基因 ATG7 紧密相关。

3.3 NSCLC 中的氨基酸代谢靶点

3.3.1 谷氨酰胺代谢靶点

在一些癌细胞中, 谷氨酰胺被用作氨基酸和核酸合成的氮源。因此, 一些针对谷氨酰胺代谢的策略已被提出, 包括使用谷氨酰胺摄取和分解代谢抑制剂。ASC 氨基酸转运体 2 (ASCT2) 是一种主要的谷氨酰胺转运体, 是非小细胞肺癌的预后标志物。许多报道指出了谷氨酰胺对体外 NSCLC 细胞系的重要性。KRAS 可以驱动这些细胞中的谷氨酰胺代谢^[12]。研究表明, KRAS 突变的肺癌细胞的谷氨酰胺代谢通过 PI3K/AKT 或 ATF4^[13] 信号通路来增强。有趣的是, 线粒体谷氨酰胺酶 (GLS1) 的基因缺失和药理抑制均不影响 KRASG12D 诱导的肺癌生长。在早期 NSCLC 中, 人类正常组织与肿瘤组织之间 GLS1 表达没有差异, 而丙酮酸羧化酶在肿瘤中的表达远高于非恶性肺样本。事实上, 某些突变比 KRAS 更依赖于谷氨酰胺代谢, 例如发生在 KEAP1/NRF2 通路中的突变。Keap1 的缺失会加速了体内中 KRAS 突变的肺癌进展。携带 KEAP1 功能缺失突变或 NRF2 功能获得突变的 KRAS 肺癌患者对谷氨酰胺酶抑制反应更好。此外, EGFR 基因 (15%) 的突变也参与了谷氨酰胺代谢的重编程。与 KRAS 突变肺癌小鼠模型相反, 在 EGFR 突变肺癌中谷氨酰胺代谢增加, 联合 EGFR 抑制剂厄洛替尼抑制 GLS 可在体内外协同诱导肿瘤消退。

3.3.2 丝氨酸和甘氨酸代谢靶点

丝氨酸虽然部分来源于葡萄糖代谢, 但也可以通过细胞外摄取获得。丝氨酸和甘氨酸在生物合成中连接在一起, 并共同作为合成蛋白质、核酸和脂类的基本前体, 这些都是癌症增殖的关键。外源性的丝氨酸和糖酵解分支衍生的丝氨酸可以转化为甘氨酸, 甘氨酸反过来为单碳代谢提供碳单位。在 NSCLC 中, 与 NRF2 活性低的细胞相比, 具有高 NRF2 活

性的细胞显示出较高的丝氨酸消耗水平。NRF2 通过 ATF4 诱导 SHMT2 的表达来调控丝氨酸 / 甘氨酸代谢, 从而支持谷胱甘肽和核苷酸的生成。类似研究表明, 甘氨酸脱羧酶的表达与肺癌患者的低生存率相关, 通过调节葡萄糖代谢和嘧啶合成来驱动细胞转化和 NSCLC 肿瘤发生。此外, 在其他丝氨酸 / 甘氨酸代谢酶中, 肺肿瘤起始细胞中的甘氨酸脱羧酶升高, 常伴有高水平的致癌干细胞因子 LIN28B。

4 展望

几十年来, 抗代谢物药物一直用于治疗 NSCLC; 其中, 抗叶酸类药物培美曲塞与顺铂或卡铂联合治疗非鳞状非小细胞肺癌, 目前已纳入标准化疗方案。在过去的 20 年里, 新兴技术的发展对于揭示靶向核苷酸合成以外的其他代谢途径 (如糖酵解、谷氨酰胺酵解或乳酸转运和乳酸脱氢酶) 至关重要。但这类研究的局限性在于 NSCLC 是一种高度异质性疾病, 需要进行更大规模的代谢通量研究来给病人按照不同代谢特点分级治疗。

由于大多数代谢抑制剂作为单一药物不太可能有效地治疗癌症, 联合治疗可能是最好的方法。一些研究发现, 使用免疫治疗药物和代谢抑制剂联合治疗会产生较好的结果, 如抗 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 免疫检查点抑制剂派姆单抗联合 IDO1 抑制剂。通过充分了解癌细胞中代谢灵活性和多样性, 我们才有可能进一步了解其代谢依赖和代谢障碍, 从而在治疗中加以利用。

参考文献

- [1] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368:6487.
- [2] Camidge DR, Doebele RC, Kerr KM: Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2019, 16(6):341-355.
- [3] Gu NJ, Wu MZ, He L et al: HPV 16 E6/E7 up-regulate the expression of both HIF-1alpha and GLUT1 by inhibition of RRAD and activation of NF-kappaB in lung cancer cells. *J Cancer* 2019, 10(27):6903-6909.
- [4] Hall Z, Ament Z, Wilson CH. Myc Expression Drives Aberrant Lipid Metabolism in Lung Cancer[J]. *Cancer Res*. 2016, 76(16):4608-4618.
- [5] Mayers JR, Torrence ME, Danai LV. Tissue of origin dictates branched-chain amino acid metabolism in mutant Kras-driven

