



- ◎ 《中国学术期刊网络出版总库》(CNKI) 收录
- ◎ 《国家科研论文集中发布平台》收录
- ◎ 《万方数据知识服务平台》收录
- ◎ 《中文科技期刊数据库》收录
- ◎ 《超星“域出版”平台》收录
- ◎ 《中国核心期刊(遴选)数据库》收录
- ◎ 《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊

ISSN 2095-4646

CN 42-1839/R

湖北科技学院学报

JOURNAL OF HUBEI UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

医学版

MEDICAL SCIENCES

第39卷 第1期
总第(193)期
Vol.39 No.1
2025

1

中国·咸宁
XIANNING CHINA





湖 科 学 人

朱海丽，女，汉族，1981年11月出生，山西长治人，中共党员，博士研究生学历，教授，硕士生导师。

本科毕业于湖北工业大学生物技术专业，博士毕业于武汉大学生物化学与分子生物学专业。2012年3月至2015年5月于北京大学医学部开展博士后工作；2015年6月至今工作于湖北科技学院医学部基础医学院。现任基础医学院机能学教工党支部书记，创新实验室主任，兼任湖北省生理学学会理事、湖北省细胞外囊泡学会理事，基础医学院学术委员会副主任。



研究方向为神经科学与神经病理，重点研究神经系统病变机制并筛选相关治疗药物及靶点。近年来，以第一作者或通讯作者发表高水平国际权威期刊论文数十篇；主持国家自然科学基金项目2项（青年和面上）、湖北省自然科学基金项目2项、湖北省教育厅项目1项以及湖北科技学院校级项目3项。在产学研方面，积极与企业合作，利用专业知识服务地方，参与双百工程2项，开展横向合作项目2项，授权发明专利2项，实用新型专利2项。积极参与科普活动，带领并组织志愿者团队深入多所小学开展医学科普和心理健康咨询活动，开展科普活动20场次/年，接待咨询50人次/年，助力青少年群体健康成长。荣获“咸宁市香城人才”“先进工作者”“巾帼标兵”等荣誉称号。



湖北科技学院学报(医学版)2025年2月第39卷第1期(总第193期)

目 次

药 学 研 究

- 芹菜素上调 Quaking 表达减轻棕榈酸诱导心肌细胞凋亡 杨雅元, 阚洪爽, 杨晓松, 等(1)
- 姜黄素对糖尿病小鼠肺纤维化的调控作用及机制研究 黎双炼, 付晨禄, 刘 超, 等(6)
- 青砖茶水提取物对大鼠便秘型肠易激综合征的治疗作用研究 王 乐, 熊 方, 郑 敏, 等(10)
- pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸制备研究 张瀚镭, 张礼成, 要 辉, 等(14)

基础医学研究

- 去唾液酸糖蛋白受体的原核表达、纯化及活性分析 张峥嵘, 张振旺, 苏延停, 等(19)

临床医学研究

- 射血分数降低的老年心衰患者 Lorenz 散点图特征及与心率变异性的关联分析
..... 彭卓华, 王朝琳(25)
- 癫痫病患者丙戊酸钠血药浓度监测结果分析 谭 璐, 朱玉玲, 张 蓉(29)
- 咸宁市不同类型心肌病患者临床特征及致病基因分析 王 森, 孙 俊, 张 维, 等(33)
- 咸宁市地中海贫血的基因突变类型及血液学特征分析 葛仁英, 熊 婷, 刘 盼, 等(39)
- 利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的疗效及其对肝功能影响研究 李 岐, 孙 晟(43)
- 危重症中心静脉穿刺置管患者深静脉血栓形成的影响因素分析 高 坡, 吕智全, 李 云, 等(48)
- 球周麻醉联合表面麻醉在全视网膜激光光凝术中的镇痛效果及安全性研究 杨胜甫(53)



针灸结合推拿对原发性肩周炎的临床疗效 刘 凡,邵王艳(57)

盐酸川芎嗪注射液联合中药治疗恢复期脑梗死患者的临床观察 王文清,骆明亮(60)

关中农村婴幼儿辅食添加状况及抚养人 KAP 问卷调查分析 郭花斌,钱文文,党 鑫,等(63)

护理学研究

多元化团体互动健康教育对糖尿病患者血糖达标率和自我管理能力的影 响 崔 健,汪太斌(68)

误吸风险评估下分级肺康复护理对 ICU 机械通气患者干预效果 盛 方(72)

全程精细化护理模式在自闭症谱系障碍患儿中的应用 吴红霞(77)

综 述

霉菌毒素暴露和糖尿病及其并发症发生发展的关系研究进展 宋晨晨,王 威,刘爱梅,等(80)

海马在疼痛抑郁共病中的研究进展 刘佳睿,李 岱,朱海丽(84)

虎杖苷的药理作用研究进展 舒 璟,徐梓豪,要 辉,等(89)

责任编辑	余志娟	陈拥彬
英文审校	汪 雯	蔡 飞
	欧阳昌汉	莫启贵
统计学审稿	陈子敏	



CONTENTS OF MAIN ARTICLES

Apigenin Alleviates Palmitic Acid-induced Cardiomyocytes Apoptosis by Upregulating Quaking Expression *YANG Ya-yuan, KAN Hong-shuang, YANG Xiao-song, et al*(1)

Regulatory Effects and Mechanisms of Curcumin on Pulmonary Fibrosis in Diabetic Mice
..... *LI Shuang-lian, FU Chen-lu, LIU Chao, et al*(6)

Therapeutic Effect of Qingzhuan Dark Tea Aqueous Extract on Constipated Irritable Bowel Syndrome in Rats *WANG Le, XIONG Fang, ZHENG Min, et al*(10)

Preparation of pH-Dependent and Enzyme-Triggered Baicalin Colon-Targeting Micropellets
..... *ZHANG Han-lei, ZHANG Li-cheng, YAO Hui, et al*(14)

Expression, Purification, and Functional Analysis of the Asialoglycoprotein Receptor in Prokaryotic Cells *ZHANG Zheng-rong, ZHANG Zhen-wang, SU Yan-ting, et al*(19)

Lorenz Scatterplot Characteristics and Correlation Analysis with Heart Rate Variability in Elderly Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction *PENG Zhuo-hua, WANG Zhao-lin*(25)

Analysis of the Results of Monitoring the Blood Concentration of Sodium Valproate in Patients with Epilepsy *TAN Lu, ZHU Yu-ling, ZHANG Rong*(29)

Clinical Characteristics and Pathogenic Gene Analysis of Patients with Different Types of Cardiomyopathy Disease in Xianning City *WANG Miao, SUN Jun, ZHANG Wei, et al*(33)

Analysis of Gene Mutation Types and Hematological Characteristics of Thalassemia in Xianning City
..... *GE Ren-ying, XIONG Ting, LIU Pan, et al*(39)

Study on the Efficacy and Liver Function Impact of Rifapentine and Rifampicin in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis *LI Qi, SUN Sheng*(43)



Analysis of Influencing Factors for Deep Vein Thrombosis Formation in Patients with Central Venous Catheterization in the Intensive Care Unit *GAO Po, LÜ Zhi-quan, LI Yun, et al*(48)

A Study on the Analgesic Effect and Safety of Peribulbar Anesthesia Combined with Topical Anesthesia in Panretinal Photocoagulation *YANG Sheng-fu*(53)

Clinical Study on the Therapeutic Effect of Acupuncture Combined with Massage on Primary Frozen Shoulder *LIU Fan, SHAO Wang-yan*(57)

Clinical Observation on the Treatment of Patients with Convalescent Cerebral Infarction in the Recovery Period with Ligustrazine Hydrochloride Injection Combined with Traditional Chinese Medicine *WANG Wen-qing, LUO Ming-liang*(60)

Analysis of the Status of Complementary Food Addition for Infant and Young Children and the KAP Questionnaire Survey of Caregivers in Guanzhong Rural Areas *GUO Hua-bin, QIAN Wen-wen, DANG Xin, et al*(63)

Effects of Diversified Group Interactive Health Education on the Blood Sugar Control Rate and Self-Management Ability in Diabetic Patients *CUI Jian, WANG Tai-bin*(68)

Evaluation of Respiratory Function and Safety of ICU Mechanically Ventilated Patients with Graded Pulmonary Rehabilitation Nursing Care Under the Risk of Aspiration Assessment *SHENG Fang*(72)

The Application of Whole-Process Refined Nursing Care in Children with Autism Spectrum Disorder *WU Hong-xia*(77)

Research Progress on the Relationship between Mycotoxin Exposure and the Occurrence and Development of Diabetes and its Complications *SONG Chen-chen, WANG Wei, LIU Ai-mei, et al*(80)

Research Progress of Hippocampus in Pain and Depression Comorbidity *LIU Jia-rui, LI Dai, ZHU Hai-li*(84)

Research Progress on Pharmacological Effects of Polydatin *SHU Jing, XU Zi-hao, YAO Hui, et al*(89)



引文格式:杨雅元,阚洪爽,贾宏玉,等.芹菜素上调 Quaking 表达减轻棕榈酸诱导心肌细胞凋亡[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):1-5.

芹菜素上调 Quaking 表达减轻棕榈酸诱导心肌细胞凋亡*

杨雅元¹, 阚洪爽¹, 贾宏玉¹, 杨晓松^{2**}, 欧阳昌汉², 李莹莹³, 王森⁴

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北 咸宁 437100;2. 湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室;3. 湖北科技学院核技术与化学生物学院;4. 咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院心血管内科)

摘要:目的 探讨芹菜素 (APi) 在棕榈酸 (PA) 诱导 H9C2 心肌细胞凋亡中的作用与机制。方法 APi (或 QKI 过表达) 干预 PA 诱导 H9C2 心肌细胞凋亡;Western blot 检测细胞中蛋白表达;Fluo-4AM 测定细胞内钙离子浓度。结果 10 μmol/L APi 抑制 PA 诱导 H9C2 心肌细胞中 Cleaved-caspase 3 蛋白表达的效果最佳,随着 APi 浓度的继续增加,其抑制效果逐渐减弱;APi 的干预能够显著抑制 PA 诱导的 QKI、SERCA2α、RyR2 蛋白表达下调和 Cleaved-caspase 3 蛋白表达的增加;同样,QKI 的过表达亦显著抑制 PA 诱导的 SERCA2α、RyR2 蛋白表达下调和 Cleaved-caspase 3 蛋白表达的增加;APi (或 QKI 过表达) 减轻 PA 诱导 H9C2 心肌细胞内钙离子浓度的增加。**结论** APi 促进心肌细胞中 QKI 的表达,从而维持细胞内 Ca²⁺ 动态平衡,改善 PA 诱导的心肌细胞凋亡。

关键词: 芹菜素;QKI;棕榈酸;钙离子;细胞凋亡

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-001-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024052306



Apigenin Alleviates Palmitic Acid-induced Cardiomyocytes Apoptosis by Upregulating Quaking Expression

YANG Ya-yuan, KAN Hong-shuang, YANG Xiao-song, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To explore the role and mechanism of apigenin (APi) in palmitate acid (PA)-induced apoptosis in H9C2 cardiomyocytes. **Methods** APi (or QKI overexpression) intervened in PA-induced apoptosis of H9C2 cardiomyocytes; Western Blot was performed to detect protein expression in cells; Intracellular calcium concentration was determined by Fluo-4AM. **Results** 10 μmol/L APi had the best effect on PA-induced Cleaved-caspase 3 protein expression in H9C2 cardiomyocytes, and the inhibitory effect was gradually weakened as the concentration of APi increased. The intervention of APi significantly inhibited the PA-induced down-regulation of QKI, SERCA2α, RyR2 expression and up-regulation of Cleaved-caspase 3 protein expression. Similarly, overexpression of QKI significantly inhibited the PA-induced down-regulation of QKI, SERCA2α, RyR2 expression and up-regulation of Cleaved-caspase 3 protein expression. The intervention of APi (or QKI overexpression) alleviated the PA-induced increase in calcium concentration in H9C2 cardiomyocytes. **Conclusion** APi promotes the expression of QKI in cardiomyocytes, thereby maintaining intracellular Ca²⁺ dynamic balance and improving PA-induced cardiomyocyte apoptosis.

KEY WORDS: Apigenin; QKI; Mitochondria; Calcium ion; Apoptosis

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073852);咸宁市自然科学基金(2021ZRKX036,2023ZRKX086)

** 通信作者, E-mail: xiaosong_yang@hbust.edu.cn



随着人们生活水平的提高,高脂饮食频率逐渐增加,久坐不动的工作和生活方式的常态化,导致能量摄入远大于消耗而诱发体内糖脂代谢紊乱。心肌细胞脂肪酸的代谢异常会导致毒性脂代谢产物的积聚,致使心肌细胞结构和功能受损,如心肌胰岛素抵抗、心肌细胞凋亡等,最终诱发心力衰竭,称为脂毒性心肌病^[1]。

Ca^{2+} 是细胞内重要的信使分子, Ca^{2+} 稳态是细胞代谢、增殖、分化和凋亡的重要基础,而 Ca^{2+} 由胞外流入或从内质网流出是提高胞内 Ca^{2+} 稳态的重要方式,其通过线粒体和内质网之间转运在病理生理过程中发挥重要的功能^[2]。内皮细胞和血管平滑肌细胞钙信号异常促使高血压的发生,心肌细胞中钙离子过载诱导凋亡的发生,是心肌梗死和心律失常的重要诱因^[3]。兰尼碱受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2) 和心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 2 α (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2 α , SERCA2 α) 分别通过改变心肌细胞肌质网钙含量和肌质网中 Ca^{2+} 的释放来维持胞内 Ca^{2+} 平衡,参与心肌细胞凋亡过程^[4]。

近期临床研究^[5]发现,剪接因子震颤蛋白 (quaking, QKI) 缺陷与心梗、冠心病、血管病变密切相关,QKI 通过调控信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 可变剪切、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 形成、mRNA 稳定性等参与心血管疾病调控,但作用机制还不明确。芹菜素 (apigenin, APi) 是一种天然的一类黄酮化合物,具有抗炎、杀菌等多种药理活性^[6-7],被用来治疗帕金森病、哮喘等疾病,近期发现它能改善缺血性心肌损伤以及阿霉素心肌毒性^[8-9]。本研究将以棕榈酸诱导 H9C2 心肌细胞凋亡为模型,探讨 QKI 对棕榈酸 (palmitic acid, PA) 诱导心肌细胞凋亡的影响及作用机制,为 APi 在脂毒性心肌病中防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

腺病毒过表达载体 Ad_QKI 购自上海禾元生物科技有限公司;APi (分子质量 270.24,纯度 > 98%) 购自大连美仑生物技术有限公司;二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 购自 Mp biomedical 公司;棕榈酸 (palmitic acid, PA) (分子质量 256.42,纯度 > 99%) 购自上海麦克林 (MACK-LIN) 生化科技股份有限公司;DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) 培养基、胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自美国 Gibco 公司;胰酶消化

液 (含 0.25% EDTA)、RIPA (强) 裂解液 (MA0151)、蛋白酶抑制剂 (phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)、蛋白酶抑制剂混合物 (MB2678)、Fluo-4AM (钙离子荧光探针) 试剂盒 (MA0196)、飞克特超敏 ECL 液 (MA0186)、Western 一抗稀释液 (MB9881) 均购自大连美仑生物技术有限公司;青霉素-链霉素溶液 100 × (2305260317)、免疫染色通透液 Triton X-100 (P0096) 均购自上海碧云天生物技术有限公司;FITC 标记山羊抗小鼠 (GB22301)、抗荧光淬灭封片剂 (G1401)、DAPI 染色试剂 (G1012) 均购自武汉塞维尔生物科技有限公司;BCA 蛋白定量/浓度测定试剂盒 (MA0082) 购自武汉科瑞生物科技有限公司。

凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 生物技术有限公司);CO₂ 培养箱 (赛默飞世尔科技有限公司);倒置荧光显微镜 OLYMPUS IX73 (上海普赫光电科技有限公司);电子天平 (德国 Sartorius 科技有限公司)。

1.2 实验细胞

研究中使用的大鼠心肌细胞 H9C2 购自上海复旦 IBS 细胞资源中心。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养和转染

将大鼠心肌细胞 H9C2 在 37℃、5% CO₂ 培养箱条件下置于 DMEM 完全培养基中,其中含 10% 胎牛血清和 1% 的青霉素/链霉素混合液。当细胞融合度达 80% ~ 90% 时传代,细胞种于 6 孔细胞培养板内,培养 24h 后给药 (每组设置 3 个复孔)。给药前弃去旧的培养基,APi 预处理 1h 后加 PA 继续培养 24h,收集细胞待分析;腺病毒转染实验:按照上述的方法接种细胞于 6 孔板内,将 QKI 过表达腺病毒 Ad_QKI 感染细胞后培养 12h,再加 PA 继续培养 24h,收集细胞待分析。

细胞分组①:空白对照组 (Con)、APi (0 μ mol/L 或 5 μ mol/L 或 10 μ mol/L 或 20 μ mol/L 或 40 μ mol/L) + PA 0.1mmol/L 组 (APi + PA)。

细胞分组②:空白对照组 (Con)、PA 0.1mmol/L 组 (PA)、APi 10 μ mol/L 组 (APi)、APi 10 μ mol/L + PA 0.1mmol/L 组 (APi + PA)、QKI 过表达组 (Ad_QKI)、QKI 过表达 + PA 0.1mmol/L 组 (Ad_QKI + PA)。

1.3.2 蛋白免疫印迹分析

培养结束之后,往细胞培养孔内加入 RIPA 裂解液裂解细胞,用细胞刮刀刮取细胞并收集混液,冰浴 20 ~ 25min,4℃ 条件下 12000 × g 离心 15min,

收集蛋白上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 30 μ g 总蛋白量进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后采用湿转法将蛋白转至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1h 后,去除脱脂牛奶,更换为一抗(1:1000)溶液 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,每次 7min,二抗(1:10000)溶液室温孵育 1h,继续用 TBST 洗膜 3 次,每次 7min,超敏发光试剂浸泡后,用凝胶成像仪曝光拍照。

1.3.3 Fluo-4AM 检测

细胞采用共聚焦专用培养皿进行培养,待细胞培养结束后进行钙离子荧光探针染色。首先将 Fluo-4 AM 母液在 25 $^{\circ}$ C 水中温育片刻至全部融解后,使用 HBSS 溶液将其稀释至终浓度为 2mmol/L 的 Fluo-4 AM 工作液,然后将稀释好的 Fluo-4 AM 工作液加入细胞,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下培养 20min,随后加入 2.5mL 含有 1% 胎牛血清的 HBSS 溶液,再继续培养 40min。用 HEPES 缓冲液(10mmol/L HEPES, 1mmol/L Na₂HPO₄, 137mmol/L NaCl, 5mmol/L KCl, 1mmol/L CaCl₂, 0.5mmol/L MgCl₂, 5mmol/L glucose, 0.1% BSA, pH7.4)洗涤细胞 3 次,然后用 HEPES 缓冲液使细胞重新悬浮,制成 1 \times 10⁵ cells/mL 的溶液。37 $^{\circ}$ C 下培养 10min 后采用荧光显微镜进行观察并采集图像。

1.4 统计学方法

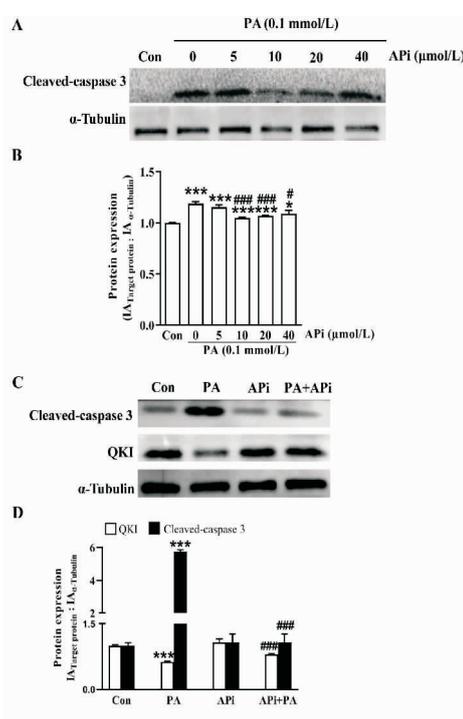
采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析,根据两组均数或多组均数性质的不同,分别选择独立样本 *t* 检验, one-way ANOVA 检验来进行比较。以 $P < 0.05$ 表示有统计学差异,所有结果均代表 3 个独立实验产生的数据。

2 结果

2.1 APi 的干预对棕榈酸诱导 H9C2 细胞凋亡和 QKI 表达的影响

不同浓度 APi 的干预对 PA 诱导 H9C2 细胞凋亡的影响如图 1A 和 1B 所示,与正常对照组比较,PA 组 H9C2 细胞内 Cleaved-caspase 3 蛋白表达均显著增加,而相较于 PA 组,在给予 5、10、20、40 μ mol/L APi 干预情况下,H9C2 细胞内 Cleaved-caspase 3 蛋白水平均出现了不同程度的下降,APi 浓度为 10 μ mol/L 时 Cleaved-caspase 3 蛋白水平下降最显著,随着 APi 浓度的增加,Cleaved-caspase 3 蛋白水平又开始逐渐增加。以上结果提示,APi 浓度在 10 μ mol/L 时有较好的抑制 PA 诱导心肌细胞凋亡的效果,然而随着 APi 浓度的加

大,其可能与 PA 协同存在一定毒副作用。因此,后续实验的 APi 均采用 10 μ mol/L 浓度执行。图 1C 和 1D 所示,与正常对照组比较,PA 组中 Cleaved-caspase 3 蛋白水平显著增加($P < 0.001$),而 QKI 蛋白水平显著下降($P < 0.01$); APi 组中 Cleaved-caspase 3 和 QKI 蛋白的表达水平均没有显著变化;与 PA 组比较,APi + PA 组中 Cleaved-caspase 3 显著下降($P < 0.001$),QKI 蛋白水平明显提高($P < 0.001$),以上结果表明 APi (10 μ mol/L)的干预显著影响 PA 诱导 H9C2 细胞中 Cleaved-caspase 3 和 QKI 蛋白的表达。

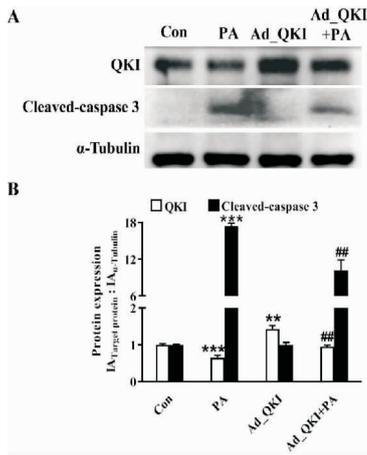


A,B.不同浓度 APi 干预对 PA 诱导 H9C2 细胞中 Cleaved-caspase 3 蛋白表达的影响及定量结果(与 Con 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$;与 0 μ mol/L APi 组比较, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, $n = 3$);C,D. APi 对 PA 诱导的 H9C2 细胞中 Cleaved-caspase 3 和 QKI 蛋白表达水平的影响及定量结果(与 Con 组比较, ** $P < 0.001$;与 PA 组比较, ### $P < 0.001$, $n = 3$)。

图 1 APi 对 PA 诱导的 H9C2 细胞凋亡及 QKI 表达的影响

2.2 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞凋亡的影响

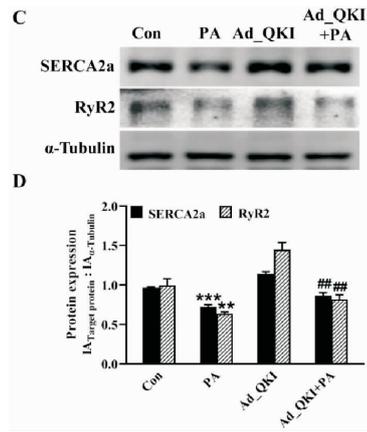
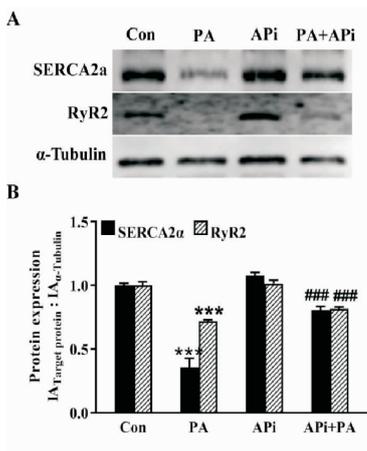
Western blot 检测结果如图 2 所示,与空白对照组相比,PA 组 H9C2 细胞内 Cleaved-caspase 3 表达显著增加($P < 0.001$),而 QKI 表达明显下降($P < 0.01$)。转染 Ad_QKI 后,Ad_QKI 组 Cleaved-caspase 3 表达与空白对照组一致;与 PA 组比较,Ad_QKI + PA 组 Cleaved-caspase 3 表达显著降低($P < 0.01$),以上结果表明 QKI 的表达影响 PA 诱导的 H9C2 细胞凋亡。



与 Con 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与 PA 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, $n = 3$ 。
图 2 APi 对 PA 诱导 H9C2 细胞中 Cleaved-caspase 3、QKI 蛋白表达的影响

2.3 APi 和 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞中 SERCA2、RyR2 蛋白表达水平的影响

Western blot 结果如图 3A 和 3B 所示,与正常对照组相比,PA 组 SERCA2 α 、RyR2 蛋白表达均显著降低 ($P < 0.005$), APi (10 $\mu\text{mol/L}$) 组中 SERCA2 α 、RyR2 蛋白表达下降均没有显著改变,相较于 PA 组,APi + PA 组中 SERCA2 α 和 RyR2 蛋白表达上升明显 ($P < 0.005$),上述结果显示 APi 的干预影响 PA 诱导 H9C2 细胞内 SERCA2 α 和 RyR2 蛋白表达变化。如图 3C 和 3D 所示,与空白对照比较,PA 组 SERCA2 α 、RyR2 蛋白的表达显著下降 ($P < 0.01$)。与 PA 组相比,Ad_QKI + PA 组 SERCA2 α 、RyR2 蛋白表达水平分别上升了约 10% 和 20% ($P < 0.05$),而相比于正常对照组,Ad_QKI 组 H9C2 细胞内 SERCA2 α 、RyR2 蛋白的表达水平略有升高,但差异不显著。上述结果表明 QKI 过表达能够显著影响 PA 诱导 H9C2 细胞内 SERCA2 α 、RyR2 蛋白的表达。

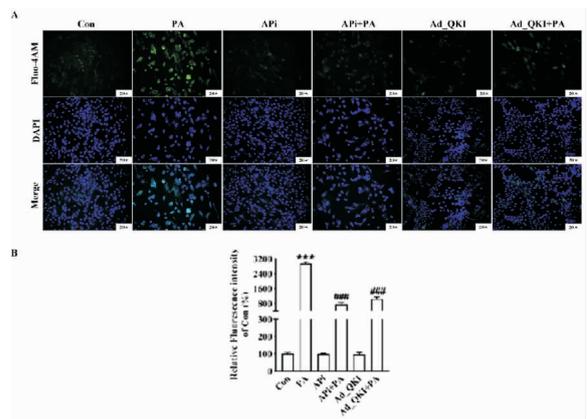


A, B. APi 对 PA 诱导的 H9C2 细胞中 SERCA2 α 和 RyR2 蛋白表达水平的影响及定量结果(与 Con 组相比, *** $P < 0.005$, 与 PA 组比较, ### $P < 0.005$, $n = 3$); C, D. QKI 过表达对 PA 诱导的 H9C2 细胞中 SERCA2 α 和 RyR2 蛋白表达水平的影响及定量结果(与 Con 组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.005$, 与 PA 组比较, ## $P < 0.01$, $n = 3$)。

图 3 APi 以及 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞中 SERCA2、RyR2 蛋白表达的影响

2.4 APi 或 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞中 Ca²⁺ 浓度的影响

实验结果如图 4 所示,与正常对照组比较,PA 组 H9C2 细胞中绿色荧光强度显著增强 ($P < 0.005$);而给予 APi 10 $\mu\text{mol/L}$ 干预或过表达 QKI 后,相比于 PA 组,细胞中绿色荧光强度均呈现不同程度下降 ($P < 0.005$)。以上结果表明,APi 的干预或 QKI 的过表达均能显著减少 PA 诱导 H9C2 细胞质内 Ca²⁺ 浓度的增加。



A. Fluor-4AM 荧光染色实验检测 APi 或 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞中 Ca²⁺ 浓度的影响 ($\times 20$)。B. 相对荧光强度的统计分析结果(与 Con 组相比, *** $P < 0.005$, 与 PA 组比较, ### $P < 0.005$, $n = 3$)。

图 4 APi 或 QKI 过表达对 PA 诱导 H9C2 细胞中 Ca²⁺ 浓度的影响

3 讨论

APi 广泛存在于各类蔬菜水果中,尤以芹菜



中含量最高,具有抗氧化、抗炎症、抗凋亡的作用^[10]。本研究调查了 APi 对 PA 诱导心肌细胞凋亡的影响。研究结果显示 10 $\mu\text{mol/L}$ APi 的干预显著减轻 PA 诱导 Cleaved-caspase 3 表达的增加,但是 APi 浓度的继续增加,抑制 PA 诱导 Cleaved-caspase 3 表达的作用开始减弱,这一结果提示高浓度 APi 可能与 PA 存在协同毒性作用。Zhou 等^[11]也报道,APi 在 25 $\mu\text{mol/L}$ 浓度以内对 H9C2 心肌细胞没有显著细胞毒性,但浓度达到 50 $\mu\text{mol/L}$ 时 H9C2 细胞活力下降 50%,说明高浓度 APi 的细胞毒性作用。RNA 剪切蛋白 QKI 调控 mRNA 的剪切,已有报道发现 QKI 维持细胞能量代谢稳态,减轻压力过载诱导心肌细胞凋亡^[12]。本研究发现 PA 能够显著下调心肌细胞内 QKI 蛋白的表达,APi 的干预可以明显减轻 PA 诱导 QKI 蛋白的表达下调,而 QKI 的过表达可以下调 PA 诱导心肌细胞 Cleaved-caspase 3 含量,与 APi 干预的结果一致。这一结果提示 APi 可能通过促进 QKI 的表达而抑制 PA 诱导心肌细胞凋亡。