- cancers[J]. *Science*, 2016, 353(6304):1161–1165.
- [6] Liu G, Summer R: Cellular Metabolism in Lung Health and Disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:403–428.
- [7] Giacomini I, Ragazzi E, Pasut G. The Pentose Phosphate Pathway and Its Involvement in Cisplatin Resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):188–190.
- [8] Singh A, Happel C, Manna SK et al: Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J Clin Invest* 2013, 123(7):2921–2934.
- [9] Lebeau P, Byun JH, Yousof T. Pharmacologic inhibition of S1P attenuates ATF6 expression, causes ER stress and contributes to apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 349:1–7.
- [10] Saliakoura M, Reynoso-Moreno I, Pozzato C. The ACSL3–LPIAT1 signaling drives prostaglandin synthesis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(14):2948–2960.
- [11] Galan-Cobo A, Sitthideatphaiboon P, Qu X. LKB1 and KEAP1/NRF2 Pathways Cooperatively Promote Metabolic Reprogramming with Enhanced Glutamine Dependence in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13):3251–3267.
- [12] Gwinn DM, Lee AG, Briones-Martin-Del-Campo M. Oncogenic KRAS Regulates Amino Acid Homeostasis and Asparagine Biosynthesis via ATF4 and Alters Sensitivity to L-Asparaginase[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1):91–107+106.
- [13] Lin J, Lee JHJ, Paramasivam K. Induced-Decay of Glycine Decarboxylase Transcripts as an Anticancer Therapeutic Strategy for Non-Small-Cell Lung Carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9:263–273.

HMGB1 Biological Function and Research Progress

Junnan Hou¹ Lina Liu² Yan Li² Jialin Wang² Ruifang Guo^{2*}

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

2.Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

High mobility group protein B1 (HMGB1) is a highly conserved nuclear protein in mammalian cells. It has cytoskeleton proteins inside and outside cells, regulates gene transcription, induces inflammatory response, participates in reproductive differentiation and migration of tumor cells, promotes nerve cell growth, affects vascular endothelial cells and affects immune system. Therefore, it plays an important role in many diseases.

Keywords

HMGB1; tumor gene; transcription

HMGB1 生物学功能及其研究进展

侯俊楠¹ 刘丽娜² 李燕² 王佳林² 郭瑞芳^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是哺乳动物细胞中高度保守的一种核蛋白, 在细胞内部和细胞外具有组成细胞骨架蛋白, 调节基因转录, 诱导炎症反应, 参与肿瘤细胞增殖分化及迁移, 促进神经细胞生长, 影响血管内皮细胞, 影响免疫系统等重要功能。因此在许多疾病中都发挥着重要的作用。

关键词

HMGB1; 肿瘤; 基因转录

1 引言

高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 于 1973 年^[1] 在牛胸腺内首次被提取和鉴定, 因为它在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移能力命名。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 是含量最高的 HMG 蛋白, HMGB1 在大多数细胞中位于细胞核, 与 DNA 结合来维持细胞核内稳态。后来在细胞膜、胞浆和线粒体上均发现有 HMGB1 表达, 而且可以释放到细胞外空间发挥作用。释放到细胞外后, HMGB1 作为一种典型的损伤相关分子模式

(damage associated molecular patterns, DAMPs) 信号, 与趋化因子、细胞因子和生长因子一起, 调节炎症、免疫、迁移、增殖、代谢、自噬和凋亡等^[2]。HMGB1 释放到细胞外液后, 通过与多个受体结合发挥作用, 从而在许多疾病中起着重要的作用, 论文针对 HMGB1 的生物学功能及其在诸多疾病发生发展过程中的作用以及研究成果作一综述。

2 HMGB1 的结构与功能

2.1 HMGB1 的分子结构

1973 年在牛胸腺中我们首次发现了高迁移率族蛋白 (HMG), 其根据分子质量大小、序列相似性和 DNA 结构特性, 可进一步分为 3 个家族: HMGA、HMGB 和 HMGN。HMGB 家族又有 HMGB1、HMGB2 和 HMGB3 3 个成员, 它们在氨基酸序列上具有 80% 的一致性。HMGB1 是含量最高

【作者简介】侯俊楠 (1995-), 女, 硕士研究生学历, 从事消化系统疾病研究。

【通讯作者】郭瑞芳 (1968-), 女, 博士研究生学历, 正高级, 现任内蒙古自治区人民医院科主任, 从事消化系统疾病研究。

的 HMGB1 蛋白, 在淋巴组织、脑、肝、肺、心、脾、肾等组织中均广泛分布, HMGB1 在肝、脑组织中主要存在于细胞浆, 在其他大多数组织中存在于细胞核内^[3]。HMGB1 蛋白包括 3 个独特的结构域: A-box、B-box、Acidic tail-C。A-box 和 B-box 都是由 3 个 α 螺旋组成的, 带有强烈的正电荷, 构成了 HMGB1 的非特异性 DNA 结合区。在 HMGB1 释放至细胞外之后, B-box 是引起炎症反应的一个功能结构域, A-box 对 B-box 起到拮抗作用, C-tail 诱导 HMGB1 与 DNA 结合, 是调节染色体解旋和基因转录的一个关键结构域^[4]。