肌质网/线粒体在心肌细胞钙离子稳态维持中发挥重要调控作用,钙离子过载诱导心肌细胞凋亡是导致心衰的重要诱因^[13-14]。已有文章报道^[10],APi 减轻氧化应激、线粒体损伤等引起的心肌细胞凋亡,但其是否调控细胞内钙离子稳态目前还没有报道。本研究结果发现 APi 的干预还显著减轻 PA 诱导心肌细胞内 Ca^{2+} 动态平衡调控基因 SERCA2 α 、RyR2 蛋白的表达下降。进一步研究发现,QKI 的过表达同样也显著减轻 PA 诱导 SERCA2 α 和 RyR2 的表达下降,与 APi 干预的结果一致。本研究最后分析了心肌细胞内钙离子浓度的变化,APi 的干预或 QKI 的过表达均显著减轻 PA 诱导心肌细胞胞质内钙离子浓度的增加。因此,APi 可能通过促进 QKI 的表达调控心肌细胞内胞浆钙离子稳态,改善 PA 诱导心肌细胞凋亡。

本研究的结果揭示了 APi、QKI 和细胞内 Ca^{2+} 稳态在 PA 诱导的心肌脂毒性中的联系,为临床预防和改善心肌细胞凋亡相关疾病提供了新的治疗思路。但本研究也存在一些不足之处,仅仅是细胞层面的实验,尚未达到临床级全面评估标准,且如何将 APi/QKI/ Ca^{2+} 泵相关蛋白途径整合到复杂的死亡级联过程中仍需要进一步的研究阐明。

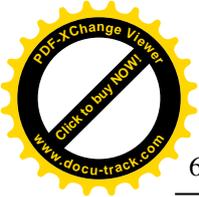
参考文献:

[1] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Cardiomyopathy in obe-

sity, insulin resistance and diabetes [J]. *J Physiol*, 2020, 598(14):2977

- [2] ZHANG S S, ZHOU S, CROWLEY-MCHATTAN J C, et al. A review of the role of endo/sarcoplasmic reticulum-mitochondria Ca^{2+} transport in diseases and skeletal muscle function [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8):3874
- [3] LI Y, ZHANG Z, LI S, et al. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on cardiovascular diseases: the central role of calcium signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:682273
- [4] GILBERT G, DEMYDENKO K, DRIES E, et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3):a035428
- [5] BOUGIOUKAS I, DIDILIS V, EMMERT A, et al. Apigenin reduces NF- κ B and subsequent cytokine production as protective effect in a rodent animal model of lung ischemia-reperfusion injury [J]. *J Invest Surg*, 2018, 31(2):96
- [6] LI H, CHEN D, ZHANG X, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies apigenin for the treatment of myocardial injury [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(16):5233
- [7] ZHOU Z, ZHANG Y, LIN L, et al. Apigenin suppresses the apoptosis of H9C2 rat cardiomyocytes subjected to myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1560
- [8] XU Y, LI X, WANG H. Protective roles of apigenin against cardiometabolic diseases: a systematic review [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:875826
- [9] XU K, YANG Y, LAN M, et al. Apigenin alleviates oxidative stress-induced myocardial injury by regulating SIRT1 signaling pathway [J]. *Eur Pharmacol*, 2023, 944:175584
- [10] JAHEDSANI A, KHEZRI S, AHANGARI M, et al. Apigenin attenuates aluminum phosphide-induced cytotoxicity via reducing mitochondrial/Lysosomal damages and oxidative stress in rat Cardiomyocytes [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2020, 167:104585
- [11] ZHOU Z, ZHANG Y, LIN L, et al. Apigenin suppresses the apoptosis of H9C2 rat cardiomyocytes subjected to myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1560
- [12] GUPTA S K, GARG A, BAR C, et al. Quaking inhibits doxorubicin-mediated cardiotoxicity through regulation of cardiac circular RNA expression [J]. *Circ Res*, 2018, 122(2):246
- [13] MONTANES-AGUDO P, AUFIERO S, SCHEPERS E N, et al. The RNA-binding protein QKI governs a muscle-specific alternative splicing program that shapes the contractile function of cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5):1161
- [14] 项云, 梁潇, 鲍翠玉, 等. 木犀草素调控内质网应激-线粒体凋亡通路在脂毒性心肌损伤中的作用 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2023, 37(3):185

(收稿日期:2024-05-23)



引文格式:黎双炼,付晨禄,管志威,等.姜黄素对糖尿病小鼠肺纤维化的调控作用及机制研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):6-9.

姜黄素对糖尿病小鼠肺纤维化的调控作用及机制研究*

黎双炼^{1,2},付晨禄^{1,2},管志威^{1,2},刘超^{2**}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院糖尿病心血管病变湖北省重点实验室)

摘要:目的 探讨姜黄素(Cur)对糖尿病(DM)小鼠肺纤维化的改善作用及其机制。方法 将50只雄性SPF级C57BL/6小鼠随机分为正常组(Con组, $n=10$)、姜黄素组(Cur组, $n=10$)、糖尿病模型组(DM组, $n=12$)和糖尿病姜黄素处理组(DM+Cur组, $n=14$)。DM组与DM+Cur组小鼠先给予高糖高脂饲料喂养4周后,小剂量腹腔注射链脲佐菌素[STZ, $50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]建立糖尿病小鼠模型,1次/d,连续5d,随机血糖 16.7mmol/L 则为造模成功标准。造模成功后,Cur组与DM+Cur组灌胃给予Cur, $200\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续16周后处死小鼠,取肺组织,HE染色法、Masson染色及Sirius Red染色观察各组小鼠肺组织病理学改变、炎症细胞浸润及胶原沉积情况;Western blot法检测各组小鼠肺组织中TGF- β 1、p-Smad3、p-P38MAPK、Collagen III蛋白表达情况。结果 与Con组相比,DM组小鼠肺组织呈明显纤维化改变,肺组织中TGF- β 1、p-Smad3、p-P38MAPK、Collagen III蛋白表达明显升高($P<0.01$)。给予Cur处理后,DM小鼠肺组织纤维化得到明显改善,肺组织中TGF- β 1、p-Smad3、p-P38MAPK、Collagen III蛋白表达均有所降低($P<0.05$)。结论 Cur通过降低纤维化相关蛋白Collagen III的表达明显改善STZ诱导的DM小鼠肺组织纤维化,其作用机制可能与Cur抑制肺组织中TGF- β 1/Smad/P38MAPK信号通路激活有关。

关键词:姜黄素;糖尿病肺纤维化;转化生长因子-1;纤维化

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-006-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024061908



Regulatory Effects and Mechanisms of Curcumin on Pulmonary Fibrosis in Diabetic Mice

LI Shuang-lian, FU Chen-lu, LIU Chao, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the improving effect of curcumin (Cur) on pulmonary fibrosis in diabetic (DM) mice and its mechanism. **Methods** 50 male SPF grade C57BL/6 mice were randomly divided into a normal group (Con group, $n=10$), a curcumin group (Cur group, $n=10$), a diabetic model group (DM group, $n=12$) and a diabetic curcumin treatment group (DM+Cur group, $n=14$). The mice in DM group and DM+Cur group were first fed with a high-sugar and high-fat diet for 4 weeks, and then a small dose of streptozotocin [STZ, $50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] was intraperitoneally injected to establish a diabetic mouse model, once a day for 5 consecutive days. The successful modeling standard was 16.7mmol/L . After successful modeling, the Cur group and the DM+Cur group were gavaged with Cur at $200\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$. After 16 consecutive weeks, the mice were killed and the lung tissues were obtained. HE staining, Masson staining and Sirius Red staining were used to observe the pathological changes, inflammatory cell infiltration and collagen deposition in the lung tissues of various groups of mice. Western blot was used to detect the expressions of TGF- β 1, p-Smad3, p-P38MAPK and Collagen III in the lung tissues of various groups of mice. **Results** Compared with the Con group, the lung tissue of DM group showed significant fibrosis changes, and the expression of TGF- β 1, p-Smad3, p-P38MAPK and Collagen III proteins in the lung tissue was significantly increased ($P<0.01$). After Cur treatment, the pulmonary fibrosis of DM mice was significantly improved, and the protein expression of TGF- β 1, p-Smad3, p-P38MAPK and Collagen III in the lung tissue was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Cur can significantly improve pulmonary fibrosis in STZ-induced DM mice by reducing the expression of fibrosis-related protein Collagen III, which may be related to the inhibition of TGF- β 1/Smad/P38MAPK signaling pathway.

KEY WORDS: Curcumin; Diabetes pulmonary fibrosis; TGF- β 1; Fibrosis

* 基金项目:咸宁市社发类研发重点专项(2021SFYF006);湖北科技学院糖尿病专项团队项目(2021TNB01)

** 通信作者, E-mail: asd3203416@163.com

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖、微血管和大血管损伤为主要特征的慢性代谢性疾病,长期的高血糖状态会损害多个器官和系统。肺由于其丰富的毛细血管网络,更易成为糖尿病微血管损伤的主要部位。糖尿病肺功能障碍是一种慢性、进行性、不可逆且与病程相关的肺部疾病,增加了糖尿病的死亡风险,肺纤维化是多种慢性肺疾病的主要病理特征。有研究^[1]表明,高血糖诱导的系统性炎症以及刺激产生的过量活性氧(ROS)可能是糖尿病肺纤维化的重要发生因素。姜黄素(curcumin, Cur)又称异戊烯基甲烷,是姜黄根茎及其他姜黄属植物中发现的天然多酚,在酸性pH值下呈深黄色,在碱性pH值下呈红色,食品工业中常常作为着色剂和食品添加剂被广泛应用^[2]。Cur具有包括抗纤维化、抗氧化、抗炎、降血脂、调节免疫等在内的多种特性,在一系列慢性疾病中都具有治疗作用^[3]。我们采用高糖高脂饮食联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)建立糖尿病小鼠模型,观察各组小鼠形态学改变并检测TGF- β 1、p-Smad3、p-P38MAPK、Collagen III等蛋白在肺组织中的表达情况,探讨Cur对糖尿病小鼠肺纤维化的改善作用及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性C57BL/6小鼠,8周龄,50只,SPF级,体重252g,购自武汉大学实验动物中心,许可证号为SCXK(鄂)2014-0004。

1.2 药品与试剂

Cur(sigma公司);天狼猩红染色试剂盒(武汉塞维尔公司);Masson染色试剂盒(武汉塞维尔公司);TGF- β 1抗体(abclonal公司);p-Smad3(abclonal公司);p-P38MAPK抗体(abclonal公司);Collagen III(abclonal公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 糖尿病模型制备

将50只C57BL/6小鼠在SPF级动物房中适应性喂养1周后,随机分为正常组($n=20$)和糖尿病组($n=30$)。正常组以基础饲料喂养,糖尿病组小鼠以高糖高脂饲料喂养4周后,小剂量腹腔注射以柠檬酸盐缓冲液为溶剂的STZ 50mg/kg,连续5d,正常组小鼠同时给予等体积柠檬酸盐缓冲液。随机血糖16.7mmol/L表明造模成功。待血糖稳定后,从正常组小鼠中随机分出正常组(Con组,

$n=10$)和姜黄素组(Cur组, $n=10$);从糖尿病组小鼠中随机分出糖尿病模型组(DM组, $n=12$)和糖尿病姜黄素处理组(DM+Cur组, $n=14$)。Cur组与DM+Cur组灌胃给予由1%羧甲基纤维素钠配制的Cur,200mg/(kg·d),连续16周。实验期间小鼠可自由饮水进食,且无其他药物干预。

1.3.2 肺组织形态学观察

实验结束后处死小鼠,取各组小鼠肺组织石蜡包埋并切片至3 μ m,进行脱蜡处理,按试剂盒步骤分别进行HE染色、Masson染色和Sirius Red染色。染色完毕后,使用光学显微镜对肺组织HE染色、Masson染色和Sirius Red染色切片进行观察并拍照。观察各组小鼠肺组织的病理学变化。

1.3.3 Western blot法

实验结束后处死小鼠,取出肺组织,取部分加入裂解液,待其完全裂解后,置于4 $^{\circ}$ C,12 000r/min离心机中离心15min,并吸取上清液,按BCA试剂盒法测定各组样品蛋白浓度。根据测定结果,取蛋白样品,加上样缓冲液,裂解液混匀配制相同浓度蛋白样品,并于95 $^{\circ}$ C煮10min,使蛋白变性。样品充分冷却后,上样等量蛋白样品后进行电泳、转膜、脱脂牛奶封闭等步骤,经TBST漂洗后,置于4 $^{\circ}$ C一抗孵育过夜。第2天取出孵育好的条带,经3次5min TBST漂洗,室温孵育二抗1h, TBST漂洗,浸泡ECL显影液,进行凝胶成像显影。

1.4 统计学方法

本实验采用GraphPad Prism 8.0.1软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,各组间采用One-way ANOVA单因素方差分析进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织形态学观察

HE染色结果显示,Con组小鼠肺组织结构基本正常,未见明显病理学改变;Cur组小鼠肺组织形态与Con组一致。与Con组相比,DM组小鼠肺组织结构紊乱,肺泡壁变厚,肺泡腔部分消失,炎细胞浸润。Masson染色和Sirius Red染色结果显示,DM组小鼠肺组织纤维化改变明显,肺泡及血管周围有大量胶原纤维(Masson染色呈蓝色, Sirius Red染色呈红色)沉积。DM+Cur组小鼠肺组织结构、胶原纤维沉积、炎细胞浸润均得到明显改善。见图1。

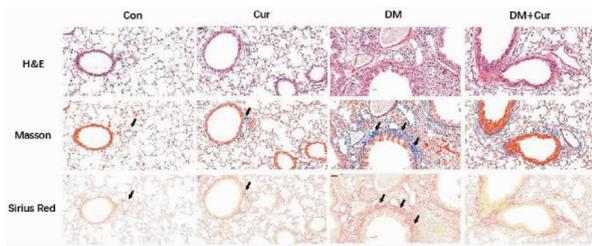
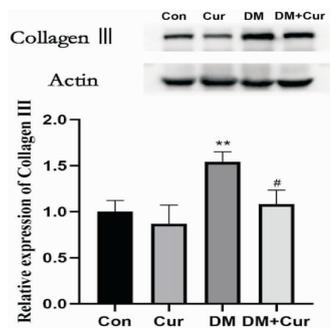


图1 Cur对DM小鼠肺组织形态学及纤维化的影响($\times 400$)

2.2 肺组织中 Collagen III 蛋白表达量的变化

与 Con 组相比,DM 组小鼠肺组织中 Collagen III 蛋白表达明显升高($P < 0.01$),DM + Cur 组小鼠肺组织中 Collagen III 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

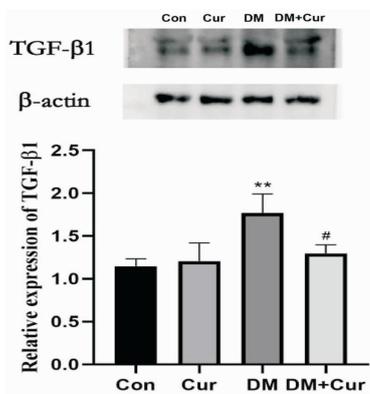


与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$ 。

图2 Cur对DM小鼠肺组织中 Collagen III 蛋白表达的影响

2.3 肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达变化

与 Con 组相比,DM 组小鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达明显升高($P < 0.01$),相较于 DM 组,DM + Cur 组 TGF- β 1 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。



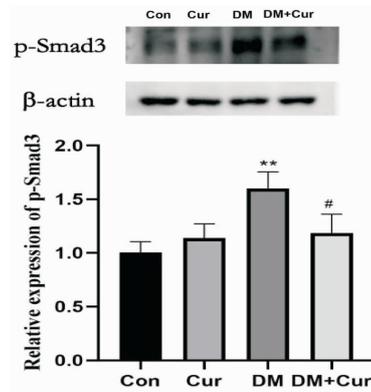
与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$ 。

图3 Cur对DM小鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达的影响

2.4 肺组织中 p-Smad3 蛋白表达量的变化

与 Con 组相比,DM 组小鼠肺组织中 p-Smad3

蛋白表达明显升高($P < 0.01$),相较于 DM 组,DM + Cur 组 p-Smad3 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4。

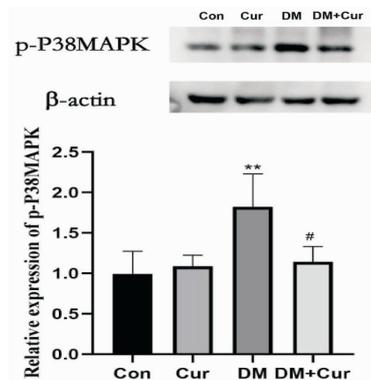


与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$ 。

图4 Cur对DM小鼠肺组织中 p-Smad3 蛋白表达的影响

2.5 肺组织中 p-P38MAPK 蛋白表达量的变化

与 Con 组相比,DM 组小鼠肺组织中 p-P38MAPK 蛋白表达明显升高($P < 0.01$),相较于 DM 组,DM + Cur 组 p-P38MAPK 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 5。



与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$ 。

图5 Cur对DM小鼠肺组织中 p-P38MAPK 蛋白表达的影响

3 讨论

糖尿病是一种广泛存在的全身代谢性疾病,全球都有较高的发病率和死亡率。研究^[4]表明,糖尿病患者均有不同程度的肺功能障碍,易发生各种呼吸系统疾病,肺纤维化风险也更高。糖尿病肺纤维化(diabetic pulmonary fibrosis,DPF)是糖尿病的一种肺部晚期并发症,主要是以成纤维细胞过度增殖、间质组织细胞外基质和胶原过度沉积为特征,也是糖尿病患者过早死亡的重要



原因^[5]。

Cur 是存在于姜黄中的一种生物活性成分,具有多种有益作用。Cur 可通过各种机制和分子靶点延缓糖尿病的发展,改善胰岛 β 细胞功能,保护胰岛 β 细胞,降低胰岛素抵抗^[6-7]。还有有研究^[8]表明,Cur 可抑制博来霉素诱导的肺胶原合成、沉积和组装的变化来抑制肺纤维化的进展。在本研究中,通过 HE 染色、Masson 染色和 Sirius Red 染色观察 Cur 对 DM 小鼠肺纤维化的改善作用,结果显示,DM 小鼠肺组织出现明显病理改变及胶原沉积,而在 Cur 处理后这些表现得到明显改善。

转化生长因子- β (TGF- β)作为一种多功能细胞因子,在细胞的生长和分化过程中具有重要作用。TGF- β 1 可促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,导致细胞外基质及胶原过度沉积,同时也抑制间质 ECM 的降解,从而促进肺纤维化的发生和发展。研究^[7]表明,Cur 可抑制 TGF- β 1 诱导的小鼠肺成纤维细胞生物学特性的改变,减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的增殖和分化。本研究中,Western blot 结果显示,在糖尿病小鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达显著升高,而给予 Cur 治疗后,TGF- β 1 蛋白表达有所降低,表明使用 Cur 处理后明显降低糖尿病小鼠肺组织中 TGF- β 1 和 p-Smad3 蛋白的表达。TGF- β 1 与其受体复合物结合,可激活细胞内多种信号级联反应,TGF- β 1 虽可通过磷酸化 Smad3 激活 Smad 通路,促进 α -SMA 转录,使胎儿肺成纤维细胞中 α -SMA 蛋白表达增加,导致纤维化的发生。使用 Cur 处理后可明显降低糖尿病小鼠肺组织中 TGF- β 1 和 p-Smad3 蛋白的表达。除了经典的 TGF- β 1/Smad 通路外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路被证实在肾小管纤维化模型中激活增加^[9],主要包括 P38、JNK 等的激活。此外,研究表明,TGF- β 1 可诱导成纤维细胞 P38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路激活,促进胶原合成^[10-12]。 α -SMA 和 Collagen III 均作为典型的纤维化相关蛋白,会随着纤维化严重程度的增加而增加。Yuan 等^[13]发现在高糖诱导的心肌纤维化大鼠模型中存在明显的 Collagen III 沉积。同样,Xu 等^[14]采用 PCR 检测到百草枯诱导的肺纤维化大鼠模型的肺组织中,Collagen III 表达明显升高。

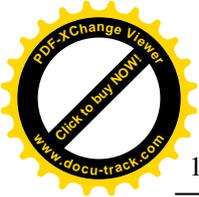
综上所述,Cur 可改善 DM 小鼠肺功能和肺纤维化,对 DM 小鼠肺组织具有显著保护作用,其机制可能与 Cur 抑制 TGF- β 1/Smad/P38MAPK 信号通路激活,从而降低纤维化相关蛋白 Collagen III

的表达有关。

参考文献:

- [1] MACK M. Inflammation and fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018,68-69:106
- [2] SHAHRAJABIAN M H, SUN W. The golden spice for life; turmeric with the pharmacological benefits of curcuminoids components, including curcumin, bisdemethoxycurcumin, and demethoxycurcumin [J]. *Curr Org Synth*, 2024,21(5):665
- [3] SHARMA P, NANDAVE M, NANDAVE D, et al. Reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress in chronic liver diseases and its mitigation by medicinal plants [J]. *Am J Transl Res*, 2023,15(11):6321
- [4] VISCA D, PIGNATTI P, SPANEVELLO A, et al. Relationship between diabetes and respiratory diseases-clinical and therapeutic aspects [J]. *Pharmacol Res*, 2018,137:230
- [5] YANG J, XUE Q, MIAO L, et al. Pulmonary fibrosis: a possible diabetic complication [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011,27(4):311
- [6] MARTON L T, PESCHINI E S L M, CAMARGO M E C, et al. The effects of curcumin on diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:669448
- [7] DUAN J, YANG M, LIU Y, et al. Curcumin protects islet beta cells from streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus injury via its antioxidative effects [J]. *Endocrinol Pol*, 2022,73(6):942
- [8] CHENG M H, KUO H F, CHANG C Y, et al. Curcumin regulates pulmonary extracellular matrix remodeling and mitochondrial function to attenuate pulmonary fibrosis by regulating the miR-29a-3p/DNMT3A axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,174:116572
- [9] MA F Y, TESCH G H, NIKOLIC-PATERSON D J. ASK1/p38 signaling in renal tubular epithelial cells promotes renal fibrosis in the mouse obstructed kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014,307(11):F1263
- [10] 周蕾, 房辉, 张守军, 等. 达格列净对糖尿病大鼠肺纤维化治疗作用机制及效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2022,42(22):5629
- [11] 门翔, 党强, 周小果, 等. 槲皮素对基于 TGF- β 1/P38 MAPK/NF- κ B 信号通路抗博来霉素致小鼠肺纤维化的作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2023,39(2):43
- [12] GU L Y, YUN S, TANG H T, et al. Huangkui capsule in combination with metformin ameliorates diabetic nephropathy via the Klotho/TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021,281:113548
- [13] YUAN H, FAN Y, WANG Y, et al. Calcium-sensing receptor promotes high glucose-induced myocardial fibrosis via upregulation of the TGF- β 1/Smads pathway in cardiac fibroblasts [J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(2):1093
- [14] XU Y, TAI W, QU X, et al. Rapamycin protects against paraquat-induced pulmonary fibrosis: activation of Nrf2 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,490(2):535

(收稿日期:2024-06-19)



引文格式:王乐,熊方,王自瑶,等.青砖茶水提物对大鼠便秘型肠易激综合征的治疗作用研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):10-13.

青砖茶水提物对大鼠便秘型肠易激综合征的治疗作用研究

王乐^{1,2},熊方^{1,2},王自瑶^{1,2},陈勇^{1,2},谢琛^{1,2,3},邹尧⁴,陈丹⁴,郑敏^{1,2*}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北省智慧康养产业技术研究院;
3.湖北科技学院附属第二医院;4.咸宁市公共检验检测中心)

摘要:目的 探究青砖茶水提物对大鼠便秘型肠易激综合征的作用。方法 9年青砖茶经粉碎、浸提、旋蒸、冻干得到青砖茶水提物。雌性SD大鼠随机分为对照组(Control组)、模型组(Model组)和青砖茶水提物组(QDT组,50mg/kg),每组6只,采用14d冰水灌胃法建立便秘型肠易激综合征大鼠模型。造模完成后,QDT组灌胃给予青砖茶水提物治疗14d,Control和Model组给予等体积蒸馏水。观察并记录大鼠体质量、粪便粒数、粪便含水量,炭末推进实验检测大鼠肠道传输功能,HE染色观察结肠组织病理变化,检测大鼠血清5-羟色胺(5-HT)、结肠组织5-羟色胺3受体(5-HT₃R)的表达。**结果**与Control组相比,Model组大鼠体质量增幅降低,粪便粒数、粪便含水量、肠动力降低,HE染色显示结肠组织无器质性病变,5-HT水平升高,5-HT₃R水平降低;与Model组相比,QDT组大鼠体质量增幅、粪便粒数有升高趋势,粪便含水量、肠动力显著升高,结肠炎症浸润程度降低,5-HT水平降低。**结论**青砖茶水提物对大鼠便秘型肠易激综合征具有治疗作用,可能与作用于5-HT信号通路,降低5-HT水平,诱导结肠5-HT₃R表达上调等有关。

关键词:青砖茶;便秘型肠易激综合征;5-羟色胺;5-羟色胺3受体

中图分类号:R-332

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-010-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024072301



Therapeutic Effect of Qingzhuan Dark Tea Aqueous Extract on Constipated Irritable Bowel Syndrome in Rats

WANG Le, XIONG Fang, ZHENG Min, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology,
Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To explore the effect of Qingzhuan Dark Tea aqueous extract on constipated irritable bowel syndrome in rats. **Methods** The 9-year-old Qing Zhuan Dark Tea was crushed, extracted with hot water, and the filtered fluid was concentrated and lyophilized to obtain the Qingzhuan Dark Tea aqueous extract. Female SD rats were randomly divided into control group, model group and Qingzhuan Dark Tea extract group (QDT group, 50 mg/kg), with 6 rats in each group. The model of constipation-type irritable bowel syndrome was established by ice water gavage in 14 days. Then the QDT group was given corresponding drug dose once a day for 14 days, and the control group and the model group were given the equal of normal saline. The body weight, fecal pellet number and fecal water content of rats were observed and recorded, the intestinal transit function of rats was detected by charcoal propulsion rate, the pathological changes of colon tissue were observed by HE staining, and the expression of serotonin protein in serum and 5-HT₃R protein in colon tissues was detected. **Results** Compared to the control group, the rats in the model group exhibited a reduction of the body weight gain trend, a lower number of fecal pellets, and decreased fecal moisture content, diminished intestinal motility. Histological analysis using Hematoxylin-Eosin (HE) staining revealed no organic lesions in the colon tissue, while the levels of serotonin 5-HT were significantly elevated and the expression of 5-HT₃R was notably reduced. In contrast, when compared to the model group, the rats in the QDT group demonstrated a tendency for increased body weight gain and a higher number of fecal pellets, along with significantly enhanced fecal moisture content and intestinal motility. Additionally, the extent of

* 通信作者, E-mail: 409581863@qq.com



inflammatory infiltration in the colon was reduced and the levels of 5-HT were decreased. **Conclusion** The Qingzhuan Dark Tea aqueous extract can alleviate the constipation symptoms of constipation-type irritable bowel syndrome in rats, and the mechanism may act on the 5-HT signaling pathway, which reduce the level of 5-HT, and induce the up-regulation of 5-HT₃R expression in the colon.