2.2 HMGB1 的生物学功能

HMGB1 是广泛分布于哺乳动物细胞内的一种高度保守的核蛋白, 在细胞内与细胞外具有重要的生物学功能。在细胞核中, HMGB1 作为 DNA 伴侣, 通过多种途径维持核小体动力学和染色体稳定性, 调节基因转录与基因重组, 参与 DNA 修复和端粒维持等关键过程; 当转移到细胞质后, 它可以增加自噬, 抑制细胞凋亡和调节线粒体形态及功能; 在细胞表面, 可以促进轴突发芽和突起生长; 在细胞外液中, HMGB1 作为 DAMPs 信号与多种受体相互作用, 调节炎症、免疫反应, 参与细胞迁移、增殖, 调节代谢、自噬和细胞凋亡^[2]。HMGB1 释放到细胞外液中主要有两种途径: 一方面脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)、细胞因子或 NO 刺激后, 单核细胞或巨噬细胞以及其他免疫细胞主动分泌^[5-7], 其他细胞类型如神经元在应激条件下也可以分泌 HMGB1^[8,9]。另一方面细胞受损或坏死后被动释放^[5]。释放至细胞外的 HMGB1 主要通过多种受体如 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR), 其中包括 TLR2、TLR4、TLR9 以及晚期糖基化终产物受体 (the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 结合起作用^[3]。

3 HMGB1 与疾病发生发展

3.1 HMGB1 参与疾病炎症过程

一直以来, HMGB1 都被视作一种经典的促炎介质, 其有一个明确的高亲和力受体即晚期糖基化终末产物受体 (RAGE), RAGE 是一种跨膜蛋白, 最初在牛肺内皮细胞中发现, 属于免疫球蛋白超家族, 并能结合多种配体。HMGB1 通过与 RAGE 结合诱导趋化、刺激细胞生长、介导免疫细胞分化、参与免疫平滑肌细胞迁移以及细胞表面受体的上调^[8]。另一个受体是 Toll 样受体, 其中 TLR4 是细胞

外 HMGB1 诱导单核巨噬细胞活化、细胞因子分泌和组织受损的主要受体^[10]。HMGB1 还与 CD24 结合 (CD24 是一种由免疫细胞表达的膜蛋白), CD24 与免疫球蛋白样凝集素 10 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins, Siglecs) 结合 (Siglec-10 是免疫球蛋白样凝集素家族成员之一, 在免疫应答中 Siglec-10 被证明会对先天性和获得性免疫系统功能产生负调控作用), 选择性地抑制 HMGB1 介导的 TLR4 激活而不是病原微生物介导的 TLR4 激活。这些结果表明, HMGB1-TLR4 信号通路在无菌损伤或感染的背景下, 可以通过与 HMGB1-CD24-Siglec-10 信号通路的交叉进行差异调节^[11]。

1999 年 Wang 等^[5]首次报道了 HMGB1 作为晚期炎症介质参与脓毒症的发病过程。注射 LPS、IL-1、TNF- α 到小鼠体内 8h 后, 免疫细胞开始分泌 HMGB1, 在之后的 24 h 中血清 HMGB1 浓度保持比较高的水平, 使用 HMGB1 抗体可以改善 LPS 导致的内毒素血症; 另外, HMGB1 也可以刺激免疫细胞分泌一些促炎因子, 例如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8。HMGB1 引起的 TNF- α 分泌曲线在 3 h 和 8 ~ 10 h 出现双峰值, 对于延长和维持炎症反应具有重要的作用。当细胞受损或坏死时, 细胞核内的 HMGB1 可释放到细胞外, 诱导免疫细胞分泌炎症因子; 这些炎症因子又会促进 HMGB1 的分泌, 形成一个正反馈环。在后期的炎症反应中, 这样的正反馈效应对于维持炎症反应起着重要作用。

3.1.1 HMGB1 与急性胰腺炎

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是消化系统最常见的危重症疾病, 发病率和病死率居高不下^[12]。近年来, 随着生活水平的提高以及饮食结构的改变, 高脂血症性急性胰腺炎 (hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP) 已经超越酒精性急性胰腺炎跃居为 AP 病因的第二位^[13,14]。相比其他急性胰腺炎, HLAP 大多发展为重症急性胰腺炎, 容易继发全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等严重的临床后果, 大多病情重、预后差、并发症多、住院时间长且复发率高^[15]。而且 HLAP 患者伴有明显的脂代谢紊乱, 机体内大量的游离脂肪酸可导致肠道微生态改变, 如肠道菌群紊乱及比例失调。微生物及其代谢产物 (如次级胆汁酸等) 对肠道粘膜屏障的直接和间接损害,