KEY WORDS: Qingzhuan Dark Tea; Constipation-type irritable bowel syndrome; 5-HT; 5-HT₃R

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组持续或间歇发作,以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。IBS在世界范围内常见,全球发病率高达20%,我国IBS总体患病率为1.4%~11.5%,以中青年为主要发病人群,女性患病率略高于男性^[1]。便秘型肠易激综合征(constipation-type irritable bowel syndrome, IBS-C)是IBS的亚型之一,约占IBS的三分之一,以腹痛、排便不尽、排便习惯改变等为主要表现,虽不造成任何器质性病变和生化指标异常,但会严重影响患者的生活质量和工作效率^[2]。当前IBS-C常用药物仅限于对症治疗,患者使用利那洛肽改善症状,但极易引起腹泻的副作用^[3],因此,有必要开发副作用小的IBS-C新型天然治疗药物。

青砖茶(Qingzhuan Dark Tea)又称“老青茶”,属深度发酵黑茶,主产于鄂南和鄂西南地区。青砖茶因其减肥降脂、调理肠道、抑菌、抗氧化等保健功效越来越受到大众关注^[4],促胃肠道功能、减肥降脂、保肝护肝等传统药用价值也已逐渐得到现代药理学证实^[5-6],有较大的研究和应用前景。本研究通过建立大鼠IBS-C模型,探究青砖茶水提物对大鼠IBS-C治疗作用以及可能机制,为青砖茶药食两用型产品的应用开发提供科学依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

SPF级雌性SD大鼠,体质量180~220g,购自湖北省实验动物研究中心,许可证号SCXK(鄂)2020-0018。

1.2 主要试剂与仪器

多聚甲醛(上海麦克林生化科技有限公司);DAB显色试剂盒(2005289,江苏世泰实验器材有限公司);5-羟色胺(5-HT)酶联免疫吸附检测试剂盒(上海酶联,批号YJ059511);5-HT抗体、5-羟色胺3受体(5-HT₃R)抗体和5-羟色胺4受体(5-HT₄R)抗体均购自爱必信上海生物科技有限公司;ME204E型电子天平(梅特勒公司);UPR-II-

10T型超纯水机(成都优普超纯科技有限公司);TGL-20M型超速离心机(沪康公司);DZ-1BC型真空烘箱(泰斯特公司);N-1300型旋转蒸发仪[东京理化器械(株)独资工厂];FD-1A-50型冷冻干燥机(上海旻泉仪器公司);JJ-12J脱水机(武汉俊杰电子有限公司);JB-P5包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016病理切片机(上海徠卡仪器有限公司);ELX800型酶标检测仪(美国Bio-Tek公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 青砖茶水提物的制备

参考王丽丽^[7]的水提物制备方法,取9年青砖茶(湖北省赵李桥茶厂有限责任公司,1.7kg/块)切块、粉碎后,按照1:15茶水比熬煮30min,冷却后过滤离心,上清液旋转蒸发浓缩,冷冻干燥,密封保存备用。

1.3.2 IBS-C大鼠模型的建立、分组及药物干预

SD大鼠随机分为对照组(Control组)、模型组(Model组)和青砖茶水提物组(QDT组),每组6只。采用冰水混合物灌胃法建立IBS-C大鼠模型^[8],每日准时给予大鼠0~4℃冰水混合物2mL灌胃一次,连续灌胃14d。若见大鼠粪便质硬、形状缩小、含水量减少,大鼠性易激惹,可认为造模成功。造模成功后,QDT组给予青砖茶水提物(50mg/kg)灌胃,Control组及Model组给予等体积蒸馏水灌胃,1次/d,连续14d。

1.3.3 大鼠排便情况测定

收集每组大鼠灌胃24h后的粪便,记录粪便颗粒数。使用电子天平称量粪便湿重,于50℃烘箱中烘干至恒重后称量粪便干重,计算粪便含水量,粪便含水量=(粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重×100%。

1.3.4 炭末推进实验与样本采集

大鼠末次给药后禁食不禁水24h,灌胃活性炭混悬液2mL,30min后腹腔注射20%乌拉坦溶液麻醉,常规消毒后用手术剪刀沿腹正中线剪开腹腔,棉签推开腹腔脏器,于腹腔底部暴露腹主动脉,右手持穿刺针针尖斜面朝下入针角度约25°~30°向心端方向刺入,深度5mm左右,抽吸血液于

促凝管中静置,采集大鼠近端结肠组织(盲肠之下约2cm)置于4%多聚甲醛液中固定。分离肠系膜,剪取幽门至回盲部的肠管,置于盘中拉直,测量肠管长度为小肠总长度,测量幽门至炭末前沿的距离为炭末在小肠中的推进距离,计算炭末推进率,活性炭混悬液推进百分率(%)=[炭末在小肠中的推进距离(cm)/小肠总长度(cm)]×100%。大鼠血液经高速3000rpm下离心15min,取上清液,按照ELISA试剂盒说明书检测结肠组织5-HT水平。

1.3.5 大鼠结肠组织病理学检查

收集大鼠结肠,用生理盐水清洗,置于4%多聚甲醛液中固定24h,经梯度乙醇脱水、石蜡包埋、均匀连续切片等操作后,采用苏木精和伊红(HE)染色进行组织学分析,镜检观察结肠组织病理变化。

1.3.6 免疫组化分析

结肠组织石蜡切片脱蜡至水,抗原修复后,滴加3% BSA 室温孵育30min 封闭,甩掉封闭液滴加PBS及一抗,4℃孵育过夜,洗涤后滴加二抗,室温孵育,DAB显色完全后,苏木素复染细胞核,脱水封片,显微镜观察并照相。采用Image J进行半定量分析。

1.4 统计学方法

采用Prism 8.0.2软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠体质量的影响

各组大鼠体质量呈增长趋势。与Control组相比,造模后Model组、QDT组大鼠体质量增长幅度降低($P < 0.05$);与Model组相比,给药后QDT组大鼠体质量有增长,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

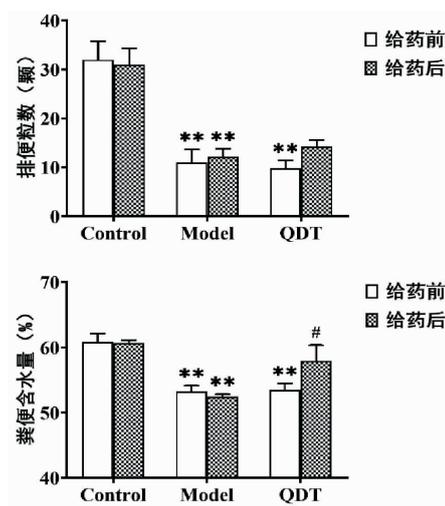
表1 各组大鼠体质量的比较($n=6, \bar{x} \pm s, g$)

组别	造模前	造模后	给药后
Control组	226.0±7.18	258.0±8.94	270.4±13.20
Model组	226.2±8.07	239.6±13.37*	235.4±12.24*
QDT组	227.8±13.70	239.4±13.79*	249.0±21.21

与Control组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠排便粒数、粪便含水量的影响

与Control组相比,给药前、后Model组大鼠排便粒数减少、粪便含水量降低($P < 0.01$);与Model组相比,给药后QDT组大鼠粪便含水量升高($P < 0.05$),粪便粒数增加但不显著,便秘症状缓解,见图1。

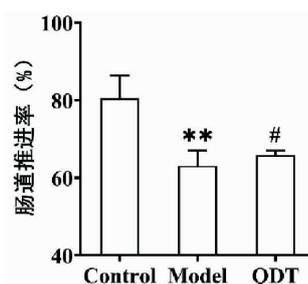


与Control组比较,* $P < 0.01$;与Model组比较,# $P < 0.05, n=6$ 。

图1 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠排便粒数和粪便含水量的影响

2.3 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠肠道推进率的影响

与Control组相比,Model组大鼠肠动力显著下降($P < 0.01$);与Model组相比,QDT组大鼠肠动力明显增加($P < 0.05$),见图2。

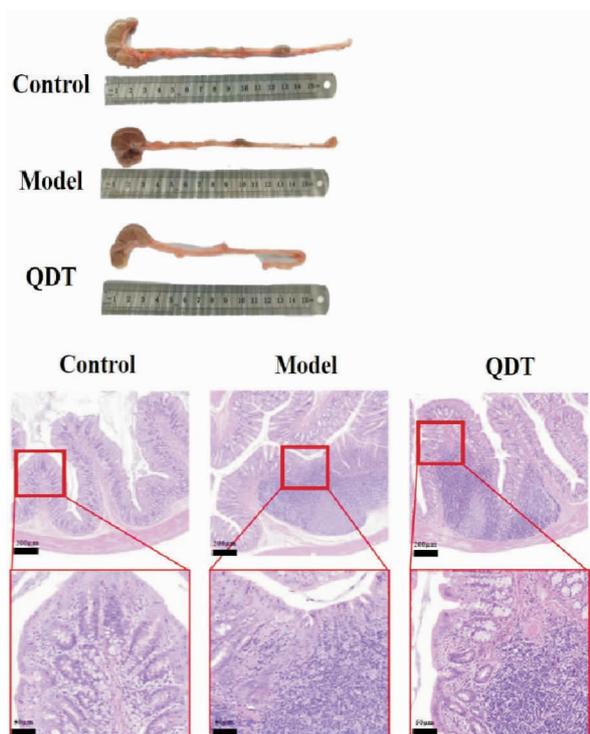


与Control组比较,* $P < 0.01$;与Model组比较,# $P < 0.05, n=6$ 。

图2 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠肠道推进率的影响

2.4 青砖茶水提取物对IBS-C大鼠结肠组织大体及病理的影响

各组大鼠结肠组织黏膜结构完整,无结构性损伤。与Control组相比,Model组大鼠结肠黏膜和固有层形态基本完整,肌层厚度适中,存在小范围炎性细胞浸润;与Model组相比,QDT组结肠组织炎性细胞浸润程度略有改善,见图3。

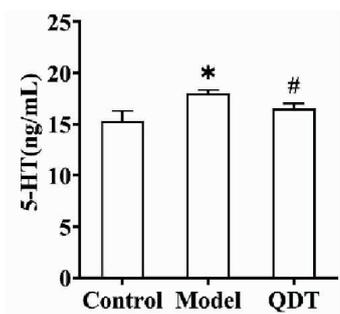


与 Control 组比较, ** $P < 0.01$; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$, $n = 6$ 。

图3 青砖茶水提取物对 IBS-C 大鼠结肠组织大体及病理的影响

2.5 青砖茶水提取物对 IBS-C 大鼠血清 5-HT 的影响

与 Control 组相比, Model 组 5-HT 水平显著升高($P < 0.05$); 与 Model 组相比, QDT 组 5-HT 水平有所降低($P < 0.05$), 见图 4。



与 Control 组比较, * $P < 0.05$; 与 Model 组比较, # $P < 0.05$, $n = 6$ 。

图4 青砖茶水提取物对 IBS-C 大鼠血清 5-HT 水平的影响

2.6 青砖茶水提取物对 IBS-C 大鼠结肠组织 5-HT₃R、5-HT₄R 表达情况影响

5-HT₃R、5-HT₄R 在结肠组织中广泛染色, 黄染部分即为阳性表达, 见图 5。与 Control 组相比, Model 组大鼠 5-HT₃R 水平降低($P < 0.05$), 5-HT₄R 水平无明显变化($P > 0.05$); 与 Model 组相比, QDT 组大鼠 5-HT₃R、5-HT₄R 水平变化差异无显著性($P > 0.05$), 见表 2。

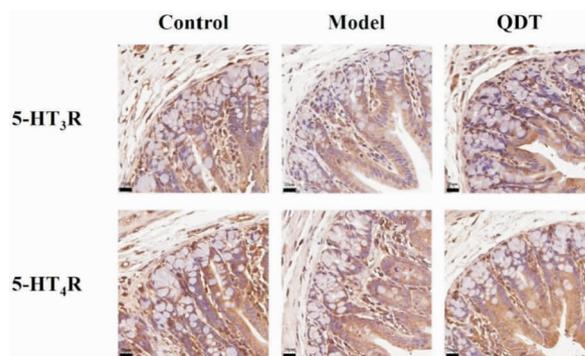


图5 大鼠结肠组织的 5-HT₃R、5-HT₄R 免疫组化染色(标尺:20 μ m)

表2 各组大鼠结肠组织 5-HT₃R、5-HT₄R 表达情况($n = 3, \bar{x} \pm s$)

组别	5-HT ₃ R	5-HT ₄ R
Control 组	0.2162 \pm 0.0045	0.1923 \pm 0.0333
Model 组	0.1556 \pm 0.0472 *	0.1901 \pm 0.0188
QDT 组	0.1860 \pm 0.0343	0.1999 \pm 0.0108

与 Control 组比较, * $P < 0.05$ 。

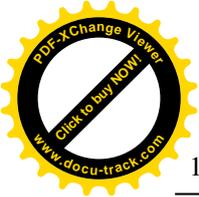
3 讨论

IBS-C 是以便秘、腹痛、排便不尽等为主要表现, 无器质性病变的肠道功能紊乱疾病。本研究采用冰水灌胃法建立 IBS-C 大鼠模型, 给予青砖茶水提取物治疗, 观察发现给药大鼠体质量增幅、粪便粒数提高, 粪便含水量显著增加, 小肠炭末推进率显著升高, 结肠炎性细胞浸润减少, 提示青砖茶水提取物可以缓解症状, 表现出对大鼠 IBS-C 的治疗作用。

研究表明, 胃肠道功能与胃肠道 5-HT 信号系统有密切联系^[9]。5-HT 是一种在肠嗜铬细胞中储存、在胃肠道合成的神经递质, 当胃肠道受到机械或化学刺激时, 5-HT 水平变化以调节胃肠道与中枢神经系统之间的感觉传递。5-HT 主要通过受体结合来发挥肠道调节效应, 5-HT 受体有 7 个类型, 主要位于胃肠道的分型为 5-HT₃ 受体和 5-HT₄ 受体。5-HT₃R 属于配体门控阳离子通道受体, 主要分布于肠黏膜下神经丛和肌间神经丛的神经元上, 临床上 5-HT₃R 也是 IBS-C 的治疗的靶点之一^[10]。本研究结果显示, IBS-C 模型组大鼠与对照组大鼠在结肠组织中的 5-HT 水平显著升高, 5-HT₃R 表达下调, 青砖茶水提取物给药可以改善以上情况。

综上所述, 青砖茶水提取物摄入后, 对大鼠 IBS-C 粪便粒数、粪便含水量、肠道传输功能以及结肠

(下转第 28 页)



引文格式:张瀚镭,张礼成,陈媛媛,等. pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸制备研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):14-18.

pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸制备研究*

张瀚镭¹,张礼成¹,陈媛媛¹,舒璟¹,闵清^{1,2},白育庭³,要辉^{1,2**}

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 鄂南特色中药湖北省工程研究中心;
3. 湖北科技学院医学部临床医学院)

摘要:目的 制备 pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸,并优化工艺处方。**方法** 以目标微丸收率及圆整度为综合评价指标,用正交实验优化丸芯制备工艺;以累积体外释放度为评价指标,采用 Box-Behnken 响应面法优化包衣工艺。**结果** 正交实验得到的优化工艺处方为:黄芩苷用量为 18%,微晶纤维素与乳糖之比为 5:1,滚圆时间为 5min;Box-Behnken 响应面法确定的最优包衣工艺处方为:丙烯酸树脂 III:抗性淀粉 RS3(2:1),增塑剂用量 17.1%,包衣增重 29.8%,老化时间 1.6h。最优工艺处方制备的样品在人工小肠液(pH6.8 磷酸盐缓冲液)累积体外释放率约为 2.9%,在人工结肠液(pH7.6 磷酸盐缓冲液)累积体外释放率约为 93.0%;在(含有胰蛋白酶)模拟肠液体累积释放度为 2.9%,在(4% 盲肠内容物法制备)模拟结肠液 32h 时累积释放度达 70.37%,证明此微丸具有 pH 依赖及酶触发性。**结论** 正交实验结合 Box-Behnken 响应面法可用于黄芩苷结肠靶向微丸的制备,且最优处方得到的微丸具有 pH 依赖及酶触发性。

关键词:黄芩苷;结肠靶向微丸;响应面法;pH 依赖-酶触发

中图分类号:R944.2

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-014-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024052816



Preparation of pH-Dependent and Enzyme-Triggered Baicalin Colon-Targeting Micropellets

ZHANG Han-lei, ZHANG Li-cheng, YAO Hui, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To prepare pH-dependent and enzyme-triggered baicalin colon-targeted micropellets and optimize the process prescription. **Methods** The target pellet yield and roundness were taken as comprehensive evaluation indicators, and the pellet preparation process was optimized by the orthogonal experiment. The cumulative in vitro release was taken as the evaluation indicator, and the Box-Behnken response surface methodology was used to optimize the coating process. **Results** The optimized process formula obtained by the orthogonal experiment was as follows: the dosage of baicalin was 18%, the ratio of microcrystalline cellulose to lactose was 5:1, and the spheronization time was 5 minutes. The optimal coating process formula determined by Box-Behnken response surface methodology was: acrylic resin III: resistant starch RS3 (2:1), plasticizer dosage 17.1%, coating weight gain of 29.8%, and aging time of 1.6 hours. The samples prepared by the optimal process formula had a cumulative in vitro release rate of about 2.9% in artificial intestinal fluid (pH 6.8 phosphate buffer) and a cumulative in vitro release rate of about 93.0% in artificial colonic fluid (pH 7.6 phosphate buffer); the cumulative release in simulated intestinal fluid (containing trypsin) was 2.9%, and the cumulative release in simulated colonic fluid (prepared by 4% cecal content method) at 32h was 70.37%, proving that the microcapsules were pH-dependent and enzyme-triggered. **Conclusion** The orthogonal experiment combined with Box-Behnken response surface method can be used to prepare baicalin colon-targeted micropellets, and the optimal micropellets are pH-dependent and enzyme-triggered.

KEY WORDS: Baicalin; Colon targeting micropellets; Response surface method; pH response-enzyme trigger

* 基金项目:湖北省教育厅科研项目(B2023166);湖北科技学院博士启动项目(BK202206)

** 通信作者, E-mail: hkyh003@163.com



黄芩苷为中药黄芩 (*scutellaria baicalensis georgii*) 的根中提取分离得到的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。近年来,黄芩苷在炎症性肠病治疗中的应用受到了广泛关注^[1-2]。然而,其在肠道中的吸收率较少,局部药物浓度低等问题限制了其临床应用,因此,需要寻找一种合适的制剂形式来提高其药效。靶向药物递送系统是当前药物制剂研究的热点之一^[3],pH 依赖-酶触发型结肠靶向释药系统可根据人体胃肠道不同部位 pH 值差异和结肠段微生物菌群分泌酶的差异,使所装载的药物在上消化道不释放而仅在结肠部位释放^[4-8]。此双重调控结肠靶向释药系统能够避免单一调控机制失效所导致的药物迟释现象,更有效地将药物递送到结肠部位^[9]。

本研究首次制备负载黄芩苷的 pH 依赖-酶触发型结肠靶向微丸,且应用正交实验及 Box-Behnken 响应面法设计来优化靶向微丸的制备工艺及处方,以提高产品的质量和性能。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

羟丙基甲基纤维素(批号:R29O11T12)、丙烯酸树脂 III(批号:D19HS204061)、抗性淀粉 RS3(批号:O14HS198023)、胃蛋白酶(批号:A20GS158373)、胰蛋白酶(批号:A13GS145150)均购于上海源叶生物科技有限公司;乳糖(批号:2023717)购于江苏道宁药业有限公司;柠檬酸三乙酯(批号:B2303946)购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司;黄芩苷(批号:21967-41-9)购于南京春秋生物工程有限公司。

LC-2050 高效液相色谱仪(日本 SHIMADZU 公司);ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);ZW 小型制丸机(常州市馨丰干燥设备有限公司);TBY-300 型包衣抛光机(温州市腾涂科技有限公司);GZX-9140MBE 电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);PGH-4-AS 品冠系列超纯水机(武汉品冠仪器设备有限公司);JJ324BC 电子分析天平(常熟市双杰测试仪器厂);PHS-3C pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸的制备

以挤出-滚圆法制备含药丸芯,将所得丸芯放

至 60℃ 烘箱中干燥 4h。取丙烯酸树脂 III 加入适量 95% 乙醇,溶胀 24h 后,加入抗性淀粉和适量柠檬酸三乙酯作为增塑剂,以滑石粉作为抗粘剂,过 60 目筛后备用。将适量丸芯微丸置倾角为 45° 包衣锅内,调整转速为 50 ~ 60r/min,鼓入热风预热微丸,包衣完成后 60℃ 老化。

1.2.2 目标微丸收率及圆整度测定

采用《中国药典》2020 版“粒度和粒度分布测定法”第二法中的单筛分法,将最终所得微丸置一系列药筛中。按水平方向旋转振荡至少 3min,并不时在垂直方向轻叩筛,称定重量,计算所占百分比。

采用测定微丸的平面临界稳定性(one-plane-critical-stability, CPCS)衡量圆整度:将 1g 微丸置于一平板上,将平板一侧抬起,测定微丸开始滚动前倾斜平面与水平面所形成的角 Φ , Φ 越小,表明圆整度越好。

1.2.3 丸芯处方正交实验优化

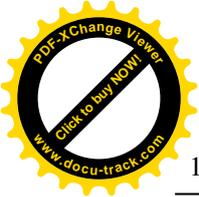
根据单因素考察结果,以水为润湿剂,2% HPMC 为粘合剂用量,挤出速度为 30Hz,滚圆速度 30Hz,选择对微丸成型起到重要作用的因素 A(黄芩苷用量)、B(微晶纤维素与乳糖比例)、C(滚圆时间),以 18 ~ 24 目微丸收率(f)和圆整度(以平面临界角 Φ 表示)加权综合评分($f - 2\Phi$),选用 $L_9(3^4)$ 正交设计,按照表 1 对丸芯处方进行优化。

表 1 正交实验因素与水平

水平	A	B	C	D
	黄芩苷用量/%	微晶纤维素:乳糖	滚圆时间/min	空白
1	18	5:1	1	—
2	23	5:2	3	—
3	28	4:1	5	—

1.2.4 释放度测定

实验方法按照《中国药典》2020 版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法:浆法,评价肠溶微丸的释药行为。精密称取 0.5g 包衣微丸,直接置于转篮中,平行 3 份。转速 50r/min,水温 37℃。溶出介质分别为人工胃液(pH 1.2 盐酸溶液)600mL、人工小肠液(pH 6.8 磷酸盐缓冲液)600mL、人工结肠液(pH 7.6 磷酸盐缓冲液)600mL,上述 3 种溶出介质均不含酶。设定温度为(37 ± 0.5)℃,转速为 50r/min,检测过程如下:依次将包衣微丸置于人工胃液中 2h,升起转篮,再置于人工小肠液中 2h,最后置于人工结肠液中



4h,于实验开始后的1、2、3、4、5、6、8h各取样2mL,同时补加相同体积及温度的新溶出介质,按所建立色谱条件进样,计算累积释放率。

定量方法采用HPLC法,色谱条件如下:色谱柱为Shimadzu C₁₈(100mm×2.1mm,1.8μm);柱温30℃;体积流量1mL/min;进样量10μL;检测波长280nm;流动相A(甲醇)与流动相B(2%磷酸溶液)为55:45;检测时间14min。

1.2.5 响应面分析法优化包衣工艺处方

采用Box-Behnken响应面设计,以增塑剂用量%(A)、包衣增重%(B)、老化时间h(C)为3个因素,每个因素设3个水平,用代码值±1、0来表示。以在pH 6.8介质中2h的累积释放度(Y₁)及继续在pH 7.6介质中4h的累积释放度(Y₂)为指标进行工艺处方优化,见表2。

表2 Box-Behnken设计的考察因素和水平

因素	水平		
	-1	0	1
A/%	10	15	20
B/%	20	25	30
C/min	1	1.5	2

1.2.6 酶耐受体外释放度测定

按上述“1.2.4”项下浆法依次进行含有胃蛋白酶的模拟胃液(2h)和含有胰酶的模拟肠液(6h)的酶耐受体外释药性能考察,分别于实验开始后的1、2、2.5、3、4、5、6、7、8h取样2mL,按照释放度中建立的定量方法进行检测,计算黄芩苷累积释放率。

1.2.7 模拟结肠液的制备及体外实验方法

SD大鼠禁食不禁水12h,采用减重法称重,将盲肠内容物收集于离心管内,加入pH 6.8磷酸盐缓冲液,配置成含4%盲肠内容物的溶液,超声10min,3000r/min离心10min后取上清液,即得结肠模拟溶液。

取约含25mg黄芩苷原药的结肠靶向微丸,放入盛有100mL 4%盲肠内容物溶液的具塞三角锥形瓶,置于恒温振荡器中,振荡速度为100转,振荡温度为(37.0±0.5)℃。于实验开始后第2、4、6、8、10、14、18、24、32h精密吸取样品100μL,并补足同温介质100μL,加入900μL甲醇至样品溶液,涡流混匀1min,10000r/min离心10min,精密吸取上清液20μL进样,按“1.2.4”项下HPLC条件进样,计算累积释放率。

2 结果

2.1 正交实验结果

由表3可得,A列和B列中K₁值最大,C列中K₃值最大。R_A>R_C>R_B,所以对丸芯制备的影响为因素A>因素C>因素B。由表4方差分析结果显示,因素A有极显著性差异,因素B和C有显著性差异。从而确定最佳工艺处方为A₁B₁C₃,即黄芩苷用量为18%,微晶纤维素与乳糖之比为5:1,滚圆时间为5min。

表3 正交实验结果

序号	A	B	C	D	目标微丸收率/%	圆整度/(°)	综合加权评分
1	1	1	1	1	74.76	11.70	51.36
2	1	2	2	2	70.23	12.30	45.63
3	1	3	3	3	76.19	7.20	61.79
4	2	1	2	3	70.95	11.10	48.75
5	2	2	3	1	68.93	8.50	51.93
6	2	3	1	2	62.16	12.10	37.96
7	3	1	3	2	67.26	14.30	38.66
8	3	2	1	3	51.64	24.20	3.24
9	3	3	2	1	60.81	22.80	15.21
均值K ₁	52.93	46.256	30.85	39.50	—	—	—
均值K ₂	46.21	33.61	36.53	40.75	—	—	—
均值K ₃	19.31	38.32	50.80	37.93	—	—	—
极差R	33.89	12.66	19.94	2.82	—	—	—

表4 正交实验方差分析

因素	Ⅲ类平方和	自由度	均方	F	P
A	1932.17	2	966.09	160.89	<0.01
B	245.46	2	122.73	20.44	<0.05
C	633.27	2	316.64	52.73	<0.05
误差	12.01	2	6.01	—	—

2.2 Box-Behnken响应面结果及分析

采用Design-Expert 8.0软件对表5进行数据分析,对拟合后的模型进行方差分析,剔除对响应值影响不显著(P>0.05)的项,三次多项式模型拟合方程如下:

$$Y_1 = 0.5498 + 0.0955A + 0.0443B + 0.0012C - 0.0052AB - 0.0245AC + 0.0042BC - 0.0580A^2 - 0.0186B^2 - 0.0820C^2$$

$$Y_2 = 95.69 + 4.04A + 1.86B - 0.0164C - 1.58AB - 0.3568AC + 0.1335BC - 3.62A^2 - 1.58B^2 - 2.89C^2$$

表6中方差分析结果表明,模型拟合的效果显著($P < 0.05$);在 Y_1 的方差分析结果,一次项中,因素A和B,二次项中 A^2 和 C^2 及交互项中AB均影响显著;在 Y_2 的方差分析结果,一次项中,因素A和B,二次项及交互项中AB均显著,其他单因素、交互项和二次项则均不显著。因素C在2个模型中的 P 均 > 0.05 ,而因素A、B的 P 均 < 0.05 ,表明因素A、B对释放度具有显著影响。

表5 Box-Behnken 设计的试验安排及结果

编号	A	B	C	Y_1	Y_2
1	15	25	1.5	3.45	95.49
2	10	25	2	8.92	84.98
3	15	30	1	4.32	92.50
4	20	20	1.5	3.77	93.88
5	15	25	1.5	3.08	95.86
6	10	25	1	12.63	84.90
7	10	30	1.5	5.13	90.25
8	15	30	2	4.16	93.33
9	15	20	2	5.98	89.66
10	20	25	2	4.18	92.74
11	20	30	1.5	2.69	94.77
12	20	25	1	3.51	94.08
13	15	20	1	5.75	89.37
14	10	20	1.5	9.37	83.04
15	15	25	1.5	3.54	95.04
16	15	25	1.5	3.50	95.86
17	15	25	1.5	3.03	96.19

表6 Box-Behnken 试验 Y_1 和 Y_2 方差分析结果

因素	Y_1		Y_2	
	F	P	F	P
模型	42.61	< 0.0001	109.22	< 0.0001
A-A	201.45	< 0.0001	457.67	< 0.0001
B-B	43.35	0.0003	97.31	< 0.0001
C-C	0.03	0.8661	0.08	0.9333
AB	0.30	0.6023	35.19	0.0006
AC	6.63	0.0367	1.79	0.2231
BC	0.19	0.6705	0.25	0.6323
A^2	39.14	0.0004	193.81	< 0.0001
B^2	4.01	0.0853	36.97	0.0005
C^2	78.11	< 0.0001	123.61	< 0.0001

2.3 优化包衣工艺验证

根据 Design Expert 8.0 实验设计软件综合评价后及 Y_1 达到最佳(小于10%)且 Y_2 达到最佳(大于85%)的要求,并结合回归模型的数学分

析,得到的最优处方为:A为17.1%、B为29.8%、C为1.6h,此时 Y_1 为2.8%、 Y_2 为96.4%。

以优化的最优工艺平行制备3批黄芩苷结肠靶向微丸,测定制剂的释放度,结果见表7,试验结果与模型预测值基本一致,偏差均小于5%。表明此工艺稳定可行,重现性良好。

表7 验证试验结果表($n=3$)

指标	Y_1	Y_2
预测值	2.80	96.40
实测值	2.90 ± 0.02	93.0 ± 0.70
偏差	4.24	-3.50

2.4 酶耐受体外释放度测定结果

根据表8和图1可知该优化处方制备的黄芩苷结肠靶向微丸在模拟胃液(2h)中不释放,在模拟肠液(6h)累积体外释放度为2.9%,小于5%,表明其能够抵抗上消化道的酸性及酶解环境,特别是能够抵抗胃蛋白酶和胰蛋白酶的降解,使药物抵达结肠部位释放。

表8 酶耐受累积体外释放度结果

丙烯酸树脂Ⅲ:抗增塑剂	滑石	包衣增	老化时	累积体外释放度/%		
性淀粉RS3	用量/%	粉/%	重/%	间/h	模拟胃液(2h)	模拟肠液(6h)
2:1	17.1	10	29.8	1.6	0	2.9

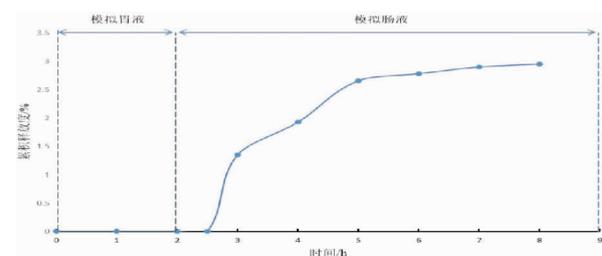


图1 酶耐受累积体外释放曲线

2.5 模拟结肠体外实验结果

实验结果表明在模拟结肠液32h时累积释放度达70.37%,模拟结肠累积体外释放度结果见表9和图2。

表9 模拟结肠累积体外释放度结果($n=3$)

时间/h	Mean \pm SD/%	时间/h	Mean \pm SD/%	时间/h	Mean \pm SD/%
2	4.87 ± 0.35	8	14.47 ± 0.07	18	44.26 ± 0.67
4	7.80 ± 0.48	10	23.20 ± 1.34	24	55.07 ± 1.15
6	10.48 ± 0.10	14	31.43 ± 1.72	32	70.37 ± 1.19

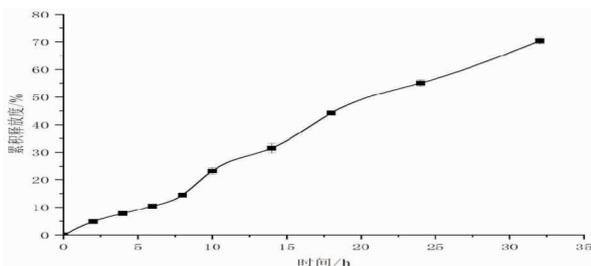


图2 模拟结肠累积体外释放度曲线(n=3)

3 讨论

本研究结合正交设计和响应面法优化黄芩苷结肠靶向微丸的丸芯及包衣处方工艺,确保了所制备的靶向微丸具有预期的质量特性。实验结果表明最优处方工艺制备的微丸释药系统在体外药物释放行为表现出了pH及酶双重调控性质。

本研究采用挤出-滚圆法和包衣锅法,工艺稳定和重现性好。丙烯酸树脂Ⅲ在pH>7.0环境中溶解,具有物理化学性质稳定、成膜性好、安全等优点^[10];抗性淀粉RS3对pH变化不敏感,能被结肠微生物溶解,且可生物降解酶只存在于结肠^[11]。因此,本研究将丙烯酸树脂Ⅲ和抗性淀粉RS3结合使用,起到双重调控靶向释放作用。

响应面分析法根据指标评价结果,进行数学模型预测,筛选出影响工艺参数最优值^[12]。本研究响应面实验中,我们选择不含酶的人工胃液(pH1.2盐酸溶液)、人工小肠液(pH6.8磷酸盐缓冲液)和人工结肠液(pH7.6磷酸盐缓冲液)做为溶出介质。根据前期实验结果,所制备微丸在人工胃液中不释放。因此,以在人工小肠液和人工结肠液中体外溶出结果做为评价指标。结果表明在人工胃液和人工小肠液累积释放度不足10%,而在人工结肠液种累积释放度达90%以上,所制备微丸具备pH依赖特性。

最大程度减少药物在胃和小肠释放是pH依赖酶触发型多单元结肠靶向释药系统要求之一,酶耐受实验评价了微丸在结肠模拟溶液中的释放度。此外,还需进行酶触发型释药系统体外模拟结肠生物条件下用酶降解释放药物,从而达到结肠靶向释药的性能。常用于模拟结肠生物体外评价方法有商品酶溶液模拟法、大鼠盲肠内容物模拟法和人排泄物模拟法。由于大鼠的肠道内容物菌群与人类相似,本研究选择大鼠盲肠内容物溶液作为释放介质^[13-14],采用4%盲肠内容物法模拟结肠液,在模拟结肠液中加入pH6.8磷酸盐

缓冲液保持适宜的pH环境,维持盲肠内容物的酸碱平衡。所制备微丸在模拟结肠液32h时累积释放度达70.37%。由于丙烯酸树脂Ⅲ在pH>7.0环境中溶解,这表明微丸释放可能与酶分解抗性淀粉RS3有关。

本研究也有不足之处,研究主要集中在体外实验,对体内环境的验证不足。因此,后续将开展动物实验以验证靶向微丸的药效及动物体内药动学参数。本实验为提高黄芩苷生物利用度提供了一个方案和思路,为黄芩苷制剂的开发及临床应用提供了科学依据。

参考文献:

- [1] BAO M, MA Y, LIANG M, et al. Research progress on pharmacological effects and new dosage forms of baicalin [J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(6): 2773
- [2] WANG X, XIE L, LONG J, et al. Therapeutic effect of baicalin on inflammatory bowel disease: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114749
- [3] ASHIQUE S, SANDHU N K, CHAWLA V, et al. Targeted drug delivery: trends and perspectives [J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(10): 1435
- [4] VARUM F, FREIRE A C, BRAVO R, et al. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology [J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119372
- [5] VARUM F, FREIRE A C, FADDA H M, et al. A dual pH and microbiota-triggered coating (Phloral™) for fail-safe colonic drug release [J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119379
- [6] VAN D E N MOOTER G. Colon drug delivery [J]. *Eepert Opin Drug Deliv*, 2006, 3(1): 111
- [7] AMIDON S, BROWN J E, DAVE V S. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(4): 731
- [8] TRAN P H L, TRAN T T D. Current film coating designs for colon-targeted oral delivery [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(10): 1957
- [9] FREIRE C, PODCZECK F, VEIGA F, et al. Influence of the coating formulation on enzymatic digestibility and drug release from 5-aminosalicylic acid pellets coated with mixtures of high-amylose starch and surelease intended for colon-specific drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(2): 161
- [10] 刘珊鸣, 邹靖培, 钱晶晶, 等. 丙烯酸树脂在药物制剂中的研究进展 [J]. *西北民族大学学报(自然科学版)*, 2023, 44(2): 73
- [11] 王扶香, 莫剑慧, 胡新中, 等. 肠道菌群对抗性淀粉的降解机制 [J]. *中国食品学报*, 2024, 24(1): 364
- [12] 张丹丹, 李利华, 杨玉莹, 等. Box-Behnken 响应面法结合多指标综合评价法对青钱柳提取工艺的优化研究 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2023, 37(6): 481
- [13] BAKSHI H A, QUINN G A, ALJABALI A A A, et al. Exploiting the metabolism of the gut microbiome as a vehicle for targeted drug delivery to the colon [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(12): 1211
- [14] MOUTAHARRIK S, PALUGAN L, CEREJA M, et al. Colon drug delivery systems based on swellable and microbially degradable high-methoxyl pectin: coating process and in vitro performance [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4): 508

(收稿日期:2024-05-28)



引文格式:张峥嵘,陈邦航,乐壮,等.去唾液酸糖蛋白受体的原核表达、纯化及活性分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):19-24.

去唾液酸糖蛋白受体的原核表达、纯化及活性分析*

张峥嵘¹,陈邦航²,乐壮²,教欣²,张明珠²,张振旺^{3**},苏延停^{2**}

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院医学部基础医学院;
3. 湖北科技学院医学部医药研究院)

摘要:目的 表达与纯化去唾液酸糖蛋白(ASGPR),为后续作为糖识别工具研究糖基化修饰的功能奠定基础。方法 选择 *Nde* I 和 *Xho* I 作为限制性内切酶切割位点,使用 SnapGene 设计的上下游引物,以 cDNA 为模板,通过 PCR 扩增 ASGPR 基因。将扩增产物与经酶切的质粒 pET-30a(+)使用一步克隆试剂盒进行重组。将重组产物转化到感受态大肠杆菌 DH5 α 中,随后,将转化后的细菌溶液涂布在含有卡那霉素的 LB 平板(LBK 板)上,以筛选出抗性菌落。之后,提取质粒并将重组质粒转化到表达菌 BL21(DE3),筛选出抗性菌落,并进行测序验证。随后,进行 ASGPR 的小量诱导和蛋白的大量表达,接着进行蛋白包涵体复性过程。最后,收集不同的肿瘤细胞裂解液作为样品,利用纯化后的 ASGPR 蛋白作为糖识别工具,通过免疫印迹实验验证 ASGPR 的糖结合活性。结果 重组质粒 pET-30a(+)-ASGPR 构建成功,通过免疫印迹实验证明 ASGPR 具有对 GalNAc 末端糖基化修饰的结合活性。结论 基于 O-GalNAc 修饰(Tn 抗原)的变化与多种疾病密切相关,所以高纯度且具有结合 Tn 抗原的 ASGPR 在未来对研究这种修饰功能具有巨大的推动作用。

关键词:去唾液酸糖蛋白受体;糖基化修饰;糖识别工具;Tn 抗原

中图分类号:Q558.4

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-019-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024062107



Expression, Purification, and Functional Analysis of the Asialoglycoprotein Receptor in Prokaryotic Cells

ZHANG Zheng-rong, ZHANG Zhen-wang, SU Yan-ting, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To express and purify the asialoglycoprotein receptor (ASGPR) for subsequent use in investigating the role of glycosylation modifications. **Methods** *Nde* I and *Xho* I were chose as restriction enzyme cleavage sites. Primers were designed by SnapGene and cDNA were used as the template, the ASGPR gene was amplified via PCR. The PCR product and the enzyme-digested plasmid pET-30a(+) were recombined by using a one-step cloning kit. The recombinant product was transformed into competent *E. coli* DH5 α , then the transformed bacterial solution was plated onto LB agar plates containing kanamycin (LBK plates) to select for resistant colonies. Next, the recombinant plasmid was extracted and transformed into the expression strain BL21(DE3). The resistant colonies were selected and verified by sequencing. Subsequently, small-scale expression and large-scale protein expression of ASGPR were induced, followed by the inclusion body refolding. Finally, different tumor cell lysates were collected as samples and the purified ASGPR protein was used as a carbohydrate recognition tool to verify the carbohydrate-binding activity of ASGPR through immunoblotting experiments. **Results** The recombinant plasmid pET-30a(+)-ASGPR was successfully constructed, and immunoblotting experiments demonstrated that ASGPR had the binding activity to GalNAc-terminal glycosylation modifications. **Conclusion** The variations based on O-GalNAc modification (Tn antigen) are closely associated with various diseases. Therefore, ASGPR with high purity and specific binding to Tn antigen will play a significant role in advancing the study of this modification's functions in the future.

KEY WORDS: Asialoglycoprotein receptor; Glycosylation; Glycan recognition tool; Tn antigen

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(32000906);湖北省自然科学基金面上项目(2024AFB1024)

** 通信作者, E-mail: zhenwangzhang@126.com; 2014202040134@whu.edu.cn

养 1h。培养后以 4000rpm 离心 3min,舍弃 900 μ L 上清液,留 100 μ L 上清液重悬细菌沉淀,涂布于含有氨苄青霉素抗性的 LA 平板上,过夜培养后挑取单菌落。经过 37 $^{\circ}$ C,220rpm 培养 8h 后,对菌液进行 PCR 初步验证,待后续测序确认结果无误后,选择测序结果正确的菌株进行扩增培养,培养完成后,提取质粒。最后,将提取的质粒转化至表达菌 BL21(DE3),并进行测序验证。

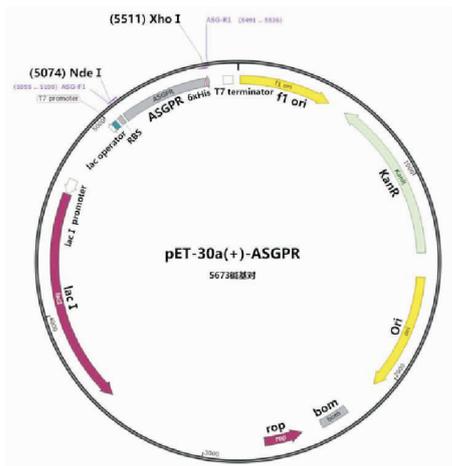


图 1 重组质粒 pET-30a(+)-ASGPR 的质粒图谱

1.2.3 ASGPR 的少量诱导

将含有 ASGPR 阳性细菌溶液加入到 5mL LB 培养基中,在 37 $^{\circ}$ C 下扩展培养。然后,将细菌溶液以 1:100 的体积比转移到 10mL LB 培养基中,并继续在 37 $^{\circ}$ C 下培养 2.5h,直到光学密度(OD 值)达至对数生长期,即 0.6~1.0 时,添加 IPTG 直至终浓度为 1mmol/L,将温度降低至 16 $^{\circ}$ C,在 160rpm 下诱导培养 12h。收集少量诱导前后菌液,并加入 loading buffer 制成全裂解样品。剩余的菌液以 12 000rpm 离心 5min,去除上清液,然后用 1mL PBS 缓冲液重新悬浮细胞沉淀。将混悬液在 4 $^{\circ}$ C 条件下进行超声破碎(机器为新芝-JY98-II IDN 超声波细胞粉碎机),条件为:电压 220V,功率为 200W,每间隔 10s 破碎 1 次,每次破碎 10s,共 90 次,30min;破碎结束后,在高速冷冻离心机(Centrifuge 5425R-微量离心机)中以 4 $^{\circ}$ C,12 000rpm,即 14 811 \times g 离心 20min,收集上清液和沉淀。最后,对所有样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分析。

1.2.4 ASGPR 的大量表达

取 10 μ L 含有 ASGPR 的细菌溶液加入到 1mL 的 LB 培养基中,在 37 $^{\circ}$ C 条件下过夜扩大培养。随后,将细菌溶液以 1:100 的体积比转移到 10mL

的 LB 培养基中,并继续培养 10h。之后,将溶液转移到 1L 的 LB 培养基中,继续扩大培养约 3h,直到光学密度(OD 值)达到对数生长阶段,通常为 0.6~1.0。随后,在 16 $^{\circ}$ C、150rpm 的条件下加入终浓度为 1mmol/L 的 IPTG,进行 12h 的诱导。将 1L 的培养液以 4000rpm 离心 20min,去除上清后,用 PBS 重新悬浮菌沉淀,随后进行超声破碎(方法同上)。破碎结束后,在高速离心机中以 4 $^{\circ}$ C,12 000rpm,即 14 811 \times g 离心 10min,收集沉淀,即包涵体。

1.2.5 ASGPR 包涵体的溶解及复性

将收集好的 ASGPR 蛋白包涵体加入非变性缓冲液 25mL (20mmol/L Tris-HCl, pH = 8, 0.5mol/L NaCl, 8mol/L 尿素, 25mmol/L CaCl₂, 0.08% 2-巯基乙醇), 4 $^{\circ}$ C 30r/min 旋转过夜;待 ASGPR 蛋白包涵体溶解完毕后,4 $^{\circ}$ C,12 000r/min 离心,去除沉淀,留上清液;随后取 30cm 长度透析袋,100 $^{\circ}$ C 微波炉煮沸 10min 以活化透析袋;之后,将离心后得到的上清液转入经冰浴冷却后的透析袋中,密封,放入装有透析液(20mmol/L Tris-HCl, 0.5mol/L NaCl, 25mmol/L CaCl₂, pH = 8.5, 6/4/2/0mol/mL 尿素)的烧杯中进行复性,同时烧杯内加入磁性转子,利用磁力搅拌器辅助透析,每个浓度的透析液透析 12h,共透析 4 次,计 48h;透析完毕后,4 $^{\circ}$ C,12 000r/min 离心 5min 弃沉淀,取上清制样经 SDS-PAGE 观察整个泳道的蛋白纯度并再次确定蛋白大小。

1.2.6 ASGPR 蛋白亲和层析

进行蛋白的亲和层析,先用柱平衡缓冲液(20mmol/L Tris-HCl, pH = 7.5, 150mmol/L NaCl, 5mmol/L CaCl₂)平衡镍柱,随后,将离心好的上清样品调整 pH 后,过镍柱上样,后续用非变性洗涤液(柱平衡缓冲液 + 5mmol/L 咪唑)清洗镍柱非特异性结合的蛋白,最后用非变性洗脱液(柱平衡缓冲液 + 100mmol/L 咪唑),洗脱蛋白,随后用 3K 超滤管超滤蛋白,再用柱平衡缓冲液进行多次超滤,将咪唑浓度降到最低。最后,用离心管收集,为最终纯化后的蛋白。

1.2.7 ASGPR 纯化蛋白的 SDS-PAGE 电泳分析

样品按照 5:1 比例加入 5 \times 变性还原型 loading buffer 置于 100 $^{\circ}$ C 金属浴中加热 10min,使蛋白充分变性。使用 10% 蛋白胶进行 SDS-PAGE 电泳,120V,90min。将凝胶置于室温下,放置在摇床上,使用考马斯亮蓝快速染色溶液染色,转速 60r/min,染色时间为 60~120min。将凝胶置于纯

水中,在室温下使用摇床以 60rpm 的速度轻轻摇动,直至胶上的目的条带变得清晰可见。随后,使用凝胶成像仪(赛默飞世尔科技公司, iBright CL1500)拍摄并保存图像。

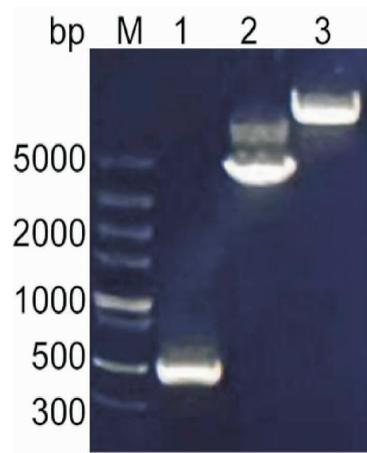
1.2.8 ASGPR 对细胞中 Gal 和 GalNAc 修饰的鉴定
收集 A172、U87、U251、T98G 和 Ln18 细胞样品,并制备样品。随后进行 SDS-PAGE 分析,将样品转移到 PVDF 膜上。使用 5% 脱脂牛奶在室温下进行封闭处理,持续 1h。随后,将样品分成两组处理:一组在 4℃ 使用 8μg/mL 的 ASGPR 蛋白溶液进行孵育过夜,另一组使用含有 50mmol/L *N*-乙酰半乳糖胺和 ASGPR 蛋白的混合溶液室温孵育 1h,进行糖封闭处理,随后,将孵育液体更换为 8μg/mL 的 ASGPR 蛋白溶液在 4℃ 孵育过夜。第 2 天早上,先洗涤两组 PVDF 膜,随后将含有 HRP 标记的鼠源 His-tag 抗体(1:8000)在常温下孵育 1h。待显影液反应后,在显影室中进行显影。

2 结果

2.1 ASGPR 基因扩增、pET-30a(+) 质粒双酶切及重组质粒的测序

通过合成的 ASGPR 基因前后引物,以 cDNA 作为模板,进行 PCR 基因扩增,成功得到了 ASGPR 基因产物。1g/dL 琼脂糖凝胶电泳结果显示约 500bp 有一清晰条带,与目的基因的预期大小

(432bp)一致,具体结果请参见图 2。将经双酶切的 pET-30a(+) 质粒与未切割的质粒进行 1g/dL 琼脂糖凝胶电泳对照,结果同样显示在图 2 中。酶切前后质粒条带大小差异明显,表明 pET-30a(+) 质粒被双酶切。构建后的重组质粒经过测序验证,序列未发现任何突变。pET-30a(+)-ASGPR 的测序信号峰如图 3 所示,序列比对显示插入 pET-30a(+) 中的序列与 ASGPR cDNA 序列相同。蓝色下划线序列为 pET-30a(+) *Nde* I 位点,红色下划线序列为 ASGPR 的起始密码子。



M. DL5000;1. ASGPR PCR 扩增产物;2. 双酶切前的质粒;3. 双酶切后的质粒。

图 2 ASGPR PCR 基因扩增和 pET-30a(+) 质粒的双酶切

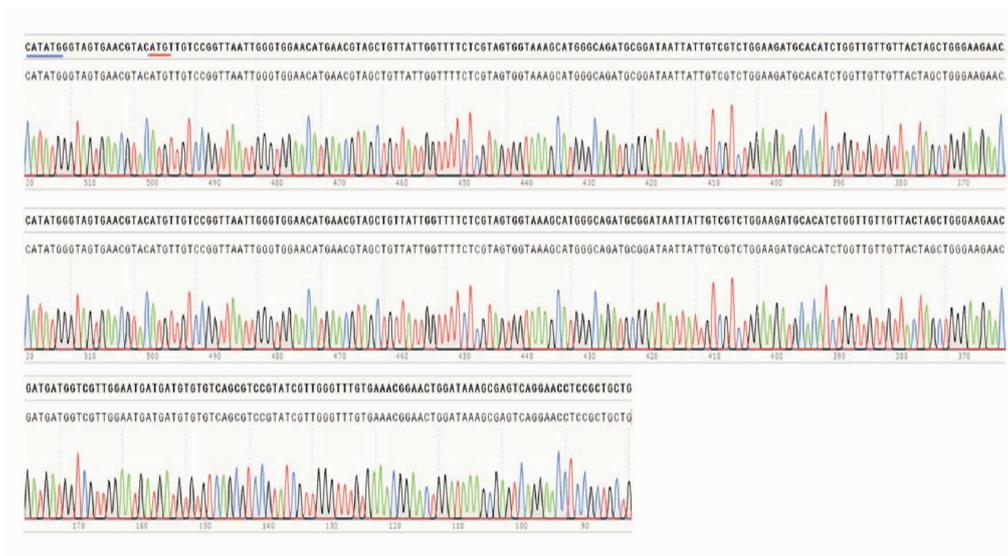
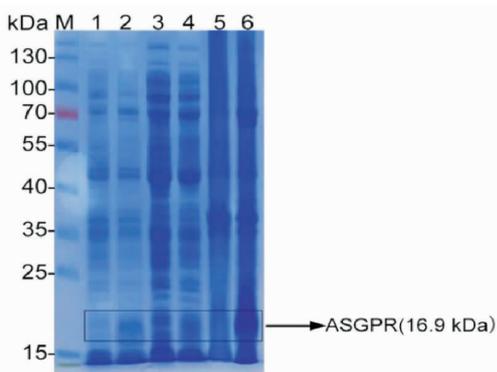


图 3 pET-30a(+)-ASGPR 重组质粒测序图(部分)

2.2 ASGPR 的小量诱导

小量诱导的样品经过 SDS-PAGE 以及考马斯亮蓝染色结果如图 4 所示,全裂解液的结果显示,

诱导后表达菌成功表达 ASGPR 蛋白。进一步通过超声破碎后,结果显示 ASGPR 蛋白大量表达在包涵体中,而在上清中未见明显表达。

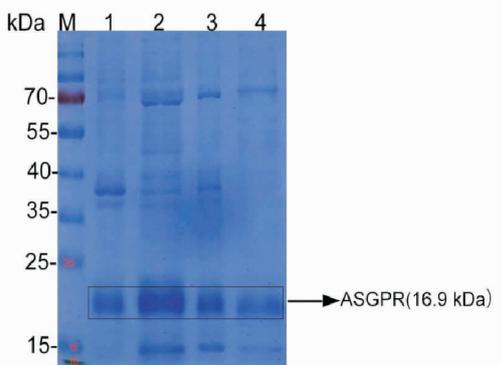


M. 彩虹预染蛋白质 marker;1. 诱导前的全裂解液;2. 诱导后的全裂解液;3. 诱导前的上清液;4. 诱导后的上清液;5. 诱导前的蛋白包涵体;6. 诱导后的蛋白包涵体。

图4 ASGPR 的小量诱导

2.3 ASGPR 蛋白包涵体的复性

包涵体经过 8mol/L 尿素溶解、后续进行复性,SDS-PAGE 结果如图 5 所示。8mol/L 尿素溶解的样品含有大量 ASGPR 蛋白(2 号样品),经过梯度稀释尿素进行复性后的样品虽然出现沉淀损失了部分蛋白(3 号样品),但是上清液中依然含有大量 ASGPR 蛋白(4 号样品)。复性后的蛋白可以看见明显的 ASGPR 蛋白,但含有很多杂蛋白,需要进一步纯化。

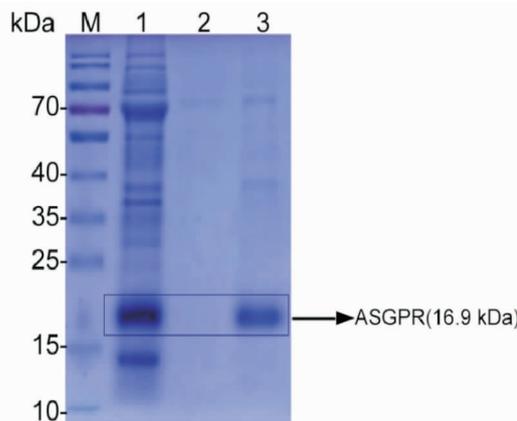


M. 彩虹预染蛋白质 marker;1. 变性后沉淀;2. 变性后上清;3. 复性后沉淀;4. 复性后上清。

图5 ASGPR 蛋白包涵体复性

2.4 ASGPR 蛋白纯化

经过包涵体复性的蛋白通过镍柱进行亲和层析,具体结果详见图 6。经过镍柱纯化过的样品纯度明显增高,并且和预期大小(16.9kDa)一致。相比之下,在 2 号样品即穿流液中未检测到目的蛋白质条带,这说明包涵体复性后的 ASGPR 蛋白全部富集在了镍柱上。经过 BCA 定量,测得 1L 菌液可以得到 0.8mg ASGPR 蛋白。



M. 彩虹预染蛋白质 marker;1. 上清液;2. 穿流液;3. 100mmol/L 的咪唑洗脱液。

图6 ASGPR 蛋白纯化

2.5 ASGPR 对不同肿瘤细胞样品 O-GalNAc 修饰的鉴定

ASGPR 作为糖识别工具的免疫印迹结果见图 7。在 A172、U87、U251、T98G、Ln18 肿瘤细胞样品中,丽春红染色说明两组蛋白样品上样量基本一致,未用 GalNAc 封闭的样品组看到明显的 ASGPR 识别的信号,当提前将 ASGPR 与 GalNAc 孵育后,ASGPR 识别的信号明显降低,几乎无法识别。这可以表明 ASGPR 能够识别肿瘤细胞中的 O-GalNAc 修饰信号,这种结合依赖于 ASGPR 糖结合结构域(主要是 GalNAc 结合结构域)。

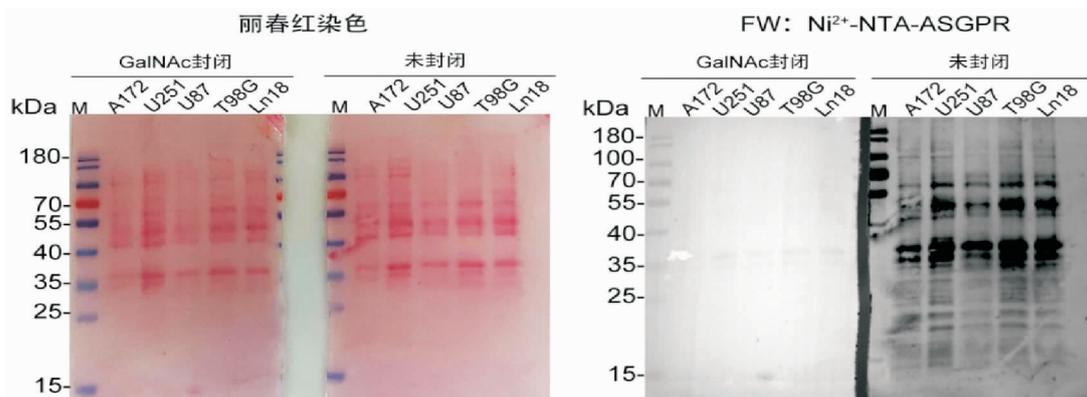


图7 ASGPR 对肿瘤细胞中的 O-GalNAc 修饰鉴定

3 讨论

ASGPR 的主要功能是清除血液中的脱唾液酸糖蛋白,这对于维持体内稳态至关重要。尽管对 ASGPR 功能的研究揭示了许多工作机制,但也引发了更多未解答的问题^[17],科学家们希望进一步扩展 ASGPR 的研究方向,从而拓展 ASGPR 在治疗相关疾病上的应用。经过科研人员多年的研究^[18],发现 ASGPR 可以特异性识别并结合具有非还原性 *D*-半乳糖(Gal)或 *N*-乙酰半乳糖胺(GalNAc)末端的唾液酸糖蛋白。ASGPR 对于 GalNAc 具有显著的亲和力,它通过介导网格蛋白的内吞作用,促进了 GalNAc 聚糖循环糖蛋白的摄取和清除^[19-20]。此外,*O*-连接糖基化修饰一般是以 GalNAc 为第一个单糖直接结合氨基酸上,随后其他的单糖继续添加到 GalNAc 后延伸。缩短的 *O*-连接糖链特别是只含有一个单糖即 *O*-GalNAc 修饰在很多肿瘤细胞里出现了高表达,所以 *O*-GalNAc 修饰又被称为肿瘤相关抗原即 Tn 抗原^[21]。据报道,癌症的侵袭性与肿瘤中 Tn 抗原的表达密度之间存在直接关联^[21]。因此,理解 ASGPR 的功能和其与 *O*-GalNAc 结合的特异性在诊断和治疗疾病,特别是癌症方面具有重要意义。例如,可以开发针对 ASGPR 的疗法用于肝脏或者其它人体器官疾病的特异性药物递送。此外,ASGPR 功能或表达水平的改变可能作为某种疾病的生物标志物,为诊断测试或疾病监测提供基础^[22]。

本研究成功地在大肠杆菌中实现了 ASGPR 的大量表达并进行了镍柱纯化。经过镍柱纯化后,通过蛋白免疫印迹实验验证了 ASGPR 对 *O*-GalNAc 修饰的结合能力。通过糖蛋白结合实验,证实了 ASGPR 可以有效地结合 *O*-GalNAc 修饰,表明它是一种可靠的工具,用于识别这种修饰。这一发现对推动 *O*-GalNAc 修饰研究具有重要意义。

参考文献:

[1] 罗竺荔. ASGPR 介导的双靶向抗肝肿瘤药物载体的设计合成及性能研究[D]. 延吉:延边大学,2021
[2] FRANSSEN E J, JANSEN R W, VAALBURG M, et al. Hepatic and intrahepatic targeting of an anti-inflammatory agent with human serum albumin and neoglyco proteins. as carrier molecules[J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45(6): 1215
[3] 黄渊余, 梁子才. 去唾液酸糖蛋白受体及其在药物肝靶向递送中的应用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(6): 501
[4] MORELL A G, IRVINE R A, STERNLIEB I, et al. Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic acid-free ceruloplasmin in vivo[J]. *Biol*

Chem, 1968, 243(1): 155-9
[5] WANG Y, CHEN H. Protein glycosylation alterations in hepatocellular carcinoma: function and clinical implications[J]. *Oncogene*, 2023, 42(24): 1970
[6] MOREMEN K W, RAMIAH A, STUART M, et al. Expression system for structural and functional studies of human glycosylation enzymes[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(2): 156
[7] SANZ-MARTINEZ I, PEREIRA S, MERINO P, et al. Molecular recognition of GalNAc in Mucin-Type *O*-Glycosylation[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(5): 548
[8] HO T D, DAVIS B M, RITCHIE J M, et al. Type 2 secretion promotes enterohemorrhagic escherichia coli adherence and intestinal colonization[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(5): 1858
[9] NASON R, BÜLL C, KONSTANTINIDI A, et al. Display of the human mucinome with defined *O*-glycans by gene engineered cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4070
[10] SPRINGER G F, DESAI P R, GHAZIZADEH M, et al. T/Tn pancarcinoma autoantigens: fundamental, diagnostic, and prognostic aspects[J]. *Cancer Detect Prev*, 1995, 19(2): 173
[11] BABINO A, OPPEZZO P, BIANCO S, et al. Tn antigen is a pre-cancerous biomarker in breast tissue and serum in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2000, 86: 753
[12] SPRINGER G F. Immunoreactive T and Tn epitopes in cancer diagnosis, prognosis, and immunotherapy[J]. *Mol Med*, 1997, 75: 594
[13] VAN VLIET S J, VUIST I M, LENOS K, et al. Human T cell activation results in extracellular signal-regulated kinase(ERK)-calcineurin-dependent exposure of Tn antigen on the cell surface and binding of the macrophage galactose-typelectin (MGL)[J]. *Bio Chem*, 2013, 288: 27519
[14] KOOYK Y V, ILARREGUI J M, VLIET S J V, et al. Novel insights into the immunomodulatory role of the dendritic cell and macrophage-expressed C-type lectin MGL[J]. *Immunobiology*, 2015, 220: 185
[15] JU T, WANG Y, ARYAL R P, et al. Tn and sialyl-Tn antigens, aberrant O-glycomics as human disease markers[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7: 618
[16] FU C, ZHAO H, WANG Y, et al. Tumor-associated antigens: Tn antigen, sTn antigen, and T antigen[J]. *HLA*, 2016, 88(6): 275
[17] MATSUMOTO Y, KUDELKA M R, HANES M S, et al. Identification of Tn antigen *O*-GalNAc-expressing glycoproteins in human carcinomas using novel anti-Tn recombinant antibodies[J]. *Glycobiology*, 2020, 30(5): 282
[18] POIROUX G, BARRE A, VAN DAMME E J M, et al. Plant lectins targeting O-glycans at the cell, surface as tools for cancer diagnosis, prognosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1232
[19] HU J, LIU J, YANG D, et al. Physiological roles of asialoglycoprotein receptors (ASGPRs) variants and recent advances in hepatic-targeted delivery of therapeutic molecules via ASGPRs[J]. *Protein Pept Lett*, 2014, 21(10): 1025
[20] 张黎, 黄维金, 许雪梅, 等. 去唾液酸糖蛋白受体的研究现状[J]. *中国医药生物技术*, 2014, 9(3): 214
[21] NAIR J K, ATTARWALA H, SEHGAL A, et al. Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(19): 10969
[22] HUANG Y. Preclinical and clinical advances of GalNAc-Decorated nucleic acid therapeutics[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6: 116

(收稿日期:2024-06-21)



引文格式:彭卓华,王朝琳.射血分数降低的老年心衰患者 Lorenz 散点图特征及与心率变异性的关联分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):25-28.