增加了肠道粘膜通透性, 肠腔内病原微生物通过肠道入血引发机体免疫反应, 产生炎症介质过度释放, 加重疾病严重程度^[16]。

有研究显示, 无菌性炎症在 AP 的发病机制中起着核心作用, 受损或死亡的胰腺腺泡细胞释放 HMGB1, 并与 TLR4 结合诱导组织损伤和炎症反应^[17]。在 AP 炎症发生过程中, 一方面肠道紊乱的菌群及其代谢产物破坏肠道屏障, 并刺激固有层免疫细胞, 引发免疫细胞主动分泌 HMGB1、TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子。另一方面, 损伤或死亡的细胞被动释放 HMGB1, 释放到细胞外的 HMGB1 与肠道免疫细胞表面的 RAGE 受体、TLR4 等受体结合, 通过下游转导通路向肠道免疫系统传递, 导致 MyD88 依赖性 NF- κ B 活化, 释放 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子。而这些炎症因子会进一步刺激免疫细胞分泌 HMGB1, 形成一个正反馈环, 延长与维持炎症反应^[5]。另有研究表明, 当脂肪代谢异常时, JAK/STAT 信号通路被过度激活, 表明 JAK/STAT 信号通路可能与 HAP 有关, 当重症急性胰腺炎发生时, HMGB1 通过 JAK2 /STAT3 信号通路介导胰腺炎症级联反应扩大, 但是详细机制还需要深入讨论^[18]。

一项 Meta 分析表明, 胰腺炎患者血清 HMGB1 水平显著升高, 并与疾病严重程度相关, 提示血清 HMGB1 浓度可作为重症急性胰腺炎发病机制中的重要细胞因子介质^[19]。当前对 AP 的诊断通常基于临床检查、患者病史以及血清脂肪酶、血清淀粉酶和 C 反应蛋白等测定的结果, 但是这些方法缺乏特异性和敏感性, 并且在胰腺损伤后诊断阈值会随时间发生变化。通过测定患者血清中 HMGB1 的浓度可以有有效的反应 AP 的病情变化及预后。HMGB1 作为 AP 炎症过程中的核心分子, 可能为 AP 的监测和诊断提供基础, 并且为 AP 治疗提供新的思路。

3.1.2 HMGB1 与急性肺损伤

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 以呼吸困难和低氧血症为临床特征, 是由感染、创伤和休克等多种病理引起肺间质水肿、肺泡上皮损伤和急性过度炎症反应的过程^[20]。ALI 伴随着较高的发病率和死亡率, 不存在特异性治疗。因此, 如何针对 ALI 的生物标志物来抑制炎症反应和炎症过程中的分子和细胞事件, 激活宿主免疫反应或产生免疫和炎症反应之间的平衡关系尤为重要^[21]。

研究表明, 在老鼠实验中, 血清和组织中的 HMGB1 浓度明显升高, 表明 HMGB1 在 ALI 中起到调节作用。HMGB1 可通过促进 NF- κ B 核易位而诱导 ALI 的凋亡和自噬, 从而导致炎症细胞因子的释放, 炎症细胞因子进一步促进 HMGB1 的释放, 形成一个正反馈回路, 放大炎症级联反应。2019 年新型冠状病毒疾病 (COVID-19) 是由未明确的原因引起的个体急性呼吸窘迫综合征^[22]。自噬是 COVID-19 的一种机制, 参与了病毒在细胞中的进入和复制, 因此针对这一过程被认为是一种可能的治疗 COVID-19 的新策略。Wang 等^[23]通过建立小鼠急性肺损伤模型, 表明 HMGB1 刺激巨噬细胞, 通过 TLR2、TLR4 和 RAGE/NF- κ B 信号通路介导巨噬细胞极化过程, 从而参与急性肺损伤。因此, 拮抗 HMGB1 炎症通路可能为 ALI 的治疗提供新思路。

3.1.3 HMGB1 与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、全身性自身免疫性疾病, 主要表现为对称性、多发关节炎, 其确切的发病机制尚不清楚, 其基本病理改变为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成, 并逐步发展为关节软骨和骨破坏, 最终可能引起关节畸形和关节功能丧失^[24]。类风湿性关节炎呈全球性分布, 是导致人类丧失劳动力和致残的主要原因之一, 特别是不典型及早期 RA 不容易诊断, 因此急需发现其他的生物标志物, 提高诊断的敏感性, 为疾病的早期诊断和早期治疗提供依据^[5]。

有研究表明 HMGB1 在 RA 患者血清和滑液中的表达显著增加, 并且使用甲氨蝶呤 (MTX) 治疗的 RA 患者, 软骨降解酶、基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-13 与未使用 MTX 治疗的 RA 患者相比 HMGB1 降低^[25]。此外, 在动物模型中, HMGB1 的中和可以保护软骨不被降解, 并防止 RA 引起的骨破坏^[26]。HMGB1 已经被证明在多种自身免疫性疾病中起作用^[27], 这些疾病血液或组织中的 HMGB1 水平均有升高, HMGB1 有望成为自身免疫性疾病的早期诊断标志物。