射血分数降低的老年心衰患者 Lorenz 散点图特征及与心率变异性的关联分析

彭卓华,王朝琳

(武汉中西医结合骨科医院/武汉体育学院附属医院,湖北 武汉 430070)

摘要:目的 探究射血分数降低的老年心衰(HFrEF)患者 Lorenz 散点图特征及与心率变异性(HRV)的关联。方法 选取我院收治的 100 例 HFrEF 患者为 HFrEF 组,以同期 100 例健康体检者为对照组。比较两组 Lorenz 散点图特征与 HRV 指标差异。结果 HFrEF 组患者 Lorenz 散点图 L、W、A 值及 L/W 比值较对照组显著降低($P < 0.05$),HRV 时域指标 SDNN、SDANN、r-MSSD、PNN₅₀ 较对照组显著降低($P < 0.05$)。HFrEF 组患者 Lorenz 散点图图形特征以鱼雷状为主(36.0%),对照组患者以棒球拍状为主(89.0%),两组患者 Lorenz 散点图图形特征差异有统计学意义($P < 0.05$)。HFrEF 患者长轴 L 与 SDNN、SDANN 呈显著正相关($P < 0.05$),短轴 W 与 r-MSSD、PNN₅₀ 呈显著正相关($P < 0.05$),面积 A 与 SDNN、SDANN、r-MSSD、PNN₅₀ 呈显著正相关($P < 0.05$)。结论 HFrEF 患者 Lorenz 散点图特征及与 HRV 显著相关,利用相关性进行心血管疾病患者心衰程度判断和治疗,对提高 HFrEF 老年患者生存率有重要临床意义。

关键词:射血分数降低的心衰;动态心电图;Lorenz 散点图;心率变异性

中图分类号:R54

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-025-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024091213



Lorenz Scatterplot Characteristics and Correlation Analysis with Heart Rate Variability in Elderly Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

PENG Zhuo-hua, WANG Zhao-lin

(Wuhan Orthopaedics Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Affiliated Hospital of Wuhan Sports University, Wuhan Hubei 430070, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the Lorenz scatterplot characteristics and its association with heart rate variability (HRV) in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** 100 patients with HFrEF admitted to our hospital, they were used as the HFrEF group, and 100 healthy medical subjects who underwent physical examination during the same period were used as the control group. The Lorenz scatter plot characteristics and HRV indexes of the two groups were compared. **Results** The L, W, A values and L/W ratio of the Lorenz scatterplot in the HFrEF group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the HRV indexes SDNN, SDANN, r-MSSD and PNN₅₀ in the HFrEF group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The graphical features of Lorenz scatterplot in the HFrEF group were predominantly torpedo shaped (36.0%), while those in the control group were mainly baseball bat shaped (89.0%). The difference in the graphical features of Lorenz scatterplot between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). In HFrEF patients, the long axis L showed a significant positive correlation with SDNN, SDANN ($P < 0.05$), the short axis W showed a significant positive correlation with r-MSSD, PNN₅₀ ($P < 0.05$), and the area A showed a significant positive correlation with SDNN, SDANN, r-MSSD, and PNN₅₀ ($P < 0.05$). **Conclusion** The Lorenz scatter plot characteristics of patients with HFrEF are significantly correlated with HRV. It is of important clinical significance to use correlation to judge and treat the degree of heart failure in patients with cardiovascular diseases and improve the survival rate of elderly patients with HFrEF.

KEY WORDS: Heart failure with reduced ejection fraction; Ambulatory electrocardiogram; Lorenz scatterplot; Heart rate variability

心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病或其他疾病严重病变累及心脏的最终表现^[1],心衰是心血管系统疾病死亡的主要原因之一^[2]。将左

心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$ 的心衰称为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,



HFrEF),由于不同的病理生理、流行病学模式和不断发展的诊断和治疗方法,使其诊断和管理具有挑战性^[3]。心率变异性(heart rate variability, HRV)能较好的评估植物神经系统活性^[4]。传统HRV分析是根据24h动态心电图中RR间期简单计算得到,易受噪音、异常心搏的干扰^[5]。近年来,Lorenz散点图在HRV分析中的应用越来越广泛,可信度高。研究^[6]表明,Lorenz散点图特征及HRV时域指标均与患者HF显著相关。也有研究^[7]表明,24h HRV时域指标和频域指标与冠心病心律失常的Lorenz-RR散点图特征呈现正相关。因此,本研究旨在探究HFrEF老年患者Lorenz散点图特征及与HRV的关联。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准

纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②患者诊断符合《2018中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[8]。排除标准:①合并频发室性及室上性期前收缩者;②近期发生过急性心肌梗死者;③既往有心脏手术史者;④临床病历资料不全者。

1.2 一般资料

以2022年9月至2023年9月期间我院收治的100例HFrEF患者为研究对象(HFrEF组),以同期健康体检者100例为对照组。HFrEF组男62例,女38例;平均年龄(68.75 ± 4.62)岁。对照组男59例,女41例;平均年龄(69.76 ± 5.92)岁。两组患者的年龄、性别等一般临床资料无显著性差异。本研究经过医院伦理委员会批准同意,所有患者均知情同意。

1.3 检测指标

N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是一种生物标志物,用于评估心脏功能和心血管疾病的诊断和预后。天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)都是肝功能指标,升高通常提示肝脏损伤或炎症。肌酐(Cr)反映肾功能,血清肌酐水平升高可能提示肾功能不全。空腹血糖(FBG)用于评估空腹状态下的血糖水平,帮助诊断糖尿病或血糖调节异常。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)都是血脂指标,通常用于评估心血管疾病的风险。高TC、TG、和LDL-C水平可能增加动脉粥样硬化风险,而高HDL-C通常被认为是保护性的。这些指标的选择旨在全面

评估参与者的代谢、心脏和肝肾功能,为我们的研究提供可靠的基础数据。各项测量均遵循标准操作程序,并在专业的临床实验室中进行分析。

1.4 动态心电图分析方法

采用杭州百慧医疗设备有限公司12导联动态心电图分析系统24h动态监测患者心电图。计算机根据心电数据得出HRV指标并自动绘制Lorenz散点图,然后经过人工逆向回放并结合监测日志进行排除确认,最后对结果进行判断及分析。Lorenz散点图特征包括长轴(L)、短轴(W),并计算出长轴/短轴比值(L/W)及面积(A), $A = (\pi \times L \times W) / 4$ 。HRV时域分析指标包括R-R间期总体标准差(SDNN);R-R间期均值标准差(SDANN);R-R间期差值的均方根(r-MSSD);相邻两个R-R间期差值 $> 50\text{ms}$ 的百分数(PNN₅₀)。

1.5 统计学方法

数据采用SPSS 26.0统计学软件进行分析。数据中定量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本t检验;定性资料用n(%)表示,采用 χ^2 检验。Lorenz散点图与心率变异性的相关性分析采用Pearson相关性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组BMI、AST、ALT、Cr、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组NT-proBNP高于对照组,LVEF低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),如表1。

表1 两组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	HFrEF组(n=100)	对照组(n=100)	t	P
BMI/(kg/m ²)	24.10 ± 2.70	24.90 ± 2.10	0.413	0.658
心功能指标				
LVEF/%	34.86 ± 1.27	57.68 ± 3.02	3.673	0.001
NT-proBNP/(ng/L)	3652.00 ± 2329.00	42.00 ± 15.00	-15.876	<0.001
实验室检查指标				
AST/(U/L)	21.24 ± 11.24	20.45 ± 10.47	-0.767	0.474
ALT/(U/L)	22.46 ± 11.43	22.14 ± 10.57	-0.687	0.468
Cr/(μmol/L)	65.36 ± 14.32	63.19 ± 14.89	1.264	0.186
FBG/(mmol/L)	6.63 ± 3.12	5.90 ± 1.37	-1.528	0.089
TC/(mmol/L)	4.53 ± 0.75	4.45 ± 0.67	1.138	0.258
TG/(mmol/L)	1.18 ± 0.26	1.18 ± 0.24	0.102	0.945
LDL-C/(mmol/L)	1.15 ± 0.33	1.10 ± 0.32	-0.751	0.447
HDL-C/(mmol/L)	2.66 ± 0.69	2.63 ± 0.67	0.432	0.675

2.2 Lorenz散点图及特征

Lorenz散点图包括梭状、棒球拍状、短棒状、

鱼雷状、不规则状,见图1。HFrEF组患者Lorenz散点图图形特征以鱼雷状为主(36.0%),对照组患者以棒球拍状为主(89.0%),两组患者Lorenz散点图图形特征比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),如表2所述。

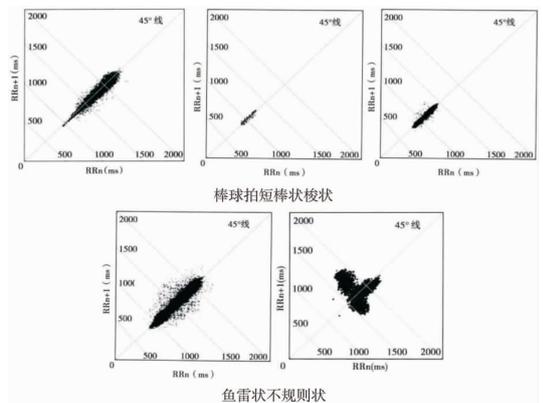


图1 Lorenz散点图

表2 两组Lorenz散点图图形特征比较[n(%)]

图形特征	HFrEF组(n=100)	对照组(n=100)	χ^2	P
梭状	27(27.0)	4(4.0)	18.36	<0.05
棒球拍状	1(1.0)	89(89.0)	157.71	<0.001
短棒状	22(22.0)	1(1.0)	20.46	<0.001
鱼雷状	36(36.0)	6(6.0)	15.29	<0.05
不规则状	14(14.0)	0(0.0)	15.26	<0.001

2.3 Lorenz散点图及HRV指标值分析

HFrEF组患者Lorenz散点图L、W、A值及L/W比值较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HRV指标SDNN、SDANN、r-MSSD、PNN₅₀较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表3所述。

表3 两组Lorenz散点图及HRV指标值比较分析($\bar{x} \pm s$)

变量	HFrEF组(n=100)	对照组(n=100)	t	P
L/mm	14.85 ± 3.32	23.07 ± 2.99	-18.418	<0.001
W/mm	3.19 ± 1.84	3.86 ± 1.60	-2.758	0.006
L/W	6.00 ± 2.85	7.16 ± 3.28	-2.664	0.008
A/mm ²	38.39 ± 15.57	68.22 ± 14.11	-14.200	<0.001
SDNN	86.73 ± 19.22	140.93 ± 21.62	-18.732	<0.001
SDANN	77.92 ± 17.97	111.31 ± 20.41	-12.196	<0.001
r-MSSD	31.56 ± 14.44	42.08 ± 13.57	-5.309	<0.001
PNN ₅₀	4.58 ± 1.90	10.41 ± 3.60	-14.339	<0.001

2.4 Lorenz散点图与HRV指标值关联分析

HFrEF患者长轴L与SDNN、SDANN呈显著正相关($P < 0.05$),短轴W与r-MSSD、PNN₅₀呈显著正相关($P < 0.05$),面积A与SDNN、SDANN、r-

MSSD、PNN₅₀呈显著正相关($P < 0.05$)。如表4所述。

表4 Lorenz散点图特征与HRV指标值关联分析

变量		SDNN	SDANN	r-MSSD	PNN ₅₀
L/mm	r	0.531	0.535	0.157	0.140
	P	<0.001	<0.001	0.624	0.269
W/mm	r	0.138	0.114	0.407	0.501
	P	0.219	0.332	<0.001	<0.001
L/W	r	0.119	0.166	-0.089	-0.118
	P	0.592	0.410	0.814	0.553
A/mm ²	r	0.311	0.438	0.447	0.408
	P	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

老年HFrEF是HF的一种特殊常见类型,LVEF下降表示病情更为严重,预后较差。随着现代医学技术的发展,LVEF成为评价心功能及心衰诊断的重要指标。目前,指南中β受体阻滞剂等药物对于HFrEF患者有益,改善其预后。虽然治疗心衰的方法很多,仍有一部分高龄HFrEF患者控制效果欠佳,5年内心血管死亡率居高不下,无法满足高龄HFrEF患者的管理需求。因此,有效的诊断手段显得尤为重要。现有的研究^[9]表明,Lorenz散点图是对动态心电图分析的一种非数字化、非线性描记法,可以在坐标轴上直观的显示心电图数据信息。Lorenz散点图已经广泛应用于心血管疾病的辅助诊断中^[10]。HRV是评价自主神经功能的参考指标之一,对心血管疾病死亡率具有重要的预测价值,被欧洲心脏协会列为HF患者心源性死亡的Ia类预测因子^[11]。

本研究发现,HFrEF组患者Lorenz散点图L、W、A值及L/W比值较对照组降低。Lorenz散点图长轴L在坐标轴的45°等分线上,反映了RR间期的总体变异性,其形态与记录时间的长短有关^[12]。短轴W与RR间期骤然变化有关,窦性心律失常越明显W越大^[13]。面积A是窦性点集在Lorenz散点图中的所在范围^[14]。本研究发现,HFrEF组患者HRV指标SDNN、SDANN、r-MSSD、PNN₅₀较对照组降低。SDNN是最常见的HRV指标,反映了自主神经功能的总体变化。SDANN减小提示交感神经张力升高^[15];r-MSSD、PNN₅₀减小则提示迷走神经张力降低^[16]。本研究发现,HFrEF组患者Lorenz散点图图形特征以鱼雷状为主。这可能是因为HFrEF患者交感神经张力升高导致Lorenz散点向前部集中,而迷走神经紊乱导



致尾部逐渐变小,造成 Lorenz 散点图 L、W 不断变小,出现鱼雷状、梭状等形状^[17]。本研究发现,L、A 与 SDNN、SDANN 呈显著正相关,这可能是由于 L、A 降低表明 HF_rEF 患者心率波动变小,自主神经调节受损,HRV 变小。W、A 与 r-MSSD、PNN₅₀ 呈显著正相关,提示迷走神经的抑制作用减少。

综上所述,HF_rEF 组患者 Lorenz 散点图图形特征以鱼雷状为主,Lorenz 散点图量化指标下降,且与 HRV 呈显著正相关,有重要临床意义,临床可通过患者 Lorenz-RR 散点图特征与 HRV 的正相关关系进行心血管疾病患者心衰程度判断和治疗,提高 HF_rEF 老年患者生存率。本研究仅初步探讨了 HF_rEF 老年患者 Lorenz-RR 散点图特征与心率变异性的关系,尚需进一步深入研究,如何利用这些指标对患者进行个性化管理,以便降低心血管死亡率,这些都为未来的研究提供了新的方向和动力。

参考文献:

- [1] 蒲博轩,赫广达,季润青,等.不同左心室射血分数心力衰竭患者的健康相关生活质量变化趋势及差异分析[J].中国循环杂志,2023,38(6):656
- [2] 吕莹晖.左西孟旦与环磷腺苷葡胺治疗顽固性心衰的临床疗效[J].湖北科技学院学报(医学版),2021,1(35):44
- [3] CAMPBELL P, RUTTEN F H, LEE M M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know[J]. Lancet, 2024, 403(10431):1083
- [4] TRIVEDI G, SHARMA K, SABOO B, et al. Humming (simple bhrumari pranayama) as a stress buster: a holter-based study to analyze heart rate variability (hrv) parameters during bhrumari, physical activity, emotional stress, and sleep [J]. Cureus, 2023, 15(4):e37527
- [5] PERULLI M, SCALA I, VENDITTI R, et al. Short-vs long-term assessment of heart rate variability: clinical significance in dravet syndrome [J]. Epilepsy Behav, 2023, 146:109357
- [6] 戴静,李则林,龙佑玲,等.心室起搏 Lorenz-RR 散点图近端曲尺状图形揭示的电生理机制[J].实用心电学杂志,2023,32(5):349
- [7] 贺静.冠心病心律失常患者 Lorenz-RR 散点图特征与心率变异性的关系[J].医学理论与实践,2023,36(16):2811
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760
- [9] 刘彩虹. Lorenz 散点图在起搏心电图分析中的应用[J].临床心电学杂志,2023,32(1):21
- [10] 陈久红,马兰. Lorenz 散点图在 HRV 分析中的应用[J].临床心电学杂志,2019,28(1):35
- [11] GRÄSSLER B, THIELMANN B, BÖCKELMANN I, et al. Effects of different exercise interventions on heart rate variability and cardiovascular health factors in older adults: a systematic review [J]. Eur Rev Aging Phys Act, 2021, 18(1):24
- [12] 吴月娥,胡泽平,李菡,等. Lorenz 散点图矢量角联合 B 线斜率在心律失常中的诊断价值[J].安徽医科大学学报,2023,58(3):494
- [13] 戴静,龙佑玲,张丽萍,等.室性并行心律的 Lorenz 散点图及 HRV 的探讨[J].临床心电学杂志,2019,28(1):23
- [14] 张海强,朱敏,翁晓玲,等.24h 动态心电图心电图 Lorenz 散点图对于心律失常及心率变异性的应用价值[J].世界复合医学,2023,9(6):120
- [15] 郭潮,张慧,陈敏. Lorenz 散点图对急性心肌梗死患者预后的预测价值[J].实用心电学杂志,2021,30(4):246
- [16] 卓丽清,李福山.24h 动态心电图心电图 Lorenz 散点图用于心律失常诊断及心率变异性分析[J].心血管病防治知识,2022,12(19):12
- [17] 石伟,杜国伟.窦律 Lorenz 散点图图形量化指标参考价值初探[J].临床心电学杂志,2021,30(5):349

(收稿日期:2024-09-12)

(上接第 13 页)

组织炎性浸润有所改善,表现出对大鼠 IBS-C 的治疗作用,机制可能是作用于 5-HT 信号通路,降低 5-HT、上调结肠 5-HT_{3R} 水平,该药效可能与青砖茶中水溶性的成分有关,具体有效成分以及作用机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] BINISZEWSKA O, JACENIK D, TARASIUK A, et al. Current and future pharmacotherapies for the management of constipation-predominant irritable bowel syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2024, 25(8):1039
- [2] NAM Y, MIN Y S, SOHN U D. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome[J]. Arch Pharmacol Res, 2018, 41(10):955
- [3] ZHAO Q, FANG Y, YAN C, et al. Effects of linaclotide in the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation: a meta-analysis[J]. Z Gastroenterol, 2021, 60(6):970
- [4] 卢素芳,郑鹏程,刘盼盼,等.青砖茶研究进展[J].茶叶学报,2018,59(3):162
- [5] 唐飞,艾于杰,张善明,等.不同年份青砖茶改善小鼠胃肠道功能的研究[J].华中农业大学学报,2018,37(1):82
- [6] 许佳乐,汪聪,杨艳鸿,等.黑茶的药理作用研究进展[J].茶叶通讯,2022,49(1):12
- [7] 王丽丽.黑茶调节脂质代谢的作用研究[D].长沙:湖南农业大学,2012
- [8] 彭丽华,杨云生,孙刚,等.便秘型肠易激综合征新概念模型的建立[J].世界华人消化杂志,2004(1):118
- [9] BANSKOTA S, GHIA J E, KHAN W I. Serotonin in the gut: blessing or a curse[J]. Biochimie, 2018, 161:56
- [10] SPILLER R C. Targeting the 5-HT (3) receptor in the treatment of irritable bowel syndrome[J]. Curr Opin Pharmacol, 2011, 11(1):68

(收稿日期:2024-07-23)



引文格式:谭璐,朱玉玲,张蓉. 癫痫病患者丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):29-32.

癫痫病患者丙戊酸钠血药浓度监测结果分析

谭璐¹,朱玉玲²,张蓉^{1*}

(1.咸宁市第一人民医院药学部,湖北咸宁437000;2.咸宁市咸安区妇幼保健院)

摘要:目的 探讨我院丙戊酸钠血药浓度的监测情况,促进丙戊酸钠的合理使用。方法 抽取本院接诊的105例癫痫病患者丙戊酸钠血药浓度结果进行研究,统计丙戊酸钠血药浓度达标情况及性别、年龄、监测次数、合并用药对丙戊酸钠血药浓度的影响,并监测其不良反应。结果 该次研究105例患者共监测160例次血药浓度,有45例患者的丙戊酸钠血药浓度在50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,达标率为42.86%。影响因素分析显示,年龄与丙戊酸钠的血药浓度有相关性。调整给药剂量后,丙戊酸钠血药浓度的达标率有所提高。结论 临床应重视低龄患者丙戊酸钠的血药浓度监测,医生可根据血药浓度结果适时调整剂量。

关键词:癫痫;丙戊酸钠;血药浓度;合理使用

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-029-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024092003



Analysis of the Results of Monitoring the Blood Concentration of Sodium Valproate in Patients with Epilepsy

TAN Lu, ZHU Yu-ling, ZHANG Rong

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xianning, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the monitoring of sodium valproate blood concentration in our hospital, and promote the rational use of sodium valproate. **Methods** A total of 105 patients with epilepsy who were admitted to our hospital were selected for study. High performance liquid chromatography was used to monitor the blood concentration of sodium valproate. A statistical analysis was conducted on the conditions in which the blood concentration of sodium valproate reached the standard and the effects of gender, age, number of monitoring times and concomitant medication on the blood concentration of sodium valproate. The adverse reactions were monitored. **Results** In this study, 160 blood concentrations of 105 patients were monitored. The blood concentration of sodium valproate in 45 patients was within the range of 50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the compliance rate was 42.86%. Analysis of influencing factors showed that age was correlated with the blood concentration of sodium valproate. After adjusting the dosage, the rate of achieving the target blood concentration of sodium valproate was improved. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the monitoring of blood concentration of sodium valproate in young patients, and doctors can adjust the dosage in a timely manner according to the blood concentration results.