3.1.4 HMGB1 与动脉粥样硬化

HMGB1 被认为参与了多种血管疾病发病过程, 如全身血管炎、动脉粥样硬化以及包括 ANCA 相关血管炎和川崎病在内的全身血管疾病。动脉粥样硬化性疾病以及急性冠状动脉综合征患者血清中 HMGB1 水平显著高于健康对照组^[28]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是冠心病、脑梗死、外

周血管病的主要原因, 由于炎症细胞和脂质的积累斑块, 血管变窄^[29]。AS发病的早期机制是内皮功能紊乱, 内皮受损导致代偿反应, 改变内皮的止血特征, 增加内皮通透性和粘附性^[30], 使脂质内化到内膜, 在内膜上单核细胞转变为巨噬细胞, 巨噬细胞转变为泡沫细胞, 由此产生生长因子、细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)和活性氧^[31,32]。与正常人的动脉相比, 动脉粥样硬化病变动脉中HMGB1在细胞核和细胞质中的表达显著增加, 巨噬细胞和平滑肌细胞位于内膜附近。在动脉粥样硬化病变坏死核心附近的区域也观察到HMGB1的显著表达^[33,34]。HMGB1可能从动脉粥样硬化斑块中的平滑肌细胞、内皮细胞、泡沫细胞、巨噬细胞和活化的血小板中释放出来^[33,35,36]。一旦释放, HMGB1诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞产生多种炎症效应。这些结果表明, HMGB1的高表达有可能诱导炎症并加重动脉粥样硬化。

3.2 HMGB1 参与肿瘤发生

肿瘤是细胞不受限制的生长、扩张和扩散的结果, 其触发因素有: 刺激癌基因和(或)生长因子、消除肿瘤抑制因子和(或)细胞周期检查点、氧化还原信号的差异以及多个基因和信号通路失调, 其特征是细胞结构紊乱, 基因组和代谢特征改变^[37]。研究表明, 糖尿病和肥胖患者患癌症的风险特别是结肠癌、乳腺癌和胰腺癌的风险很高, 这可能是因为RAGE及其配体, 即晚期糖基化终产物(AGE)、HMGB1和S100组蛋白的表达增强。HMGB1是一种非组蛋白, 染色质相关的高迁移率蛋白, 在绝大多数癌细胞中表达, 并由坏死的癌细胞不断分泌, 形成持续的炎症生态位, 伴随肿瘤发生和恶性转化^[37]。细胞外HMGB1可激活NF- κ B促炎信号, 从而刺激促炎细胞因子释放。这种循环会加速炎症反应、肿瘤形成和转移。RAGE和TLR4均参与HMGB1介导的肿瘤炎症反应过程, 但这些受体之间的关联尚不清楚^[2]。

3.2.1 HMGB1 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 每年影响约136万人, 发达国家的发病率高于不发达国家, 被认为与炎症密切相关。最近HMGB1在CRC的发病机制中得到了研究。Li等人^[38]将CRC患者组织样本中HMGB1的表达与正常结直肠组织样本进行了比较, 并观察到显著的相关性。免疫组织化学表明HMGB1在CRC组织样本中的表达明显高于正常组织样本。同样, Suren等人^[39]通

过免疫组织化学研究HMGB1的表达, 发现HMGB1过表达在CRC进展中起着关键作用。在72个样本中, 55.6%为阳性, 44.4%为阴性。他们的研究也表明了HMGB1的表达与CRC淋巴结状态、转移状态和分期之间有明显的关系。Ueda等人^[40]对140例CRC患者进行的一项预后意义研究中, 通过定量实时PCR进行的HMGB1 mRNA表达分析显示, 与正常组织样本相比, 肿瘤组织样本中HMGB1的表达明显高于正常组织样本。这些结果提示HMGB1可能在结肠肿瘤中起作用, 可能成为早期诊断和评估结肠癌发生、分期和预后的有用血清学生物标志物。

3.2.2 HMGB1 与胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)主要发生于患者的胰腺导管上皮及腺泡细胞, 进展期胰腺癌生存期短, 是预后最差的恶性肿瘤之一, 其原因包括缺乏早期诊断的方法和缺乏有效的治疗。PC患者通常在疾病的早期没有显著的临床症状, 而且晚期症状通常没有特异性, 一经诊断, 许多患者都发现存在晚期转移, 这给PC的早期治疗带来了很大的困难^[41]。目前对PC的影像学检查缺乏早期诊断的敏感性, 虽然常用的肿瘤标志物CA19-9对PC的诊断可以达到80%的敏感性, 但许多非肿瘤性疾病(如急性胰腺炎、慢性胰腺炎、肝炎和胆道疾病)的敏感性也有提高。