KEY WORDS: Epilepsy; Sodium valproate; Blood concentration; Rational use

丙戊酸钠为常用的抗癫痫药,对癫痫大发作、小发作、肌阵挛性发作具有广泛的疗效^[1]。但丙戊酸的药代动力学是非线性的,且代谢过程受多种因素影响,如年龄、生理状况、给药剂型、联合用药等,这导致个体之间的剂量与血浆浓度关系存在很大差异^[2]。所以,丙戊酸钠血药浓度的监测需要常规开展。现有指南推荐丙戊酸钠的血药浓度参考治疗范围为50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[3]。本文采用

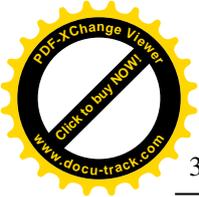
回顾性分析方法,通过对丙戊酸钠血药浓度监测结果进行分析,促进丙戊酸钠的精准化用药。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:FLC2420全自动二维液相色谱耦合仪(湖南德米特仪器有限公司);TDZ4-WS型台式低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);

* 通信作者, E-mail:1033246425@qq.com



Mini-15k 型高速离心机(杭州奥盛仪器有限公司);XW-80A 型旋涡混合器(上海琪特分析仪器有限公司);一维色谱柱 Aston SC2(3.5 × 25mm, 5 μ m)、中间色谱柱 Aston SH(3.5 × 10mm, 5 μ m)、二维色谱柱 Aston SCB(4.6 × 125mm, 5 μ m);试剂:丙戊酸钠质控品(湖南德米特仪器有限公司);甲醇、乙腈(美国 ACS 公司,色谱纯)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①按照《临床诊疗指南—癫痫病分册(2023 修订版)》^[4]中癫痫的诊断原则和方法,患者确诊为癫痫;②服用丙戊酸钠,接受血药浓度监测。排除标准:①患者依从性差;②伴有严重精神疾病者;③伴有严重肝肾疾病者;④存在代谢障碍症状。

1.3 一般资料

本次研究共计入选 105 例癫痫患者,入选时间为 2018 年 9 月至 2022 年 11 月,其中住院患者 94 例,门诊患者 11 例。患者及其家属均知情同意参与研究,且治疗配合度高。

1.4 方法

用药方案:使用丙戊酸钠缓释片(规格:500mg,杭州赛诺菲制药有限公司;批准文号:国药准字 H20010595),或丙戊酸钠片(规格:200mg,湖南省湘中制药有限公司;批准文号:国药准字 H43020874)。结合患者的年龄、体重,给药剂量为 0.4 ~ 1.6g/d。当给药达稳态(患者服药至少 5 ~ 6 个半衰期,约给药 3 ~ 5d)后,于监测当天清晨服药前 30min 用 EDTA 抗凝管采集空腹血 2 ~ 3mL,以 3000r/min 速度离心 5min,取上清液 300 μ L 进行前处理。处理后的血样采用高效液相色谱法进行检测,每次测定时均用标准含量试剂做质控检查。色谱条件:流动相:甲醇—水(80:20),流速:1.2mL/min,柱温:40 $^{\circ}$ C,波长:215nm,进样量:300 μ L。

1.5 观察指标

收集患者的性别、年龄、监测次数、合并用药、不良反应等信息,规定稳态时的血药浓度在 50 ~ 100 μ g/mL 列为达标,达标率(%) = 达标例数/总例数,并比较不同性别、不同年龄、不同监测次数、合并用药对患者血药浓度监测结果的影响。

1.6 统计学方法

所有数据经 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计数资料用频数(%)表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

105 例患者中男 74 例(70.48%)、女 31 例(29.52%);年龄 3 ~ 84 岁,平均(50.03 \pm 20.20)岁,见表 1。

表 1 105 例癫痫患者性别和年龄分布[n(%)]

性别	≤17 岁	18~40 岁	41~59 岁	≥60 岁	合计
男性	5(55.56)	14(63.64)	29(85.29)	26(65.00)	74(70.48)
女性	4(44.44)	8(36.36)	5(14.71)	14(35.00)	31(29.52)
总计	9(8.57)	22(20.95)	34(32.38)	40(38.10)	105(100.00)

2.2 血药浓度监测结果

105 例患者共进行了 160 例次血药浓度检测,其中,54 例患者血药浓度低于 50 μ g/mL,占比 51.43%;45 例患者血药浓度在 50 ~ 100 μ g/mL,占比 42.86%;6 例患者高于 100 μ g/mL,占比 5.71%。由此可见血药浓度低于 50 μ g/mL 者较多。

2.2.1 性别对丙戊酸钠血药浓度的影响

不同性别间丙戊酸钠浓度差异无统计学意义($\chi^2 = 0.051, P = 0.952$),见表 2。

表 2 不同性别患者血药浓度监测结果[n(%)]

性别	例数	>100 μ g/mL	<50 μ g/mL	50~100 μ g/mL
男性	74	4(5.41)	38(51.35)	32(43.24)
女性	31	2(6.45)	16(51.61)	13(41.94)

2.2.2 年龄对丙戊酸钠血药浓度的影响

18 ~ 40 岁患者血药浓度高于 100 μ g/mL 占比最高,为 18.18%;≥60 岁患者血药浓度在 50 ~ 100 μ g/mL 占比为 52.50%,高于其他年龄段;≤17 岁血药浓度低于 50 μ g/mL 占比较高,为 66.67%。不同年龄段差异有统计学意义($\chi^2 = 12.917, P = 0.044$),见表 3。

表 3 不同年龄段血药浓度监测结果[n(%)]

年龄段	例数	>100 μ g/mL	<50 μ g/mL	50~100 μ g/mL
≤17 岁	9	1(11.11)	6(66.67)	2(22.22)
18~40 岁	22	4(18.18)	12(54.55)	6(27.27)
41~59 岁	34	1(2.94)	17(50.00)	16(47.06)
≥60 岁	40	0(0.00)	19(47.50)	21(52.50)

2.2.3 合并用药对丙戊酸钠血药浓度的影响

105 例患者中,有 10 例合并用药,其中 2 例血



药浓度为 50 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8 例低于治疗窗。单独给药与联合用药组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.467, P = 0.347$), 见表 4。

表 4 合并用药丙戊酸钠血药浓度监测结果[n(%)]

给药方式	例数	>100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	<50 $\mu\text{g}/\text{mL}$	50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$
单独给药	95	6(6.32)	46(48.42)	43(45.26)
丙戊酸钠+卡马西平	3	0(0.00)	3(100.00)	0(0.00)
丙戊酸钠+亚胺培南	7	0(0.00)	5(71.43)	2(28.57)

2.2.4 剂量调整对丙戊酸钠血药浓度的影响

105 例患者进行丙戊酸钠治疗药物监测 1、2、3、>3 次者分别 72、20、7、6 例, 其首次血药浓度达标率分别为 54.17% (39/72)、10.00% (2/20)、28.57% (2/7)、33.33% (2/6)。从监测多次的患者结果中可以看出, 给药剂量调整的比例较高, 且剂量调整后, 监测结果达标率较调整前有所提高, 见表 5。为了更直观地展现药物调整的效果, 将 33 例多次监测的患者分为调整组和未调整组, 其

中 21 例患者调整了剂量, 12 例患者未调整剂量。剂量调整前后首次检测与末次监测血药浓度的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 剂量调整组和未调整组末次监测血药浓度的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。表 6 结果显示, 剂量调整组末次监测达标患者的给药剂量高于首次监测达标患者的给药剂量, 剂量调整组末次监测的血药浓度高于首次检测的血药浓度, 剂量调整组末次监测血药浓度高于未调整组末次监测血药浓度, 剂量调整组末次监测达标率高于首次监测达标率 (P 均 < 0.05)。

表 5 105 例患者丙戊酸钠血药浓度监测次数与达标率

监测次数	例数	首次监测		给药剂量调整例数 [n(%)]	末次监测	
		达标率[n(%)]	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s, \text{g}$)		达标率/%	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s, \text{g}$)
1	72	39(54.17)	0.80 \pm 0.57	23(31.94)	—	—
2	20	2(10.00)	0.68 \pm 0.33	15(75.00)	66.67(10/15)	0.80 \pm 0.35
3	7	2(28.57)	0.45 \pm 0.25	3(42.86)	33.33(1/3)	0.60 \pm 0.20
>3	6	2(33.33)	0.55 \pm 0.19	3(50.00)	33.33(1/3)	1.00 \pm 0.20

表 6 剂量对丙戊酸钠血药浓度的影响

组别	首次监测			末次监测		
	达标率[n(%)]	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	血药浓度($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)	达标率[n(%)]	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	血药浓度($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)
剂量未调整组(n=12)	4(33.33)	0.55 \pm 0.19	40.51 \pm 16.97	5(41.67)	0.60 \pm 0.20	40.83 \pm 15.44 [#]
剂量调整组(n=21)	2(9.52)	0.50 \pm 0.14	39.14 \pm 15.41	12(57.14) ^{**}	0.80 \pm 0.16 ^{**###}	52.26 \pm 14.58 ^{**#}

与同组首次监测比较, ^{*} $P < 0.01$; 与剂量未调整组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.001$ 。

2.3 药物不良反应监测结果

有 6 例患者的丙戊酸钠浓度超标, 其中有 1 例患者出现了轻微的肝功能异常, 调整丙戊酸钠给药剂量后肝功能恢复正常, 尚未出现因不良反应停药的情况。

3 讨论

3.1 丙戊酸钠血药浓度测定结果分析

105 例患者中只有 45 例患者 (42.86%) 血药浓度位于治疗窗内, 血药浓度小于 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的有 54 例 (51.43%), 而大于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的仅 6 例 (5.71%)。我院丙戊酸钠的监测浓度总体偏低, 可能由以下原因导致^[5]: ①患者的依从性不好, 癫痫患者往往有漏服或擅自减量用药的情况。②医生给药剂量比较保守。血药浓度偏低的患者给药日剂量为 0.4 ~ 0.8g, 低于说明书中推荐的常规日剂量 20 ~ 30mg/(kg·d)。③存在合并用药情

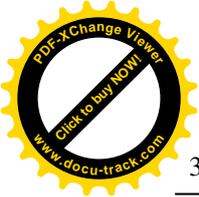
况。我院部分癫痫患者合并脑梗塞、高血压等基础病, 往往会合并用药。研究表明丙戊酸钠与部分抗癫痫药^[6] (如卡马西平)、非癫痫药物^[7-9] (如碳青霉烯、华法林、抗抑郁药、抗心律失常药) 存在相互作用, 联合应用会影响血药浓度。④剂型的影响, 丙戊酸钠剂型有缓释片、普通片剂、注射剂, 研究发现^[10]缓释片血药浓度高于其他剂型。同时 ICU 里的癫痫患者采用鼻腔给药, 破坏了缓释片的结构, 影响丙戊酸钠的吸收。

3.2 性别对丙戊酸钠血药浓度的影响

本研究结果显示, 男性与女性血药浓度组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明癫痫患者的血药浓度与性别无关。这与相关报道^[11]的结果一致。

3.3 年龄对丙戊酸钠血药浓度的影响

本研究结果显示, 癫痫患者的血药浓度与年龄相关。 ≥ 60 岁患者血药浓度在 50 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$



占比为 52.50%, 高于其他年龄段; ≤ 17 岁患者血药浓度 $< 50 \mu\text{g/mL}$ 占比较高, 为 66.67%。表明 ≤ 17 岁患者血药浓度较成年人偏低。这与文献报道^[12]的结果一致。其原因可能在于: 不同年龄段患者生理状况不同, 药物在体内的分布、代谢、清除存在差异。 ≤ 17 岁患者初始给药剂量较低, 身体机能尚未发育完全, 药物清除速率快致血药浓度偏低。因此, ≤ 17 岁患者给药尤其需要谨慎, 临床可根据血药浓度和患者临床疗效适时调整剂量。

3.4 合并用药对丙戊酸钠血药浓度的影响

既往研究表明^[14-15], 卡马西平、碳青霉烯类药物与丙戊酸钠存在相互作用, 合用时会降低丙戊酸钠的血药浓度。其原因可能是: ①卡马西平是肝药酶强诱导剂, 会加速丙戊酸钠的代谢, 降低其血药浓度; ②碳青霉烯类药物会抑制丙戊酸的吸收及代谢^[16]。但本研究表明丙戊酸钠单用与合并用药的血药浓度监测结果比较无差异, 可能与本研究纳入样本量较小有关。鉴于丙戊酸钠与碳青霉烯、卡马西平的相互作用, 建议重症感染合并癫痫患者选择左乙拉西坦抗癫痫, 或者更换抗感染药物^[17]。对于单药无法控制的癫痫患者, 可选择联用拉莫三嗪抗癫痫治疗^[18], 或者加强丙戊酸及卡马西平血药浓度监测, 及时调整用药方案。

3.5 剂量调整对丙戊酸钠血药浓度的影响

本研究显示剂量调整对丙戊酸钠血药浓度组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。丙戊酸钠血药浓度结果可指导临床医生调整剂量, 提高丙戊酸钠的达标率。

3.6 药物的不良反应结果分析

丙戊酸钠常见的不良反应有皮疹、恶心呕吐、贫血、血小板减少、震颤、嗜睡、记忆障碍、意识错乱、肝毒性等^[19]。有研究表明^[20]丙戊酸钠不良反应与血药浓度有一定相关性。当丙戊酸钠的血药浓度超出规定范围, 发生不良反应的风险可能会增加。本研究有 6 例患者的丙戊酸钠浓度超标, 1 例患者发生了轻微的药品不良反应。不良反应出现例数少可能跟超标的血药浓度例数少有一定的相关性, 我院丙戊酸钠的给药剂量相对安全。为降低不良反应的发生率, 临床应重视丙戊酸钠血药浓度监测以确保实现最佳的癫痫发作控制效用且用药安全。

综上所述, 丙戊酸钠血药浓度受患者年龄、给药剂量、剂型、监测时机、联合用药、依从性等多种因素影响, 因此, 临床应加强丙戊酸钠血药浓度监

测, 以确保癫痫患者长期用药的安全性及有效性。另一方面, 医师、药师也应当对患者加强用药指导, 提高用药依从性及临床疗效。

参考文献:

- [1] ABOU-KHALIL B W. Update on antiepileptic drugs 2019 [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 508
- [2] 戚志平, 马琳, 游广辉. 126 例丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. *临床研究*, 2020, 28(3): 7
- [3] PATSALOS P N, SPENCER E P, BERRY D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526
- [4] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 2023 版. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 7
- [5] 刘春河, 邓莉, 赵瑛, 等. 2016-2018 年我院 856 例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(3): 344
- [6] ZACCARA G, PERUCCA E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs[J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4): 409
- [7] CHAI P Y, CHANG C T, CHEN Y H, et al. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(2): 215
- [8] ZHOU C, SUI Y, ZHAO W, et al. The critical interaction between valproate sodium and warfarin: case report and review[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 60
- [9] BOROWICZ-REUTT K K, CZUCZWAR S J, RUSEK M. Interactions of antiepileptic drugs with drugs approved for the treatment of indications other than epilepsy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(12): 1329
- [10] 寻晓庆, 彭玲玲. 258 例癫痫患儿丙戊酸钠的血药浓度监测及影响因素分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(9): 1027
- [11] 潘雯, 左成淳, 潘坤明, 等. 影响住院患者丙戊酸钠血药浓度达标因素的回溯性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(21): 2213
- [12] 张灿文, 于焕君, 耿彪, 等. 抗癫痫药物血药浓度监测结果分析[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(18): 156
- [13] 江艳, 陈川, 陶赞, 等. 某院 2022 年丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. *中国处方药*, 2024, 22(3): 76
- [14] LAN X, MO K, NONG L, et al. Factors influencing sodium valproate serum concentrations in patients with epilepsy based on logistic regression analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e934275
- [15] 傅启伟, 符林瑜. 碳青霉烯类药物联合丙戊酸钠治疗重症感染合并癫痫患者血药浓度及其肝肾损害[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20): 3080
- [16] 杜欣, 李欣, 谢晓慧, 等. 碳青霉烯类药物对丙戊酸血药浓度影响及两药联用后癫痫发作影响因素—文献 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(4): 395
- [17] 王钰莹, 于建海, 段京莉, 等. 三种碳青霉烯类药物对肝功能不全的重症感染合并癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响及解决策略[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(S1): 52
- [18] VERROTTI A, LATTANZI S, BRIGO F, et al. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(Pt A): 106939
- [19] NANAU R M, NEUMAN M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323
- [20] 张文滨, 林燕, 戴成家, 等. 丙戊酸钠血药浓度影响因素及不良反应分析[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(10): 33

(收稿日期: 2024-09-20)

引文格式:王森,孙俊,朱军义,等.咸宁市不同类型心肌病患者临床特征及致病基因分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):33-38.

咸宁市不同类型心肌病患者临床特征及致病基因分析*

王森¹,孙俊²,朱军义³,王多顺¹,谢妙灵⁴,林子怡⁴,张维^{5**}

- (1.咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院心内科,湖北咸宁437100;
- 2.崇阳县人民医院重症医学科;3.咸宁市妇幼保健院麻醉科;
- 4.湖北科技学院医学部基础医学院;5.咸宁市中心医院I期临床研究中心)

摘要:目的 回顾性分析咸宁市扩张型心肌病(DCM)和肥厚型心肌病(HCM)患者的临床特征,以揭示该地区两种类型心肌病患者的特点。识别患者的致病性遗传变异,为临床诊断和遗传咨询提供科学依据。**方法** 收集咸宁市中心医院收治的心肌病患者的临床数据,使用SPSS 26.0软件分析。并进行全外显子组测序(WES),评估候选变异的致病性。**结果** 纳入255例患者,DCM 121例,HCM 134例。DCM组男性占比高(78.5%),心功能分级较差。DCM患者左室射血分数降低率高于HCM患者。DCM组B型血浆脑钠肽(BNP)水平显著升高。WES发现4个致病突变,包括一个新突变MYBPC3 c.2669G>A(NM_000256.3)。**结论** 及时进行WES与密切监测BNP水平、心功能分级,可以为心肌病的早期诊断及个体化治疗提供帮助。

关键词:扩张型心肌病;肥厚型心肌病;临床特征;基因检测

中图分类号:R446.11

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-033-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024101812



Clinical Characteristics and Pathogenic Gene Analysis of Patients with Different Types of Cardiomyopathy Disease in Xianning City

WANG Miao,SUN Jun,ZHANG Wei,et al

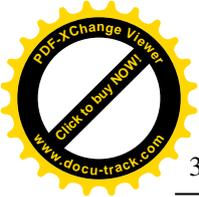
(Department of Cardiology,Xianning Central Hospital,The First Affiliated Hospital of Hubei University of Science And Technology,Xianning Hubei 437100,China)

ABSTRACT: Objective To retrospectively analyze the clinical characteristics and treatment interventions of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in Xianning city to reveal the characteristics of patients with the two types of cardiomyopathy in the region, and to identify the pathogenic genetic variations of patients to provide a scientific basis for clinical diagnosis and genetic counseling. **Methods** Clinical data from the patients who admitted to the Xianning Central Hospital from January 2021 to August 2024 with cardiomyopathy were collected and analyzed using SPSS 26.0 software. Whole Exome Sequencing (WES) was performed to assess the pathogenicity of candidate variations. **Results** A total of 255 patients were included, with 121 cases of DCM and 134 cases of HCM. The DCM group had a higher proportion of males (78.5%) and poorer heart function classification. The rate of reduced left ventricular ejection fraction in DCM patients was higher than in HCM patients. The levels of B-type Natriuretic Peptide (BNP) in the DCM group were significantly elevated. WES identified four pathogenic mutations, including a novel mutation MYBPC3 c.2669G>A (NM_000256.3). **Conclusion** Timely WES and close monitoring of BNP levels and cardiac function classification can help with early diagnosis and individualized treatment of cardiomyopathy.

KEY WORDS: Dilated cardiomyopathy; Hypertrophic cardiomyopathy; Clinical characteristics; Genetic testing

* 基金项目:2021年咸宁市市级科技计划——自然科学基金项目(2021ZRKX036);2018年咸宁市中心医院同济咸宁医院院级科研项目-院级重点项目(2018XYA009)

** 通信作者,Email:1430509932@qq.com



心肌病定义为一类累及心肌组织的疾病,其临床特征主要表现为心脏结构异常和功能障碍^[1]。心肌病具有高度的临床表型异质性,从无症状到恶性心律失常,甚至心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)。尽管在过去几十年中,心肌病的治疗和管理有了显著的进步,但心肌病仍然是导致心血管疾病住院和死亡的主要原因之一。在心肌病的众多类型中,最为常见的为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)^[2]。DCM表现为左心室扩大伴随收缩功能障碍,是心力衰竭和心脏移植的常见原因^[3]。DCM患者10年生存率低于60%^[4]。DCM在普通人群中的患病率约为1:200~1:500^[5]。已知超过100个基因与DCM有关,这些基因主要编码心肌细胞肌小节、细胞骨架、肌膜和细胞核和Z盘相关的多种蛋白质^[6]。HCM以病因不明的单侧或双侧心腔显著扩大为基本特征,常伴有心力衰竭、心律失常^[7],是导致青少年以及运动员猝死的重要原因。HCM的遗传因素常涉及编码肌小节蛋白的基因变异,包括粗肌丝、细肌丝、Z线、M线等。

不同亚型的心肌病常常缺乏特异性,表现出表型的重叠性,给疾病诊断与鉴别诊断带来挑战。此外,心肌病在发作之前病情隐匿强,可能无症状,然而其首发症状可能是导致SCD的心律失常,因此研究总结不同亚型心肌病临床特征,明确其致病基因,对于优化患者管理,家系遗传咨询极为重要^[8]。本研究回顾性分析了咸宁市中心医院收治的心肌病患者,并对不同亚型患者的临床特征进行总结分析,进行了全外显子组测序(WES),对候选变异进行了致病性评估,探讨了变异与患者临床表型之间相关性。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

所有受试者均经三甲医院确诊为DCM和HCM,具体纳入标准如下。

DCM的临床诊断标准参考《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[9],具体为:①左心室舒张末内径在男性、女性中分别大于5.5、5.0cm或大于年龄和体表面积预测值 $2SD + 5\%$;②左心室射血分数 $<45\%$,左心室短轴缩短率 $<25\%$ 。

HCM的临床诊断标准参考《中国肥厚型心肌

病指南2022》^[10],具体为:①成人(年龄 ≥ 18 岁)HCM的诊断标准:心脏影像学检查发现一或多个左心室节段舒张末期最大心室壁厚度 $\geq 15\text{mm}$;对于家族性HCM中非先证者或基因检测阳性的个体,舒张末期最大心室壁厚度 $\geq 13\text{mm}$,亦可诊断HCM。②儿童(年龄 < 18 岁)HCM的诊断标准:对于无HCM家族史且无症状儿童,当左心室壁最大厚度超过预测正常值的 $2.5SD$ 时(即 $z > 2.5$)可诊断HCM;对于有明确HCM家族史或者致病基因检测阳性的患儿,采用 $z > 2$ 的阈值。

排除标准:发病时明确诊断为冠心病,缺血性、高血压性、甲亢性、贫血性、肺源性、先天性心脏病和心脏瓣膜等。

1.2 研究对象

本研究纳入咸宁市中心医院2021年1月至2024年8月收治的心肌病患者255例进行临床分析,男181例,女74例。DCM组确诊年龄(55.6 ± 15.2)岁,HCM组确诊年龄(59.6 ± 11.7)岁。并进行了全外显子组测序(WES)和遗传分析。本研究已经获得咸宁市中心医院伦理委员会批准实施(咸医伦字-K[2024]022号),所有参与者均签署知情同意书。

1.3 临床资料收集

研究通过收集患者数据信息时间点为患者首次就诊时或住院期间,通过医院his系统收集患者的基本信息,通过问诊和查阅病历资料获取患者的症状、既往病史等信息,对患者进行全面、规范的体格检查,记录阳性体征和阴性表现,根据纽约心脏协会NYHA心功能分级^[11]分为I、II、III、IV级。入院采用光电12导联心电图完善心电图检查,采用Philips Q7C型彩色多普勒超声诊断仪完善心脏超声。按照射血分数(EF)值,分为射血分数保留的心衰HFpEF($EF \geq 50\%$),临界范围的心衰HFmrEF($40\% \sim 49\%$),射血分数降低的心衰HFrEF($EF < 40\%$)。采用全自动生化分析仪SMT-120Pro生化检测等实验室检查患者血液样本资料。

1.4 基因检测

1.4.1 全外显子组测序

抽取患者静脉血约2mL,取样时间点为首次就诊时或住院期间,取标本地点在检验科,使用DNeasy Blood&Tissue Kit(Qiagen)从样本中抽提基因组DNA。文库构建步骤参考试剂盒说明书执行。经Pre-PCR构建完成的文库通过MGIEasy外



显子组捕获 V5 探针进行富集,再通过 PCR 扩增富集后产物。合格的文库使用 BGISEQ-200 平台上机测序。

1.4.2 生物信息分析

对测序平台产生的原始数据进行质量评估,去除低质量的 reads 以及接头污染。随后,使用 Burrows Wheeler Aligner (BWA) 将筛选后的 reads 比对至人类参考基因组 (HG19)。在基因组分析工具包 (GATK) 重新比对后,使用 bam 结果进行单核苷酸多态性 (SNPs) 和 Indels 的检测。对 SNPs 和 Indels 进行数据库注释,使用的公共数据库包括 dblocal (100 个正常人样本的突变频率数据库), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), dbNSFP (<http://varianttools.sourceforge.net/Annotation/DbNSFP>), HGMD (<http://www.hgmd.org/>) 和千人基因组 (<http://www.1000genomes.org/>)。使用 CNVkit 比较患者与正常人的平均测序深度对大片的缺失重复进行检测^[12]。最后,根据 2015 年发布的《美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南》^[13] 对检测到的变异位点进行致病性评级。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以频数 (%) 表示,组间比较采用两样本卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征比较

本次研究收集 255 例心肌病患者的临床资料,其中 DCM 121 例 (47.5%), HCM 134 例 (52.5%)。DCM 组平均发病年龄为 (55.6 ± 15.2) 岁, HCM 组平均发病年龄为 (59.6 ± 11.7) 岁。DCM 和 HCM 两组男女构成比存在显著性差异 ($P = 0.017$), DCM 组男性占比更高 (78.5%)。两组在高血压合并症上的差异具有显著性 ($P < 0.001$), HCM 组合并高血压的患者占比更高 (66.4%)。

根据纽约心脏协会 NYHA 心功能分级, DCM 组 III/IV 级占比为 62.8% (76/121)。HCM 组心功能 III/IV 级占比为 23.9% (32/134), 两组具有显

著性差异 ($P < 0.001$)。具体见表 1。

表 1 两组临床特征资料

临床参数	DCM (n=121)	HCM (n=134)	P
确诊年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.6 ± 15.2	59.6 ± 11.7	0.018
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	166.8 ± 7.4	165.5 ± 7.3	0.146
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	70.1 ± 14.5	69.1 ± 18.4	0.628
性别 [n (%)]			0.017
男	95 (78.5)	86 (64.2)	
女	26 (21.5)	48 (35.8)	
吸烟史 [n (%)]			0.545
无	96 (79.3)	101 (75.4)	
有	25 (20.7)	33 (24.6)	
饮酒史 [n (%)]			0.474
无	110 (90.9)	117 (87.3)	
有	11 (9.1)	17 (12.7)	
高血压史 [n (%)]			<0.001
无	70 (57.9)	45 (33.6)	
有	51 (42.1)	89 (66.4)	
糖尿病史 [n (%)]			0.852
无	104 (86.0)	113 (84.3)	
有	17 (14.0)	21 (15.7)	
NYHA 功能 [n (%)]			<0.001
I/II	45 (37.2)	102 (76.1)	
III/IV	76 (62.8)	32 (23.9)	

2.2 心电图、心脏彩超检查结果比较

心电图结果显示, DCM 组中 60.3% (73/121) 的患者合并心律失常, 而 HCM 组中 46.3% (62/134) 的患者合并心律失常, 结果存在显著性差异 ($P = 0.034$)。两组患者中心律失常最常见的类型均为窦性心动过速和心房颤动。

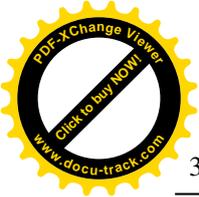
心脏彩超显示, 两组左房内径、左室舒张末径、左室射血分数存在显著性差异 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

表 2 两组心电图、心脏彩超结果比较

临床参数	DCM (n=121)	HCM (n=134)	P
心电图结果			0.034
正常 [n (%)]	48 (39.7)	72 (53.7)	
心律失常 [n (%)]	73 (60.3)	62 (46.3)	
心脏彩超			0.027
左房内径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	5.4 ± 5.9	4.1 ± 1.0	
左室舒张末径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	6.4 ± 1.0	4.6 ± 0.9	<0.001
左室射血分数 ($\bar{x} \pm s$, %)	37.8 ± 11.5	59.9 ± 10.3	<0.001
HFpEF [n (%)]	20 (16.5)	119 (89.5)	<0.001
HFmrEF [n (%)]	29 (24.0)	10 (7.5)	
HFrEF [n (%)]	72 (59.5)	4 (3.0)	

2.3 实验室检测结果比较

实验室检测结果显示, 两组血常规中红细胞、血红蛋白和血小板的值存在显著性差异 ($P < 0.01$)。两组 B 型血浆脑钠肽 (b-type natriuretic peptide, BNP) 之间存在显著性差异 ($P < 0.01$)。



两组 BNP 值异常率也存在显著性差异 ($P < 0.01$)。DCM 组 BNP 值异常的患者中 NYHA 心功能分级 \geq III 级的比例为 67.9% (72/106), 远高于 HCM 组 34.7% (25/72)。DCM 组 BNP 值异常的患者中心衰类型为 HFrEF 的比例最高, 为 64.2% (68/106), HCM 组 BNP 值异常的患者中心衰类型为 HFpEF ($EF \geq 50\%$) 的比例最高, 为 83.3% (60/72)。此外, 两组之间肌酸激酶同工酶、高密度脂蛋白和尿酸也存在显著性差异, 具体见表 3。

表 3 DCM 和 HCM 患者实验室检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床参数	DCM (n=121)	HCM (n=134)	P
白细胞/($\times 10^9/L$)	7.4 \pm 2.7	6.8 \pm 2.4	0.053
红细胞/($\times 10^{12}/L$)	4.6 \pm 0.7	4.2 \pm 0.7	<0.001
血红蛋白/(g/L)	140.1 \pm 18.4	128.0 \pm 24.2	<0.001
血小板/($\times 10^9/L$)	203.3 \pm 59.3	177.7 \pm 57.8	<0.001
B 型钠尿肽 BNP/(pg/mL)	1368.6 \pm 1383.2	722.4 \pm 1215.4	0.001
BNP 占比[n(%)]			
异常	106(87.6)	72(53.7)	<0.001
正常	15(12.4)	62(46.3)	
高敏肌钙蛋白/(ng/L)	188.1 \pm 879.9	260.0 \pm 691.2	0.760
肌红蛋白/(ng/mL)	87.4 \pm 132.9	91.8 \pm 177.5	0.826
肌酸激酶同工酶/(ng/mL)	4.9 \pm 4.9	14.3 \pm 26.3	<0.001
血钾/(mmol/L)	4.1 \pm 0.5	5.9 \pm 16.2	0.220
血钠/(mmol/L)	138.1 \pm 3.1	134.0 \pm 25.7	0.082
总胆固醇/(mmol/L)	3.9 \pm 0.9	4.2 \pm 1.0	0.010
甘油三酯/(mmol/L)	1.6 \pm 1.4	1.8 \pm 1.3	0.132
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.1 \pm 0.6	1.3 \pm 1.0	0.025
低密度脂蛋白/(mmol/L)	3.1 \pm 7.1	2.6 \pm 0.9	0.392
尿素/(mmol/L)	11.9 \pm 39.9	7.2 \pm 3.1	0.173
肌酐/(μ mol/L)	126.7 \pm 247.2	100.3 \pm 54.0	0.229
尿酸/(μ mol/L)	461.7 \pm 167.4	393.2 \pm 117.2	<0.001

2.4 基因检测结果

质控显示, 测序总数据量平均为 5.9Gb, 数据质量 Q30 平均为 96.3%, 目标区域平均深度 186.2X, 其中 $> 20X$ 位点所占比例均大于 90%。所有受检者均未检测到 CNV 突变, 检测到 4 个基因的 4 个杂合变异位点。其中与 DCM 相关的基因突变分别是 SCN5A 基因 c. 2441G $>$ A (NM_000335.5) 突变, 导致第 814 位氨基酸的精氨酸 (Arg) 被谷氨酰胺 (Gln) 替代; TTN 基因截短突变 (TTN-truncating variant, TTNtv) c. 92795_92798del; p. Lys30932fs (NM_001267550.2), 该突变导致编码的第 30392 号氨基酸之后的基因序列发生移码, 并在第 79 个氨基酸位置上出现了终止密码

子; 框内突变 MYH11: c. 3787_3789del; p. Lys1263del (NM_001040113.2)。与 HCM 相关的基因突变是 MYBPC3: c. 2669G $>$ A; p. Trp890* (NM_000256.3) 无义突变。MYBPC3 基因第 2669 位点由 G 突变为 A, 导致第 890 位氨基酸的色氨酸变为终止密码子, 从而使原本由 1274 个氨基酸组成的蛋白为截短蛋白。这一突变可能通过无义介导的 mRNA 降解 (Nonsense-mediated decay, NMD) 机制影响蛋白功能。