有研究表明, HMGB1在胰腺癌中有双重作用, 它在细胞内是一种抗肿瘤蛋白稳定基因组, 而在细胞外HMGB1是一种具有细胞因子、趋化因子和生长因子功能的促肿瘤蛋白^[42]。虽然HMGB1在胰腺癌中的具体作用机制尚不明确, 但它在自噬、免疫原性细胞死亡、肿瘤生长、转移和化疗等过程中的作用已经越来越清楚^[42]。90%的胰腺癌为导管细胞癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 其发病机制部分是因为内源性染色体不稳定和外源性炎症激活。Kang等人^[43]发现细胞内HMGB1通过抑制染色体不稳定性而介导促炎性核小体释放, 显著地抑制了癌基因K-Ras介导的胰腺癌。PDAC患者中HMGB1的细胞核及细胞总表达下降与整体生存率差有关, 支持细胞内HMGB1作为一种新的肿瘤抑制因子与PDAC的预后和治疗相关。在胰腺癌患者中, HMGB1水平显著升高, 与目前的肿瘤标志物CA19-9进行联合测量可能会进一步提高胰腺癌检测的特异性和敏感性。

3.2.3 HMGB1 与乳腺癌

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤, 乳腺癌中99%发生在女性, 男性仅占1%。全世界每年有100多万妇女被诊断患有乳腺癌, 50多万妇女死于该病^[44]。具有乳腺癌高危因素的女性容易患乳腺癌, 乳腺癌发病率在25岁后逐渐上升, 家族史也是乳腺癌发生的危险因素, 近年发现乳腺腺体致密也成为乳腺癌的危险因素。乳腺癌的危险因素还有月经初潮早, 绝经迟, 未婚, 未育, 晚育, 未哺乳^[45]。乳腺癌患者HMGB1表达升高已经得到证实。He等人^[46]对所在医院的甲状腺和乳腺外科接受了初级手术的15名乳腺癌患者的HMGB1进行了记录并分析, 证明与周围的非恶性组织相比, HMGB1在乳腺癌组织中上调。HMGB1通过调节缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)促进乳腺癌组织血管的形成, 进而上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。此外, HMGB1介导的HIF-1a的上调依赖于其刺激磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径以增强AKT亚基磷酸化的能力。HMGB1不仅在体内过表达, 而且在体外也增强了恶性肿瘤的血管生成^[47]。因此, HMGB1可能作为乳腺癌预后和诊断的潜在生物标志物。

4 拮抗 HMGB1 改善疾病炎症程度

许多临床研究评估了HMGB1在诸多炎症性疾病和癌症中的预后和预测价值, 调节HMGB1相关信号通路可能是减少炎症和治疗疾病的潜在治疗靶点。Huan等人^[48]开发了体外试验来筛选抑制HMGB1或HMGB1和LPS复合物巨噬细胞RAGE依赖的内吞作用的药物, 并观察到抗HMGB1抗体、Box-A、乙酰胆碱显著抑制RAGE介导的HMGB1或HMGB1-LPS复合物的摄取。Sawa等实验表明, 注射HMGB1中和抗体的重症急性胰腺炎小鼠血清胰淀粉酶较对照组明显降低, 胰腺、肺脏、肝脏、肾脏的形态学也较对照组明显改善。该实验表明, 阻断HMGB1可以改善重症急性胰腺炎及其相关并发症的发展。除了基因抑制或HMGB1在癌细胞中的过度表达外, 几种HMGB1靶向药物在实验性癌症研究中得到了应用。包括sRAGE、HMGB1中和抗体、HMGB1的重组A盒结构域、铂剂、丙酮酸乙酯、槲皮素和甘草酸苷等药物。在动物肿瘤模型中, sRAGE作为诱饵, 通过阻止RAGE信号, 成功地应用于阻断HMGB1-RAGE信号通路^[2]。

HMGB1介导的毒性的其中一个基本机制是上皮功能障碍。

佩妮等人为了确定HMGB1或box-B是否能够引起肠道屏障功能的改变, 将培养的CaCO-2人肠细胞单层与重组人HMGB1或由box-B结构域组成的蛋白质进行孵育。结果表明HMGB1和box-B都增加了CaCO-2单分子层对异硫氰酸荧光素标记的葡聚糖FD4的通透性, 并与时间和剂量有关^[49]。我们都知道, 肠道屏障是机体最重要的屏障, 能够阻止肠道内的有害物质和病原体进入机体内环境, 维持机体内环境稳定。临床上许多病理状态下, 如严重创伤、休克、感染、急性重症胰腺炎和肠腔内菌群失调等, 均可引起肠道屏障功能破坏, 导致肠道内细菌、内毒素易位, 促进肠源性感染的发生与发展, 甚至导致多器官功能衰竭的发生。肠道微生物群的变化或失调可能对慢性炎症途径的启动和促进产生重要影响, 并且也有不同的遗传和表观遗传改变, 导致发育不良、克隆扩张和恶性转化^[50]。益生菌通常被定义为当机体从膳食中摄入足够量时, 能够调节并改善肠道菌群, 对人体健康具有促进作用的一类具有活性的微生物。益生菌除了改善肠道菌群, 修复肠道屏障功能, 从而降低HMGB1血清水平, 减轻炎症程度的作用外, 还具有抗肿瘤活性, 机制多样。这可能为临床预后和治疗提供新的思路和方法。