3 讨论

3.1 心肌病患者的临床特征分析

流行病学研究表明, 中国至少有 700 万 DCM 和 HCM 患者, 对国民健康构成严重威胁^[14]。研究^[14-15]发现, DCM 患者的发病率显著高于 HCM 患者, 且 DCM 患者的平均发病年龄较 HCM 患者年轻, 男性患者比例亦显著高于女性, 这与既往研究结果一致。在 DCM 和 HCM 患者中, 合并心律失常的发生率存在显著性差异。窦性心动过速和心房颤动是心律失常的常见原因, 这与先前研究的发现相似^[16]。EF 值低提示患者发生心血管不良事件的风险显著增加。本研究中 DCM 患者心衰程度为 HFrEF ($EF < 40\%$) 的患者比例高达 59.5%, 高于 HCM 患者的 3.0%。这一数据提示, DCM 患者可能面临更高的心脏事件风险, 包括心力衰竭的进展、心律失常和心脏性猝死。

BNP 是由心肌细胞分泌的一种激素, 其在心力衰竭患者的诊断、治疗及风险评估中已成为一个广泛应用的生物标志物^[17], 能够为心肌病患者提供有效的预后评价信息。本研究结果表明, DCM 和 HCM 组患者的 BNP 平均值远高于 > 100 pg/mL, DCM 患者的 BNP 异常率 (> 100) 显著高于 HCM 患者, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。此外, 在 BNP 水平异常的患者中, NYHA 心功能分级 \geq III 级的比例在两组间亦存在显著差异。与既往研究结果一致, DCM 患者的 NYHA III 或 IV 级患者中 BNP 值显著升高^[18], 这可能与 DCM 患者心室扩张和功能不全的程度更为严重有关。DCM 组 BNP 值异常的患者中心衰类型为 HFrEF 的比例最高, HCM 组 BNP 值异常的患者中心衰类型为 HFpEF 的比例最高, 这可能反映了 DCM 和 HCM 在心衰表现上的差异, DCM 患者更可能出现收缩功能障碍, 而 HCM 患者则更可能表现为舒张功能障碍。因此, 相较于 HCM 患者,

DCM 患者可能需要更为密切的监测和更为积极的治疗策略。在临床实践中,对于 BNP 水平升高的心肌病患者,应当采取更为积极的干预措施,并在治疗过程中密切监测 BNP 水平的变化,综合考虑患者的 BNP 水平、心功能分级、症状严重程度等因素,以实现个体化治疗。

3.2 基因检测结果分析

心肌病的临床表型多样,遗传因素是其最重要的致病因素之一,相关的致病基因超过 100 个,多为常染色体显性遗传。本研究进行全外显子组检测到 4 个基因的 4 个杂合变异位点,其中 3 个为既往已经报道的突变,1 个为本研究首次发现的突变。

SCN5A 基因功能获得性突变引发长 QT 综合征(longQ-tsyndrome, LQTS),功能缺失性突变与 Brugada 综合征相关,而功能缺失性和获得性突变均与 DCM 的发生有关^[19]。SCN5A:c. 2441G>A 错义突变已在多例 Brugada 综合征患者中报告,也在 2 例 DCM 患者中报道,但均未描述具体表型^[20-21]。

TTN 基因的截短突变 TTNtv 是成人 DCM 的常见原因,其临床表现和严重程度与 TTNtv 的位置相关。本研究中 p. Lys30932fs 位于 TTN 的 A 带区域,在这一区域的截短变异多表现为 DCM。TTNtv 的 DCM 携带者外显率呈现年龄依赖性,40 岁时为 95%,70 岁时高达 100%^[22]。携带 TTNtv 的患者在经过最佳药物治疗方案后,预后通常较好,出现较高的左心室逆重构率^[23]。

MYBPC3 基因突变的患者临床表型差异大,从无症状到晚期心力衰竭和心脏猝死不等。研究显示,MYBPC3 无义突变通过激活无义介导的 mRNA 降解信号通路 NMD 导致 HCM^[24]。一项研究^[25]显示,携带 MYBPC3 截短突变的 HCM 患者心脏组织中 MyBP-C 蛋白的表达量相比正常对照组降低了约 40%,这种表达量的降低与最大肌丝滑动速度的增加相关,这可能是导致 HCM 的发病机制。本研究中的 p. Trp890* 突变为无义突变,导致肽链缩短,可能通过 NMD 机制降解。同一氨基酸位置的其它突变 c. 2670G>Ap. Trp890* 在超过 10 例 HCM 患者中报道。

MYH11 基因 p. Lys1263del 框内突变在多例胸主动脉瘤/主动脉夹层患者中检测到,目前尚未有 MYH11 基因与 DCM 直接相关报道。然而一项功能研究^[26]显示 MYH11 基因在参与血管平滑肌

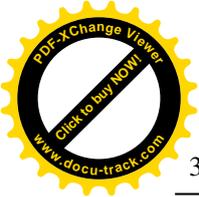
收缩代谢通路(hsa04270)上调表达。经 WES 检测未见其它引起心肌病及心律失常的致病突变。因此,认为 MYH11 基因 p. Lys1263del 变异可能是 DCM 的致病因素。

本研究的局限性在于:①本研究为单中心的研究,后续需要进一步扩大样本量,建立多中心研究;②未进行临床随访,不能了解患者的预后特征;③进行基因检测的样本量少,不能全面反应咸宁市心肌病患者遗传特征。后续需要更多样本进行遗传检测,并对阳性突变者家系进行级联筛查,建立心肌病临床和基因数据库,全面分析基因型和表型的相关性。

综上所述,本研究对咸宁市 255 例心肌病患者进行了深入的临床调查与分析。研究结果对于优化该地区心肌病患者的治疗方案具有显著的临床意义,并为建立咸宁市心肌病患者数据库提供了重要依据。进行全外显子组检测发现了 4 个致病、可能致病突变,其中一个为首次发现。研究同时丰富了中国心肌病人群的遗传型-表型谱,为心肌病的早期诊断及遗传咨询提供了新的科学依据,具有潜在的临床应用价值。

参考文献:

- [1] GRASSO M, BONDAVALLI D, VILARDO V, et al. The new 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: a guiding path for cardiologist decisions [J]. Eur Heart J Suppl, 2024, 26 (Suppl 1) : i1
- [2] LEHMAN S J, CROCINI C, LEINWAND L A. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies [J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19 (6) : 353
- [3] HEYMANS S, LAKDAWALA N K, TSCHÖPE C, et al. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches [J]. Lancet, 2023, 402 (10406) : 998
- [4] FERREIRA A, FERREIRA V, ANTUNES M M, et al. Dilated cardiomyopathy: a comprehensive approach to diagnosis and risk stratification [J]. Biomedicines, 2023, 11 (3) : 834
- [5] MARON B J, DESAI M Y, NISHIMURA R A, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79 (4) : 372
- [6] GIRI P, MUKHOPADHYAY A, GUPTA M, et al. Dilated cardiomyopathy: a new insight into the rare but common cause of heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2022, 27 (2) : 431
- [7] 张琼. 扩张型心肌病 28 例护理体会 [J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2014, 130 (4) : 343
- [8] CROTTI L, BRUGADA P, CALKINS H, et al. From gene-



- discovery to gene-tailored clinical management: 25 years of research in channelopathies and cardiomyopathies [J]. *Europace*, 2023, 25(8): euad180
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 421
- [10] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 中国肥厚型心肌病指南 2022 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 6(2): 80
- [11] ROHDE L E, ZIMERMAN A, VADUGANATHAN M, et al. Associations between new york heart association classification, objective measures, and long-term prognosis in mild heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(2): 150
- [12] TALEVICH E, SHAIN A H, BOTTON T, et al. CNVkit: genome-wide copy number detection and visualization from targeted DNA sequencing [J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(4): e1004873
- [13] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405
- [14] ZHANG Y, LIU M, LI P, et al. The burden and management competency of cardiomyopathies in China: a nationwide survey study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 46: 101062
- [15] ENZAN N, MATSUSHIMA S, IDE T, et al. Clinical characteristics and contemporary management of patients with cardiomyopathies in Japan-report from a national registry of clinical personal records [J]. *Circ Rep*, 2021, 3(3): 142
- [16] MIZIA-STEC K, CAFORIO A, CHARRON P, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the cardiomyopathy/myocarditis registry of the EURObservational research programme of the european society of cardiology [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3601
- [17] BEREZIN A E, BEREZIN A A. Biomarkers in heart failure: from research to clinical practice [J]. *Ann Lab Med*, 2023, 43(3): 225
- [18] MARIÉS L, MANITIÚ I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(7): 286
- [19] REMME C A. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2023, 378(1879): 20220164
- [20] MAZZAROTTO F, TAYAL U, BUCHAN R J, et al. Re-evaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 387
- [21] KOLOKOTRONIS K, PLUTA N, KLOPOCKI E, et al. New insights on genetic diagnostics in cardiomyopathy and arrhythmia patients gained by stepwise exome data analysis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2168
- [22] KAYVANPOUR E, SEDAGHAT-HAMEDANI F, AMR A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(2): 127
- [23] AKHTAR M M, LORENZINI M, CICERCHIA M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(10): e6832
- [24] TUDURACHI B S, ZĂVOI A, LEONTE A, et al. An update on MYBPC3 gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Scin*, 2023, 24(13): 10510
- [25] O'LEARY T S, SNYDER J, SADAYAPPAN S, et al. MYBPC3 truncation mutations enhance actomyosin contractile mechanics in human hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 165
- [26] SHAO X, ZHANG X, YANG L, et al. Integrated analysis of mRNA and microRNA expression profiles reveals differential transcriptome signature in ischaemic and dilated cardiomyopathy induced heart failure [J]. *Epigenetics*, 2021, 16(8): 917

(收稿日期: 2024-10-18)



引文格式:葛仁英,熊婷,刘盼,等.咸宁市地中海贫血的基因突变类型及血液学特征分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):39-42.

咸宁市地中海贫血的基因突变类型 及血液学特征分析

葛仁英,熊婷,刘盼,邓福维

(咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院血液内科,湖北咸宁 437100)

摘要:目的 通过描述性研究全面了解咸宁市人群地中海贫血患者的检出率、基因突变类型、分布特征、性别差异以及血液学特征。方法 收集我院门诊及住院治疗中进行地中海贫血基因检测的患者共 3105 例,采集所有纳入研究样本人群的 EDTA 抗凝血,进行血常规检测,同时用 PCR-反向点杂交法检测 α 和 β 地中海贫血基因,通过显色的方式判断样本基因型。结果 3105 例样本中经地贫基因检测确诊地中海贫血的患者 223 例,阳性检出率为 7.18%。其中男 32 例,女 191 例,在性别分布上无明显差异($X^2 = 0.189, P = 0.663$)。确诊患者中 α -地贫基因阳性样本为占 125 例,为 56.05%; β -地贫基因阳性样本占 95 例,为 42.60%;另外 $\alpha\beta$ -地贫基因阳性样本仅占 3 例,为 1.35%。本研究共检测出 8 种 α -地中海贫血基因型,主要的基因型是 $-\alpha3.7/\alpha\alpha$ 、 $--SEA/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha4.2/\alpha\alpha$,分别占 45.60%、37.60% 和 9.60%, 占有 α 地中海贫血突变携带者的 92.80%; β -地中海贫血基因型共检测出 11 种,主要的基因型是 $\beta654/\beta N$ 、 $\beta41-42/\beta N$ 和 $\beta17/\beta N$,分别占 43.16%、28.43% 和 9.47%; $\alpha\beta$ -复合型地贫共检测出 3 例,基因型分别为 $-\alpha3.7/\alpha\alpha\&\beta41-42\beta N$ 、 $--SEA/\alpha\alpha\&\beta41-42\beta N$ 、 $-\alpha4.2/\alpha\alpha\&\beta IVS-II-654/\beta N$ 。对正常组、 α -地贫组、 β -地贫组的相关血液学指标包括血红蛋白(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 咸宁市地贫阳性检出率及基因型与湖北省其他地区有差异,检测地贫基因,对提高咸宁区域地贫防治进而引导优生优育可提供帮助,并且血常规中红细胞相关参数对于地贫的筛查具有临床意义。

关键词:地中海贫血;基因突变;血液学参数

中图分类号:R552

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-039-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024091308

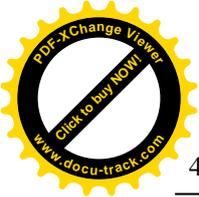


Analysis of Gene Mutation Types and Hematological Characteristics of Thalassemia in Xianning City

GE Ren-ying, XIONG Ting, LIU Pan, et al

(Department of Hematology, Xianning Central Hospital, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To comprehensively understand the positive rate, mutation types, distribution characteristics, gender differences and hematology characteristics of thalassemia patients in the population of Xianning City through descriptive research. **Methods** A total of 3105 patients who underwent gene testing for thalassemia in our outpatient and inpatient clinics at our hospital were collected. EDTA anticoagulated blood was collected from all the sample population included in the study for routine blood tests. PCR-reverse dot hybridization was used to detect α and β thalassemia genes, and the sample genotype was determined by color development. **Results** Among the 3105 samples, 223 patients were diagnosed with thalassemia by genetic testing for thalassemia, with a positive detection rate of 7.18%. Among them, 32 were males and 191 were females, with no significant difference in gender distribution ($\chi^2 = 0.189, P = 0.663$). Among the confirmed patients, 125 cases were positive for β -thalassemia gene, accounting for 56.05%; 95 cases were positive for β -thalassemia gene, accounting for 42.60%. Only 3 cases were positive for $\alpha\beta$ -thalassemia gene, accounting for 1.35%. A total of 8 genotypes of α -thalassemia were detected in this study, the top ranked genotype is $-\alpha3.7/\alpha\alpha$, $--SEA/\alpha\alpha$ and $-\alpha4.2/\alpha\alpha$, accounting for 45.60%, 37.60%, and 9.60% respectively and accounting for 92.80% of all α -thalassemia gene carriers. A total of 11 genotypes of β -thalassemia were detected, with the top ranking being $\beta654/\beta N$, $\beta41-42/\beta N$ and $\beta17/\beta N$, accounting for 43.16%, 28.43%, and 9.47% respectively. Three cases of $\alpha\beta$ -compound poverty were



detected with genotypes as follows: $-\alpha 3.7 / \alpha \alpha \& \beta 41-42 / \beta N$, $--SEA / \alpha \alpha \& \beta 41-42 / \beta N$, $-\alpha 4.2 / \alpha \alpha \& \beta IVS-II-654 / \beta N$. The relevant hematological indicators including hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were compared among the normal group, α -thalassemia group, and β -thalassemia group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive detection rate and genotype of thalassemia in Xianning City are different from other areas in Hubei Province. Detecting of thalassemia genes can help improve the prevention and control of thalassemia in Xianning and guide eugenics and postnatal care. In addition, the red blood cell-related parameters in routine blood tests are clinically significant for the screening of thalassemia.

KEY WORDS: Thalassemia; Genetic mutation; Hematology parameters

地中海贫血是世界上最常见的遗传性疾病之一, 主要由于珠蛋白基因突变分别导致 α 和 β 蛋白水平低和/或功能障碍^[1]。世界上约有 2% 的人口是地中海贫血基因的携带者, 地中海贫血主要多见于东南亚、中东、地中海人群, 另外北非和中非也较常见^[2]。我国地中海贫血在南方非常普遍, 地中海贫血基因缺陷率为 2.5% ~ 20%, 特别是在广西和广东地中海贫血基因缺陷率高达 20% 及 10%^[3-4]。有研究发现, 湖北省孕产妇的地贫基因携带率高达 5.44% 左右^[5]。目前, 重症地中海贫血患者除了骨髓移植外, 输血是常见的治疗方式, 给家庭和社会带来了巨大负担^[6]。本研究通过对咸宁市地中海贫血基因筛查, 为地中海贫血的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月至 2023 年 5 月于我院门诊及住院治疗中进行地中海贫血(以下简称地贫)基因检测的样本共 3105 例, 其中男 477 例, 女 2628 例。根据患者血液学、基因检测结果进行综合分析。纳入标准: ①孕期接受地中海贫血基因检测的产检或常规体检人群。②血常规提示小细胞低色素性贫血 (MCV < 82 fL、MCH < 27 pg、MCHC < 316 g/L)。排除标准: ①缺铁性贫血患者; ②慢性病性贫血患者; ③半年内接受过输血治疗的患者; ④其他血液病患者。该研究已获得医院伦理委员会批准, 且所有纳入研究的患者均知情同意。

1.2 试剂与仪器

血常规相关的参数检测使用迈瑞全自动五分类血液细胞分析仪, 试剂来自于迈瑞生物有限公司。地贫基因的检测使用 DNA 快速提取试剂盒 (QIAGEN, 德国) 从血液样本中分离基因组 DNA。核酸提取采用 Smart32 核酸提取仪 (广州达安基因股份有限公司)。PCR 扩增则使用的是 Veriti Dx 热循环仪 (赛默飞世尔科技有限公司)。杂交

仪型号为 YN-H48 (亚能生物技术有限公司)。 α -、 β -地中海贫血基因检测试剂盒 (PCR-反向点杂交法)。

1.3 地贫基因检测方法

采集所有纳入研究样本人群的 EDTA 抗凝血, 用 PCR-反向点杂交方法, 可以同时测定三个缺失的 α -地中海基因 ($--SEA$ 、 $-\alpha 3.7$ 和 $-\alpha 4.2$)、3 种突变型 α -地贫 ($\alpha CS\alpha$ 、 $\alpha WS\alpha$ 及 $\alpha QS\alpha$)、17 种 β 地贫基因点突变 (41-4M、17M、IVS-II-654M、71-7M、8M、 βEM 、43M、14-15M、-30M、-3M、-9M、CapM、IntM、31M、IVS-I-1M), 通过显色的方式判断样本基因型。

1.4 统计学方法

基因检测数据以例数和构成比进行分析描述。采用 SPSS 27.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析及卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫基因检测结果分布情况

3105 例样本中确诊地中海贫血的患者有 223 例, 阳性检出率为 7.18%。确诊患者中 α -地贫基因阳性样本 125 例 (56.05%), β -地贫基因阳性样本 95 例 (42.60%), 另外 $\alpha\beta$ -地贫基因阳性样本 3 例 (1.35%), 见表 1。其中男性患者 32 例, 检出率为 6.71% (32/477), 女性患者 191 例, 检出率为 7.27% (191/2628), 在性别分布上无明显差异 ($\chi^2 = 0.189, P = 0.663$)。

表 1 3105 例样本地贫基因检测结果分布情况

贫血类型	例数/n	总例数占比/%	基因阳性占比/%
α -地贫	125	4.02	56.05
β -地贫	95	3.06	42.60
$\alpha\beta$ -地贫	3	0.10	1.35
地贫基因阴性	2882	92.82	-
合计	3105	100	100



2.2 α -地贫基因检测结果分布情况

125例 α -地贫基因阳性样本中主要为静止型 α -地贫和轻型 α -地贫两种临床类型,其中静止型 α -地贫主要为 $-\alpha3.7/\alpha\alpha$ 占45.60%,其次为 $-\alpha4.2/\alpha\alpha$ 占9.60%,轻型 α -地贫主要为 $--SEA/\alpha\alpha$ 占37.60%,其次为 $-\alpha3.7/-\alpha3.7$ 占2.40%,中间型 α -地贫仅1例,基因型为 $--SEA/-\alpha4.2$ 。见表2。

表2 α -地贫基因检测结果分布情况

临床类型	基因型	例数/n	占 α -地贫百分比/%
静止型 α -地贫	$-\alpha3.7/\alpha\alpha$	57	45.60
	$-\alpha4.2/\alpha\alpha$	12	9.60
	$\alpha QS\alpha/\alpha\alpha$	2	1.60
	$\alpha WS\alpha/\alpha\alpha$	1	0.80
中间型 α -地贫	$--SEA/-\alpha4.2$	1	0.80
轻型 α -地贫	$-\alpha3.7/-\alpha3.7$	3	2.40
	$-\alpha4.2/-\alpha4.2$	2	1.60
	$--SEA/\alpha\alpha$	47	37.60
合计	-	125	100

2.3 β -地贫基因检测结果分布情况

95例 β -地贫基因阳性样本中,以基因型 $\beta41-42/\beta N$ 、 $\beta654/\beta N$ 、 $\beta IVS-II-654/\beta N$ 、 $\beta17/\beta N$ 为主,其中 $\beta41-42/\beta N$ 占28.43%, $\beta654/\beta N$ 占22.11%, $\beta IVS-II-654/\beta N$ 占21.05%;其次 $\beta17/\beta N$ 占9.47%, $\beta71-72/\beta N$ 占5.26%, $\beta27-28/\beta N$ 占4.21%。见表3。

表3 β -地贫基因检测结果分布情况

基因型	例数/n	占 β -地贫百分比/%
$\beta654/\beta N$	41	43.16
$\beta41-42/\beta N$	27	28.43
$\beta17/\beta N$	9	9.47
$\beta71-72/\beta N$	5	5.26
$\beta27-28/\beta N$	4	4.21
$\beta-28/\beta N$	3	3.16
$\beta E/\beta N$	2	2.11
$\beta Cap/\beta N$	1	1.05
$\beta14-15/\beta N$	1	1.05
$\beta-29/\beta E$	1	1.05
$\beta-29/\beta N$	1	1.05
合计	95	100

2.4 $\alpha\beta$ -复合型地贫检测结果

3105例地贫基因检测样本中,共检测出 $\alpha\beta$ -复合型地贫3例,基因型分别为 $-\alpha3.7/\alpha\alpha\&\beta41-42\beta N$ 、 $--SEA/\alpha\alpha\&\beta41-42/\beta N$ 、 $-\alpha4.2/\alpha\alpha\&\beta IVS-II-654/\beta N$ 。

2.5 正常组、 α -地贫组与 β -地贫组血液学指标特征

通过比较咸宁市 α -地贫组、 β -地贫组与正常

对照组血常规相关参数指标,结果发现 α -地贫组与对照组相比,MCV、MCH、MCHC低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是Hb指标与对照组相比差异不显著($P > 0.05$)。而 β -地贫组与对照组相比,MCV、MCH、MCHC、Hb均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 咸宁市 α -地贫及 β -地贫患者血常规参数特点($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	Hb/(g/L)
对照组	2882	89.5 \pm 5.5	30.3 \pm 2.7	332.7 \pm 12.4	123.6 \pm 14.5
α -地贫	125	80.75 \pm 5.6*	26.1 \pm 2.2*	324.5 \pm 9.7*	120.6 \pm 15.7
β -地贫	95	64.1 \pm 6.5*	20.4 \pm 1.5*	317.7 \pm 10.1*	103.8 \pm 19.5*

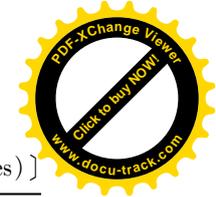
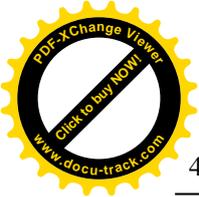
与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

地中海贫血是一种遗传性疾病,是世界上最流行的血红蛋白病之一,它是由基因突变或某些关键基因片段缺失引起的。地中海贫血在世界范围内普遍存在, α 地中海贫血在亚洲和非洲人群中常见,而 β 地中海贫血在地中海人群中更为普遍,但它在东南亚和非洲也相对常见^[7]。目前还未研究出治疗地中海贫血经济、有效的方案。重型地中海贫血是一种严重的疾病,长期预后取决于输血和铁螯合疗法的治疗依从性,并且重型地中海贫血累及多器官导致严重并发症^[8]。因此,在婚前进行地中海贫血基因的筛查和产前诊断显得至关重要。

本研究通过在我院门诊及住院患者中进行地中海贫血基因检测,包括产前筛查、小细胞低色素性贫血等患者,3105例样本中确诊地中海贫血223例,阳性检出率7.18%,在湖北省内低于武汉市经开区人群11.15%^[9]和荆州地区8.49%^[10]。国内外有研究结果^[5,11]表明,不同国家,不同省份,甚至同一省份不同地区地中海贫血基因的突变类型及阳性检出率均有明显差异。本地区 α -地贫占比56.05%, β -地贫占比42.60%, $\alpha\beta$ -地贫占比1.35%,以 α 地贫为主,其次是 β 地贫, $\alpha\beta$ 复合型地贫较少见,在性别分布上无明显差异,与武汉、黄石和荆州等地区大体上分布一致^[10,12-13]。

我国 α -地中海贫血基因型主要为 $-\alpha3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha4.2/\alpha\alpha$ 及 $--SEA/\alpha\alpha$,本研究共检测出8种 α -地中海贫血基因型,包含 $-\alpha3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha4.2/\alpha\alpha$ 、 $\alpha QS\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha WS\alpha/\alpha\alpha$ 、 $--SEA/-\alpha4.2$ 、 $-\alpha3.7/-\alpha3.7$ 、 $-\alpha4.2/-\alpha4.2$ 、 $--SEA/\alpha\alpha$,排名靠前的基因型是



$-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $--SEA/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$, 分别占 45.60%、37.60% 和 9.60%, 占有 α 地中海贫血突变携带者的 92.80%。 α 贫血主要以静止型和轻型为主, 只有 1 例中间型, 与湖北省其他地级市分布情况大体一致, 但构成比有所不同^[13-15]。在我国 β -地中海贫血最常见的突变包括 CD41-42、IVS-II-654、CD17、-28 和 -29, 占中国人群中所有 β -地中海贫血的 90.0% 以上^[16], 本研究共检测出 11 种 β -地中海贫血基因型, 排名靠前的是 $\beta 654/\beta N$ 、 $\beta 41-42/\beta N$ 和 $\beta 17/\beta N$, 分别占 43.16%、28.43% 和 9.47%, 与武汉 β -地中海贫血基因型的构成比极为相似^[17], 而广西和广东多以基因型 $\beta 41-42/\beta N$ 最为常见^[18]。本研究共检测出 $\alpha\beta$ -复合型地贫 3 例, 基因型分别为 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ & $\beta 41-42/\beta N$ 、 $--SEA/\alpha\alpha$ & $\beta 41-42/\beta N$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ & $\beta IVS-II-654/\beta N$, $\alpha\beta$ -复合型基因型检出率较低, 与武汉市经开区人群地中海贫血基因检测结果相似, 构成比例低于国内大部分地区^[14, 19-20]。由于基因缺失或突变, α 或 β 肽链合成障碍, 血红蛋白结构合成异常或红细胞破坏过多, 进而导致血常规中红细胞相关参数指标发生变化。本研究发现, 咸宁市 α -地贫患者血常规中 MCV、MCH、MCHC 均明显低于正常对照组, 而 β -地贫患者除了上述指标低于对照组外, Hb 同样显著低于对照组, 因此, 血常规中相关参数对于临床作为初筛地中海贫血患者具有临床意义, 这一结果与文献^[21]报道基本一致。

咸宁市位于湖北省东南部, 同时也与湖南、江西接壤, 不属于地中海贫血高发区域。但由于人口流动性较大, 地中海贫血基因的突变类型及阳性检出率与湖北省其他地区有一定的差异性。基因检测技术能有效检测出地中海贫血基因的种类, 为地中海贫血的诊治提供依据。鉴于地中海贫血临床症状较隐匿, 且目前无特效治疗手段, 临床早期诊断尤为重要。血常规检测方便, 可用于平常体检, 研究发现红细胞各参数指标有助于地贫的早期筛查, 具有一定的临床价值。充分掌握咸宁市的地贫基因来源状况, 对提高地贫防治, 进而引导优生优育具有重要的经济价值和社会效益。

参考文献:

- [1] SHAFIQUE F, ALI S, ALMANSOURI T, et al. Thalassemia, a human blood disorder[J]. Braz J Biol, 2021, 83: e246062
- [2] 周晓萍, 刘腾, 庞雪利, 等. 地中海贫血基因检测结果

- 及血液学表型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1527
- [3] XIAN J, WANG Y, HE J, et al. Molecular epidemiology and hematologic characterization of thalassemia in Guangdong Province, Southern China[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2022, 28: 10760296221119807
 - [4] 李长钢. 地中海贫血临床诊治中存在的问题[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(8): 714
 - [5] CHENG Y, CHEN M, YE J, et al. The prevalence and outcomes of α - and β -thalassemia among pregnant women in Hubei Province, Central China: an observational study[J]. Medicine, 2022, 101(9): e28790
 - [6] ZHU Y, SHEN N, WANG X, et al. Alpha and beta-Thalassemia mutations in Hubei area of China[J]. BMC medical genetics, 2020, 21(1): 6
 - [7] MERKELEY H, BOLSTER L. Thalassemia[J]. CMAJ, 2020, 192(41): E1210
 - [8] ZHANG H, ZHABYEYEV P, WANG S, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(7): 1925
 - [9] 王栋, 张丹, 颜新生, 等. 武汉市经开区人群地中海贫血基因检测结果及血液学筛查指标分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(8): 1369
 - [10] 刘荟敏, 张江召, 臧思斌. 湖北荆州地区 193 例地中海贫血基因型分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(3): 200
 - [11] 王燕燕, 李晓辉, 徐西华. 地中海贫血诊治进展与我国现状[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(6): 473
 - [12] 蔡文倩, 胡晞江, 戴翔, 等. 中国武汉地区孕妇地中海贫血基因检测及产前诊断[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6): 1919
 - [13] 柯海燕, 李胜, 朱彦儒, 等. 黄石地区 30554 例新生儿地中海贫血筛查的基因型和临床表型分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(3): 328
 - [14] 罗卉丽, 陈秀兰, 王晓娟. 十堰地区 38626 例新生儿地中海贫血筛查及基因检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 100
 - [15] 蔡文倩, 胡晞江, 熊乾, 等. 中国武汉地区新生儿 α -地中海贫血基因型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 219
 - [16] CHEN P Q, LIANG Q N, HUANG T S, et al. A simple, rapid, and highly sensitive electrochemical DNA sensor for the detection of α - and β -thalassemia in China[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(5): 719
 - [17] 熊乾, 胡晞江, 戴翔, 等. 中国武汉地区新生儿 β -地中海贫血基因型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 170
 - [18] 陆雪梅. 4830 例地中海贫血基因突变类型、人群分布及产前基因诊断结果分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013
 - [19] 杜伟, 欧阳小峰, 甘承文, 等. 重庆地区 8024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5): 694
 - [20] 王梁, 左杨瑾, 林丽, 等. 广西地区人群地中海贫血基因型[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 491
 - [21] 曾建涛, 聂珂, 代涛, 等. 重庆市长寿区地中海贫血基因及血常规参数特征分析[J]. 中国现代医生, 2024, 62(2): 38

(收稿日期: 2024-09-13)



引文格式:李岐,孙晟.利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的疗效及其对肝功能影响研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):43-47.