5 结语

随着对HMGB1细胞生物学功能研究的广泛深入, 我们发现HMGB1作为一种高度保守的核蛋白, 在细胞内外具有多种生物活性, 从而在炎症性疾病、肿瘤等多种疾病的发生发展过程发挥着重要作用; HMGB1大多通过与TLRs、RAGE受体结合, 激活下游信号通路发挥作用; 并且研究表明HMGB1具有双重作用, 但具体的机制还需要进一步研究; 通过拮抗HMGB1相关信号通路可能阻断疾病进展, 有望成为多种疾病治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Graham H, Goodwin, et al. A New Group of Chromatin-Associated Proteins with a High Content of Acidic and Basic Amino Acids[J]. *European Journal of Biochemistry*, 1973.38(1): 14-19.
- [2] Kang R, Zhang Q, Zeh H J, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both?[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(15): 4046-4057.
- [3] Yanai H, Ban T, Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity[J]. *Trends in Immunology*, 2012, 33(12):633-640.

- [4] Gong W , Zheng Y , Chao F , et al. The Anti-Inflammatory Activity of HMGB1 A Box Is Enhanced When Fused with C-Terminal Acidic Tail[J]. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 2010(1110–7243):915234.
- [5] Wang H , Bloom O , Zhang M , et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 1999, 285(5425):248–251.
- [6] Bonaldi,T,et al.Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J*, 2003, 22(20): 5551–5560.
- [7] Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, 81(3):741–747.
- [8] Andersson,K.J. Tracey, HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 139–162.
- [9] Bianchi M E . HMGB1 loves company[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(3):573–576.
- [10] Huan, Yang, Daniel, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure–functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis.[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2013,93(6): 865–873.
- [11] Guo–Yun, Chen, Jie, et al. CD24 and Siglec–10 selectively repress tissue damage–induced immune responses.[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2009.323(5922):1722–1725.
- [12] 杜奕奇 . 2019 年版《中国急性胰腺炎诊治指南》解读 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 033(003):234–237.
- [13] Pu W , Luo G , Chen T , et al. A 5–Year Retrospective Cohort Study: Epidemiology, Etiology, Severity, and Outcomes of Acute Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2020.49(9):1161–1167.
- [14] 张娜, 张海燕, 郭晓红, 等 . 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的 Meta 分析 [J]. *中华消化病与影像杂志: 电子版*, 2016, 6(002):71–75.
- [15] 马江辰, 保志军 . 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征分析 [J]. *国际消化病杂志*, 2019,039(001):46–49+53.
- [16] Tilg H , Zmora N , Adolph T E , et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. *Nature reviews. Immunology*, 2019,20(3):40–54.
- [17] Hoque R , Malik A F , Gorelick F , et al. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis.[J]. *Pancreas*, 2012, 41(3):353–357.
- [18] Wang Q , Yan H , Wang G , et al. RNA sequence analysis of rat acute experimental pancreatitis with and without fatty liver: a gene expression profiling comparative study[J]. *Scientific Reports*. 2017,7(1):734.
- [19] International B M . Retracted: Correlation between Serum Levels of High Mobility Group Box–1 Protein and Pancreatitis: A Meta–Analysis[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019:5190178.
- [20] 中华医学会重症医学分会 . 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南 (2006)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 046(005):430–435.
- [21] Bellani G , Laffey J G , Pham, Tàì, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(8):788–800.
- [22] Andersson U , Ottestad W , Tracey K J . Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID–19?[J]. *Molecular Medicine*, 2020, 26(1):42.
- [23] Wang, J, et al. HMGB1 participates in LPSinduced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/ NFkappaB signaling pathways. *Int J Mol Med*, 2020,45(1):61–80.
- [24] McInnes, Iain, B, et al. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011,65(23):2205–19.
- [25] Yuan–bo Li, Peng Xu, Ke Xu, et al. Methotrexate affects HMGB1 expression in rheumatoid arthritis, and the downregulation of HMGB1 prevents rheumatoid arthritis progression[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2016,420(1–2):161–70.
- [26] Schierbeck H , Peter Lundbäck, Palmblad K , et al. Monoclonal anti–HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models.[J]. *Molecular Medicine*, 2011,17(9–10):1039–1044.
- [27] Roh, J.S,D.H. Sohn, et al.Damage–Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*, 2018,18(4):27.
- [28] De Souza A W S , Westra J , Limburg P C , et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2012, 11(12):909–917.
- [29] Hansson, GÅran, K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.[J]. *New England Journal of Medicine*,

- 2005;352(16):1685–1695.
- [30] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999,340(2):115–126.
- [31] Libby, Peter, Ridker, et al. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.[J]. *Nature*, 2011,473(7347):317–25.
- [32] Rautou P E , Vion A C , Amabile N , et al. Microparticles, Vascular Function, and Atherothrombosis[J]. *Circulation Research*, 2011, 109(5):593–606.
- [33] Kalinina N , Agrotis A , Tararak E , et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines.[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2004, 13(3–supp–S):97–98.
- [34] Inoue K , Kawahara K I , Biswas K K , et al. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques.[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2007, 16(3):136–143
- [35] Porto A , Palumbo R , Pieroni M , et al. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein[J]. *Faseb Journal*, 2006, 20(14):2565–6.
- [36] Rouhiainen A , Imai S , Rauvala H , et al. Occurrence of amphoterin (HMG1) as an endogenous protein of human platelets that is exported to the cell surface upon platelet activation.[J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2000, 83(12):1087–1094.
- [37] Gowri P , Paul S F D . RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer—a Review[J]. *Hormones & Cancer*, 2018,9(5):295–325.
- [38] Li Z , Wang H , Song B , et al. [Expression of high mobility group box-1 in colorectal cancer and its clinical significance].[J]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 2015,18(6):616–619.
- [39] Mustafa Yıldırım, Dinç Süren, Ozlem Demirpençe, et al. The role of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) in colorectal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(20):530–537.
- [40] Ueda M , Takahashi Y , Shinden Y , et al. Prognostic significance of high mobility group box 1 (HMGB1) expression in patients with colorectal cancer.[J]. *Anticancer research*, 2014, 34(10):5357–5362
- [41] Vedat G . Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2015, 16(14):5619–5624.
- [42] María José García Cebrián, Bauden M , Andersson R , et al. Paradoxical Role of HMGB1 in Pancreatic Cancer: Tumor Suppressor or Tumor Promoter?[J]. *Anticancer research*, 2016, 36(9):4381–4390.
- [43] Chung H W , Jong - Baek Lim, Jang S , et al. Serum high mobility group box - 1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Science*, 2012, 103(9):1714–1721.
- [44] Jemal A , Bray F , Center M M , et al. Global cancerstatistics[J]. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 6(2):169–190.
- [45] Eitan A , Freedman O C , Bostjan S , et al. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models[J]. *J Natl Cancer Inst*(10):680–691.
- [46] He H , Wang X , Chen J , et al. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) Promotes Angiogenesis and Tumor Migration by Regulating Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1 α) Expression via the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT Signaling Pathway in Breast Cancer Cells[J]. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25:2352–2360.
- [47] Huang B F , Tzeng H E , Chen P C , et al. HMGB1 genetic polymorphisms are biomarkers for the development and progression of breast cancer[J]. *International journal of medical sciences*, 2018, 15(6):580–586.
- [48] Yang, H, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation.[J]. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 2019.25(1):13.
- [49] Sappington P L , Yang R , Yang H , et al. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice.[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(3):790–802.
- [50] Majid, Eslami, Bahman, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer.[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019.234(10):17127–17143.

《亚洲临床医学杂志》征稿函

《亚洲临床医学杂志》是由新加坡 Synergy 出版社创办的一本面向全球发行的医学类学术期刊杂志，是开放获取和同行评审的国际性学术期刊。本刊存档于新加坡国家图书馆，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，打造具有国际影响力的资讯平台。

《亚洲临床医学杂志》在世界各地专家学者的支持和协助下，被中国知网(CNKI)，谷歌学术(Google scholar)等国际知名数据库收录。

《亚洲临床医学杂志》关注临床医学的最新进展，是一本拥有高水准的国际性同行评审团队的学术期刊出版物，编者鼓励在临床医学领域有着深入研究的专家学者，对本刊进行有理论和实践贡献的优质稿件投稿。

征稿范围：

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

出版格式要求：

- 稿件格式：Microsoft Word
- 出版语言：华文
- 稿件长度：至少 3000 字符以上
- 测量单位：国际单位
- 论文出版格式：Adobe PDF
- 参考文献：温哥华体例

出刊及检索：

- 电子版出刊（公司期刊网页上）
- 纸质版出刊
- 出版社进行期刊存
- 新加坡图书馆存档
- 中国知网（CNKI）、谷歌学术（Google Scholar）等数据库收录
- 文章能够在数据库进行网上检索

作者权益：

- 期刊为 OA 期刊，但作者拥有文章的版权；
- 所发表文章能够被分享、再次使用并免费归档；
- 以开放获取为指导方针，期刊将成为极具影响力的国际期刊；
- 为作者提供即时审稿服务，即在确保文字质量最优的前提下，在最短时间内完成审稿流程。

评审过程：

编辑部和主编根据期刊的收录范围，组织编委团队中同领域的专家评审员对文章进行评审，并选取专业的高质量稿件进行编辑、校对、排版、刊登，提供高效、快捷、专业的出版平台。



Tel: +65 65881289

E-mail: contact@s-p.sg

Website: www.s-p.sg