利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的疗效及其对肝功能影响研究

李岐¹,孙晟²

[1.通山县人民医院,湖北通山 437699;2.泰康同济(武汉)医院药学部]

摘要:目的 分析利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的疗效及其对肝功能影响。方法 选取本院收治的82例肺结核患者为研究对象,均使用抗结核治疗方案,将采用利福平片治疗的41例患者纳入对照组,将采用利福喷丁治疗的41例患者纳入观察组,观察两组痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率、临床治疗效果、肝功能情况、T细胞亚群水平、鸟苷酸结合蛋白5(GBP5)表达量及药物不良反应。结果 用药后6个月,观察组痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率、治疗有效率较对照组高(P 均 <0.05);两组肝功能各指标均较治疗前高($P<0.05$),但观察组均较对照组低($P<0.05$);两组 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 指标比治疗前低, $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 指标均较治疗前高($P<0.05$),GBP5均较治疗前低($P<0.05$),且观察组比对照组更显著(P 均 <0.05);观察组不良反应较对照组少($P<0.05$)。结论 肺结核治疗中采用常规抗结核治疗方案的同时辅以利福喷丁治疗效果相对更好,且药物不良反应发生率低,使用价值较好。

关键词:肺结核;利福喷丁;利福平;痰涂片转阴率;肝功能指标;T细胞亚群

中图分类号:R521

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-043-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024081906



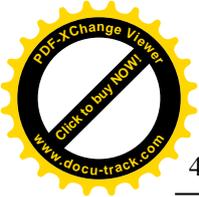
Study on the Efficacy and Liver Function Impact of Rifapentine and Rifampicin in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

LI Qi, SUN Sheng

(Tongshan County People's Hospital, Tongshan Hubei 437699, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the efficacy and liver function impact of rifapentine and rifampicin in the treatment of tuberculosis. **Methods** 82 patients with pulmonary tuberculosis who were admitted and treated in our hospitals were selected as the research subjects. All patients were received anti-tuberculosis treatment plan. 41 patients were included in the control group and treated with rifampicin tablets, the other 41 patients were included in the observation group and treated with rifapentine. The sputum smear conversion rate, cavity closure rate, lesion absorption rate, clinical treatment effect, liver function, T cell subpopulation level, GBP5 expression level, and drug adverse reactions were observed in both groups. **Results** After 6 months of medication, the observation group had a higher rate of sputum smear conversion, cavity closure, lesion absorption and clinical treatment effect than those in the control group ($P<0.05$). All liver function indicators in both groups were higher than the indicators before treatment ($P<0.05$). But the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The $CD3^+$ and $CD8^+$ indicators in both groups were lower than the value before treatment, while the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ indicators were higher than the value before treatment ($P<0.05$). The GBP5 levels in both groups were lower than the levels before treatment ($P<0.05$), and the level in the observation group was more significant ($P<0.05$). The observation group had the fewer adverse reactions compared to the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of pulmonary tuberculosis, the use of conventional anti-tuberculosis therapy combined with rifapentine treatment is relatively more effective, as well as the lower incidence of adverse drug reactions and higher use value.

KEY WORDS: Pulmonary tuberculosis; Rifapentine; Rifampicin; Sputum smear conversion rate; Liver function indicators; T cell subpopulation



肺结核作为致死性较高的感染性疾病,影响社会公共卫生安全。肺结核治疗中强调抗结核药物长期使用,多种有效的一线抗结核药物被广泛使用,如异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇等,但部分患者药物临床使用效果低^[1],需要优化抗结核治疗方案。利福喷丁与利福平在抗结核治疗中均具有较好的使用效果。利福平是有机化合物利福霉素,作为广谱抗生素其抗菌效果较好^[2]。利福喷丁是一种临床正在应用的广谱利福霉素类半合成抗生素,对结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、麻风杆菌、革兰阳性菌以及利福类以外的抗结核药物耐药的结核分枝杆菌同样有良好的抗菌效果^[3]。本研究选取我院收治的82例肺结核患者,予以利福喷丁与利福平治疗,分析两种药物在结核病治疗中的可行性。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①与《肺结核诊断标准》^[4]中肺结核诊断标准相符,且经影像学检查辅助诊断;②痰菌涂片呈阳性;③意识清楚、交流正常;④知情;⑤病历完整无信息缺失。

排除标准:①合并其他严重肺部疾病,如肺部肿瘤、肺大疱等;②合并肝肾等重要脏器功能不全;③易敏体质;④已知对利福霉素类药过敏;⑤先天性呼吸道畸形;⑥处于妊娠或哺乳阶段;⑦合并认知精神或认知障碍。

1.2 一般资料

选取2022—2023年医院接诊并予以救治的82例肺结核患者为研究对象,将采用利福平片治疗的41例患者纳入对照组,将采用利福喷丁治疗的41例患者纳入观察组。对照组男23例,女18例;年龄28~71岁,均值(48.25±8.61)岁;病程3~9个月,均值(6.12±1.03)个月;体质指数18.2~25.6kg/m²,均值(22.02±1.17)kg/m²。观察组男24例,女17例;年龄28~69岁,均值(48.52±8.19)岁;病程3~10个月,均值(6.18±1.07)个月;体质指数18.0~25.3kg/m²,均值(22.04±1.22)kg/m²。两组性别、年龄、病程、体质指数无差异($P>0.05$),可比。此项目已得到医学伦理委员会审核通过。

1.3 方法

两组均常规接受抗结核治疗,用药方案如下:口服异烟肼片(国药准字H21022350,沈阳红旗制

药,0.1g)1次/d,0.3g/次;口服乙胺丁醇片(国药准字H21022349,沈阳红旗制药,0.25g)0.75g/次/d;口服吡嗪酰胺片(国药准字H51020876,成都锦华药业,0.25g)0.75g/次,2次/d。

对照组在常规抗结核基础上增加利福平片(国药准字H11020094,华润赛科药业,0.15g)口服,0.45g/次/d,持续用药2个月,改为口服异烟肼(0.3g/次/d)+利福平(0.60g/次/d)。

观察组在常规抗结核基础上增加利福喷丁胶囊(国药准字H10940211,四川省长征药业,0.15g)口服,0.6g/次,2~3次/周,持续用药2个月,改为异烟肼(0.3g/次/d)+利福喷丁(0.6g/次,2次/周)。

两组均持续用药6个月,观察效果。

1.4 观察指标

(1)痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率:各指标判定标准如下:①痰涂片转阴率:依据实验室痰检结果评估,依痰抗酸杆菌涂片呈阴性病例数统计转阴率,统计时间分别为用药后2个月、4个月、6个月。②空洞闭合率:依据影像学检查结果评估,以治疗后空洞完全消失(闭合)或空洞直径缩小 $\geq 50\%$ 为闭合;以空洞直径缩小介于0~50%为缩小;以空洞直径增大或无改变为无效。以闭合、缩小病例数占比计算总闭合率。统计时间为用药后6个月。③病灶吸收率:依据影像学检查结果评估,以治疗后空洞消失,病灶缩小 $\geq 50\%$ 为吸收明显;以治疗后空洞缩小 $< 50\%$,病灶缩小介于30%~49%为吸收;以治疗后空洞无变化,病灶缩小 $< 30\%$ 为无效。以吸收、吸收明显病例数占比计算总吸收率。统计时间为用药后6个月。

(2)疗效:治疗后,结合患者病情表现评价,以病灶完全吸收,空洞闭合,症状基本消失,痰涂片呈阴性为痊愈;以病灶、空洞缩小 $\geq 50\%$,症状显著改善,痰涂片呈阴性为显效;以病灶、空洞缩小 $\geq 30\%$ 至 $< 50\%$,症状好转,痰涂片呈阴性为有效;以上述标准未达到,痰涂片仍呈阳性为无效。以痊愈、显效、有效病例占比计算总疗效。

(3)肝功能指标:采集静脉血样(5mL,空腹采集),离心(转速3000r/min,时间15min,半径8cm),获取血清待检。以全自动生化分析仪(BS-2000,深圳迈瑞生物)测定下述指标:碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(GOT)、谷丙转氨酶(GPT)。各指标测定时间:治



疗前、治疗6个月后。

(4) T 细胞亚群水平:与肝功能指标中保持相同血液样本处理方式,利用流式细胞术检查患者 T 细胞亚群水平,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平变化。

(5) GBP5 表达量:医务人员采集患者外周血实施单个核细胞分离,对 GBP5 基因表达量进行反转录-定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测。通过比较不同样本中 GBP5 基因的 Ct 值(循环阈值),定量评估 GBP5 的 mRNA 表达水平。

(6) 不良反应:统计用药期间副反应发生情况(皮疹、肝功能异常、白细胞减少、疲劳、消化道反应等)。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件。计量项(肝功能指标、T 细胞亚群水平、GBP5 基因表达量)以 *t* 检验, ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数项(痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率、疗效、不良反应等)以 χ^2 检验,% 表示;数据差异检验(组内及组间) $P < 0.05$ 有意义。

2 结果

2.1 两组痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率比较

用药治疗4个月、6个月后痰涂片转阴率对

比,观察组均高于对照组 ($P < 0.05$);用药治疗6个月后空洞闭合率、病灶吸收率,观察组均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组痰涂片转阴率、空洞闭合率、病灶吸收率比较[n(%)]

组别	例数	痰涂片转阴率			空洞闭合率	病灶吸收率
		治疗2个月	治疗4个月	治疗6个月		
对照组	41	28(68.29)	29(70.73)	31(75.61)	32(78.05)	30(73.17)
观察组	41	31(75.61)	37(90.24)*	38(92.68)*	39(95.12)*	39(95.12)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组疗效比较

观察组总有效率为 97.56%,对照组总有效率为 80.49%,观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组疗效比较[n(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总疗效
对照组	41	14(34.15)	10(24.39)	9(21.95)	8(19.51)	33(80.49)
观察组	41	23(56.10)	11(26.83)	6(14.63)	1(2.44)	40(97.56)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗前两组各指标比较,无统计学差异 ($P > 0.05$);治疗6个月后,两组各指标均较治疗前高 ($P < 0.05$),但观察组均较对照组低 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALP/(U/L)		AST/(U/L)		ALT/(U/L)		TBIL/(μ mol/L)		GOT/(U/L)		GPT/(U/L)	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
对照组	41	67.55 \pm 3.26	122.25 \pm 11.34*	24.12 \pm 3.55	51.03 \pm 5.68*	27.56 \pm 8.12	58.16 \pm 7.45*	10.82 \pm 2.02	38.55 \pm 8.12*	12.45 \pm 2.13	118.59 \pm 18.25*	12.11 \pm 2.35	101.26 \pm 21.03*
观察组	41	67.48 \pm 3.28	105.24 \pm 10.37**	24.18 \pm 3.52	39.48 \pm 4.55**	27.61 \pm 8.33	42.51 \pm 5.37**	10.59 \pm 2.13	30.26 \pm 7.14**	12.56 \pm 2.37	97.46 \pm 17.13**	12.10 \pm 2.41	87.43 \pm 17.59**

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.4 两组 T 细胞亚群水平比较

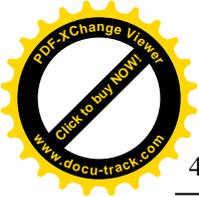
治疗前各指标比较,无统计学差异 ($P > 0.05$);治疗6个月后,两组 CD3⁺、CD8⁺ 指标比治疗前低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标均较治疗前高

($P < 0.05$);观察组 CD3⁺、CD8⁺ 指标比对照组低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标均较对照组高 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组 T 细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
对照组	41	68.20 \pm 7.12	64.11 \pm 5.39*	41.54 \pm 5.35	44.34 \pm 5.40*	36.73 \pm 6.69	33.61 \pm 6.03*	1.13 \pm 0.31	1.32 \pm 0.41*
观察组	41	68.50 \pm 8.72	61.02 \pm 4.94**	41.32 \pm 5.79	47.02 \pm 5.21**	36.61 \pm 6.33	30.23 \pm 6.46**	1.13 \pm 0.39	1.56 \pm 0.52**

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$ 。



2.5 两组 GBP5 表达量比较

治疗前两组 GBP5 无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后, 两组 GBP5 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组较对照组更低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组 GBP5 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 6 个月
对照组	41	1.60 ± 0.74	1.21 ± 0.01 *
观察组	41	1.58 ± 0.77	1.11 ± 0.03 *#

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 两组不良反应比较

观察组较对照组不良反应发生率更低 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	例数	皮疹	肝功能异常	白细胞减少	疲劳	消化道反应	总发生率
对照组	41	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	4(9.76)	10(24.40)
观察组	41	1(2.44)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.88)	3(7.32) *

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺结核为临床高发慢性呼吸系统传染性病症, 其传染性较强, 患病后以乏力、低热、咳嗽咳痰等为主要表现, 不仅对患者机体健康与生活质量存在严重影响, 还可能影响患者周边人员^[5]。肺结核进展期病例可能出现结节病灶或干酪样坏死, 影像学检查可见肺部空洞。当前临床针对肺结核的治疗以药物干预为主, 而常规药物往往疗效欠佳, 难以有效促进患者肺部空洞闭合; 而化疗药物尽管疗效较显著, 但易形成耐药性, 不利于患者后期治疗。因而, 还需结合患者实际病情与耐受情况, 合理选择更为安全、有效、可靠的用药方案。

利福平、利福喷丁均为当前临床较常用的抗肺结核药, 具有较好的肺结核治疗作用, 但相较之下, 前者半衰期短, 排泄率高, 需多次用药才能达到预期效果, 可导致患者肾脏负荷加重, 增加药物副反应风险^[6]; 后者药物半衰期则相对较长, 且药物吸收率较高, 细胞内药物浓度也相对较高, 可更好地发挥杀菌作用。相关临床研究^[7]也显示, 在肺结核治疗中应用含利福喷丁的抗结核方案, 可使细胞抗菌活性得到增强, 快速提高血药浓度, 以达到短时间改善患者病症的目的; 且该药还可减轻药物引发的肝脏损害, 有助于保护患者肝肾功能,

减少药物副反应, 提升药效与安全性。本次研究显示, 分别采用利福平(对照组)、利福喷丁(观察组)治疗下, 观察组用药后 4 个月、6 个月痰涂片转阴率均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组用药后 6 个月空洞闭合率、病灶吸收率均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 且观察组整体疗效高于对照组 ($P < 0.05$)。葛艳芬^[8]在相关研究中发现, 采用利福喷丁治疗下, 观察组治疗总有效率为 88.00% 较对照组(利福平)的 72.00% 明显更高, 与本研究结果相近。提示在肺结核治疗中, 应用利福喷丁较利福平效果更佳, 可提升患者病灶改善效果, 加快患者痰菌转阴进程, 缩短患者临床症状消退时间。利福平经口服进入人体后, 药物浓度峰值多在 1.5 ~ 4h 后到达, 药物半衰期在 4h 左右, 伴随用药周期的逐步增加, 药物半衰期可随之缩短, 体内血药浓度也会发生一定改变, 进而对药物抗菌效果产生一定影响, 故该药长期应用难以达到理想效果^[9]。利福喷丁亦为利福霉素类抗菌药, 属于利福平环戊基衍生物, 抗菌活性约为利福平的 2 ~ 10 倍。利福喷丁用药后, 体内药物浓度峰值约在 6 ~ 9h 后到达, 半衰期较长(约 18h), 药效较高, 用药安全性也较高。此外, 有研究^[10]显示, 利福喷丁具有较高的原核细胞多聚酶选择性, 故对结核分枝杆菌具有较高药物敏感性, 抗菌效果更佳; 且用药后可迅速被机体吸收, 在机体内广泛分布, 有助于加快患者症状改善时间, 促进其病灶吸收、空洞闭合。

同时, 本研究中, 观察组 ALP、AST、ALT、TBIL、GOT、GPT 均较对照组低 ($P < 0.05$), 提示对比利福平, 采用含利福喷丁的抗结核方案可减少对患者肝功能的影响, 提升用药安全性。利福平经口服用药后, 需经肝脏去乙酰化作用发挥功效, 达到灭菌功效, 因而, 该药长期使用存在一定肝毒性, 易引发肝功能障碍。利福喷丁则有所不同, 其进入人体后, 可结合患者体内蛋白质, 发挥广谱抗生素作用, 在人体内的蓄积量相对较低, 可较好地维持患者体内血药浓度处于正常水平范围, 以达到加快肺部病灶吸收、空洞闭合的作用, 降低肝损伤程度, 减少肝脏毒性, 减少药物副反应。

T 淋巴细胞主要是异质性淋巴细胞组成, 当机体被结核分枝杆菌刺激后, 会对人体免疫细胞产生影响, 导致机体免疫力降低。常规抗结核治疗中, 联合福喷丁, 更利于结核分枝杆菌清除, 从而改善肺空洞, 提升患者免疫能力。肺结核机体抵抗力降低通常和体内 CD4⁺T 淋巴细胞下降、



CD8⁺T 淋巴细胞增多存在关联。本次研究发现,治疗 6 个月后,两组 CD3⁺、CD8⁺ 指标比治疗前低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标均较治疗前高($P < 0.05$);观察组 CD3⁺、CD8⁺ 指标比对照组低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标均较对照组高。提示应用利福喷丁治疗肺结核可更好地改善机体免疫功能,提升疾病治疗效果。

结核分枝杆菌感染后,病菌主要集中在巨噬细胞内部,巨噬细胞是否能够将结核分枝杆菌杀灭,除和自身生理特性关联外,还和 GBP5 基因相关。GBP5 基因体现在具体防御及机体抗炎作用中,当机体免疫能力增强时,该基因的表达增加;当结核分枝杆菌降低后,炎症反应降低,该基因表达同样降低。此次研究发现观察组 GBP5 较对照组低,提示应用利福喷丁治疗肺结核可更好提升抗病毒效果。

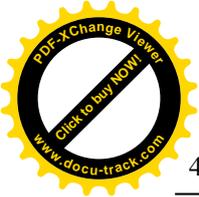
此外,本研究中,观察组不良反应较对照组少($P < 0.05$),提示利福喷丁用药方案较利福平更具安全性。利福平用药需保持空腹状态,口服药物后,机体胆汁排泄量会明显增加,易引发胃肠道反应,且会对患者肝脏造成一定损害。利福喷丁为利福平衍生物,其抗菌活性较利福平更强,具有药效强、吸收快、半衰期长等特点,且用药频次少(每周仅需用药 2~3 次),能够规避长期用药引发的多种副反应,减少用药不良反应。另外,肺结核患者治疗周期多较长,一旦反复停药极易引发耐药问题,影响治疗效果及预后,因而,在肺结核治疗中,在合理选用治疗方案的同时,也要注意把控用药剂量及疗程,以提升用药效果与安全性,规避长期用药存在的安全隐患。

综上,肺结核治疗中,对比含利福平的抗结核方案,含利福喷丁的抗结核方案疗效更佳,患者用药后痰菌转阴率更高,病灶改善更明显,且可减轻肝脏损害程度和机体炎症反应,保障用药安全,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 陈庆芝,刘正爱,刘绪多. 异烟肼、利福喷丁国产制剂和参比试剂在健康人群中的药代动力学及安全性研究[J]. 系统医学,2022,7(23):11
- [2] 俞净,叶扬,赵刚,等. 含利福喷丁与含利福平的抗结核方案对初治肺结核患者临床疗效与安全性的比较[J]. 系统医学,2023,8(12):86
- [3] 曹韶丽. 国产利福喷丁治疗肺结核的临床对照研究[J]. 航空航天医学杂志,2022,33(3):321
- [4] 刘小利,刘涛. 新版《肺结核诊断标准》解读[J]. 中华灾害救援医学,2018,6(4):181
- [5] 冯霏媚. 利福喷丁辅助抗生素对结核病患者免疫功能的影响[J]. 中国实用医药,2022,17(25):23
- [6] 董晨欢,龚青,张新房. 利福平和利福喷丁中亚硝酸根类杂质控制策略综述[J]. 中国新药杂志,2024,33(1):23
- [7] 孙莹. 利福喷丁、利福平在初治涂阳肺结核患者治疗中的疗效[J]. 中国药物经济学,2022,17(1):104
- [8] 葛艳芬. 利福喷丁与利福平在抗结核治疗中的应用效果比较[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(26):37
- [9] 田冶,冯媛媛,陶晓莎,等. 固相萃取-离子色谱法检测利福平及利福喷丁胶囊中亚硝酸根离子[J]. 中国新药杂志,2023,32(21):2218
- [10] 张金金,王珊珊,赵刚. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的临床疗效对比[J]. 基层医学论坛,2022,26(13):25

(收稿日期:2024-08-19)



引文格式:高坡,吕智全,屈世全,等.危重症中心静脉穿刺置管患者深静脉血栓形成的影响因素分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):48-52.

危重症中心静脉穿刺置管患者深静脉血栓形成的影响因素分析

高坡¹,吕智全¹,屈世全¹,李泉²,张为明¹,周伟伟¹,刘静¹,黄晨钊²,李云^{3*}

(1.安徽医科大学附属阜阳医院急诊重症监护室,安徽阜阳236000;2.安徽医科大学附属阜阳医院急诊内科;3.安徽医科大学附属阜阳医院消化内科)

摘要:目的 探究危重症中心静脉穿刺置管患者深静脉血栓形成情况及其影响因素分析。方法 选取本院急诊重症监护室(EICU)收治的115例行中心静脉穿刺置管术患者为研究对象,根据穿刺置管后是否发生深静脉血栓(DVT),将患者分为血栓组与非血栓组,对两组临床资料,进行多因素分析,探究中心静脉穿刺置管患者DVT发生的影响因素,使用受试者特征曲线(ROC曲线)探究影响因素在预测深静脉血栓形成方面的敏感性和特异性。**结果** 115例危重症中心静脉穿刺置管患者中24例发生DVT,单纯肌间静脉血栓、下肢多条深静脉血栓及附壁血栓是DVT中占比前三的血栓类型,急性呼吸系统感染、恶性肿瘤及急性消化系统出血性疾病是DVT中占比前三的疾病。两组患者在是否感染、是否恶性肿瘤、高脂血症、血栓史、置管留置时长、血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、和D-二聚体(D-dimer)方面比较差异有统计学意义(P 均 <0.05),纳入多因素分析后,高脂血症、血栓史、置管留置时长及D-dimer是影响中心静脉穿刺置管患者发生DVT的独立危险因素,ROC曲线分析结果显示,置管留置时长和D-dimer在预测DVT的发生比较有差异($P<0.05$),置管留置时长的ROC曲线下面积最大,AUC为0.765,最佳截断值为2.5d,预测DVT的敏感性和特异性为85.7%和57.1%。**结论** 危重症中心静脉穿刺置管患者DVT发生率较高,临床中应予以重视,高脂血症、血栓史、置管留置时长及D-dimer是影响DVT发生的独立危险因素,其中置管留置时长对预测DVT形成价值最大。

关键词:重症监护病房;中心静脉导管;静脉血栓形成;急诊室;Logistic回归分析模型

中图分类号:R543

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-048-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024072407



Analysis of Influencing Factors for Deep Vein Thrombosis Formation in Patients with Central Venous Catheterization in the Intensive Care Unit

GAO Po, LÜ Zhi-quan, LI Yun, et al

(Emergency Intensive Care Unit, The Fuyang Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Fuyang Anhui 236000, China)

ABSTRACT: Objective To explore the incidence of deep vein thrombosis (DVT) and its influencing factors in critically ill patients with central venous catheterization. **Methods** A retrospective analysis was performed, encompassing 115 patients who underwent central venous catheterization procedures in our hospital's Emergency Intensive Care Unit (EICU). Patients were categorized into a thrombosis group and a non-thrombosis group based on the occurrence of DVT after catheterization. A comparative analysis of clinical profiles was conducted, and factors with significant statistical disparities were subjected to multivariate analysis to identify determinants influencing DVT development. The sensitivity and specificity of these factors in predicting DVT were assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Among 115 patients 24 developed DVT, and the top three types of

* 通信作者, E-mail: 2846991654@qq.com



thrombosis in DVT were simple intermuscular vein thrombosis, multiple deep vein thromboses in the lower limbs, and mural thrombi. The top three diseases associated with DVT were acute respiratory infections, malignancies, and acute digestive hemorrhagic diseases. Significant statistical differences were observed between the two groups in terms of infection, malignancy, hyperlipidemia, history of thrombosis, duration of catheter retention, platelet count (PLT), prothrombin time (PT), and D-dimer levels (all $P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that hyperlipidemia, thrombosis history, catheter retention duration, and D-dimer levels were independent risk factors for DVT in catheterized patients. ROC curve analysis indicated that both catheter retention duration and D-dimer levels are significant predictors of DVT, with the former showing the highest area under the curve ($AUC = 0.765$) and an optimal cutoff point of 2.5 days, offering the sensitivity and specificity of 85.7% and 57.1%, respectively, for DVT prediction. **Conclusion** The incidence of DVT in critically ill patients with central venous catheterization is high, and it should be taken seriously in clinical practice. Hyperlipidemia, thrombosis history, catheter retention duration, and D-dimer levels are independent risk factors for DVT, among which the duration of catheter retention has the greatest value in predicting the formation of DVT.

KEY WORDS: Intensive care units; Central venous catheters; Venous thrombosis; Emergency service; Logistic models

中心静脉穿刺置管术在急诊重症监护室(emergency intensive care unit, EICU)已广泛应用,主要用于静脉营养治疗、化疗、高渗性及刺激性药物治疗等。但是由于患者自身疾病状态,如肿瘤患者血液高凝状态、外伤患者血管内皮损伤等因素所致血流动力学的改变,加上护理不当等多种因素易导致患者深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)发生^[1-2]。研究发现,即使临床中对危重症患者进行常规预防性抗凝治疗,DVT在ICU中的发生率仍然可达31%~44%^[3]。而关于中心静脉穿刺置管与DVT的相关性存在争议,但整体观点认为,中心静脉置管是DVT发生的独立危险因素^[4]。因此,本次研究选取EICU收治的中心静脉穿刺置管患者为研究对象,通过观察DVT发生情况及患者临床资料比较,分析危重症中心静脉置管患者DVT的形成及影响因素。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①所有患者在EICU住院期间行中心静脉穿刺置管和维护;②患者置管24h后至拔管前有深静脉超声检查结果;③患者置管后48h内有血液学指标检查结果。排除标准:①置管前行血管超声检查发现有DVT的患者;②转入EICU前已行中心静脉置管的患者;③患有血液系统疾病影响观察结果者;④病历资料不完整者。

1.2 研究对象

收集本院2022年12月至2023年12月EICU收治的115例行中心静脉穿刺置管术患者为研究对象。根据患者中心静脉穿刺置管后是否发生DVT及血栓的类型,发生DVT者为血栓组,余为

非血栓组。本次研究均经过患者或家属知情同意,医院伦理委员会审议通过(编号:KY202434)。

1.3 研究方法

收集所有患者的一般资料、置管相关情况及实验室指标。

一般资料:患者性别、年龄、体质量指数(BMI)及病史(包括是否患有机体感染性疾病、恶性肿瘤、吸烟史、饮酒史、输血史、糖尿病史、高血压病史、高脂血症、其他系统疾病史及血栓史)。

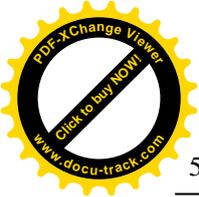
置管相关情况:中心静脉穿刺置管位置(锁骨下静脉、颈内静脉或股静脉)、置管留置时长、是否有动脉穿刺置管、是否使用抗凝药物、是否使用血栓泵、是否血液净化治疗[连续性肾脏替代治疗(CRRT)或血液灌流(HP)]、是否行侵入性手术或操作(包括剖腹探查术、胸腔穿刺术、内镜下止血等)、是否行肠外营养支持治疗等。为减少混杂因素影响,本次研究排除转入EICU前已行中心静脉置管操作的患者,所有患者中心静脉穿刺置管均在转入EICU后由EICU护理人员操作,入组患者使用的抗凝药物、血栓泵及置管等药品和器材的生产厂家、种类及型号等均相同。

实验室指标:血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间活动度(PT%)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)及血浆D-二聚体(D-dimer)。

DVT诊断标准^[5]:置管后行血管彩超检查置管侧静脉时见静脉增宽,且静脉血管腔不能被压瘪;管腔内可见实体回声且信号充盈,部分静脉管腔发生闭塞;静脉血流频谱失去期相性改变。

1.4 统计学方法

使用SPSS 24.0统计学软件对本次研究进行



统计分析。计量资料中,符合正态分布的资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的资料使用中位数(四分位距) [Median (IQR)]表示,比较使用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验比较统计学差异。两组间比较差异有统计学意义的因素纳入多因素分析,使用 Logistic 回归分析相关因素,使用受试者特征曲线(ROC 曲线)分析灵敏度及特异性,并获得预测值的最佳临界值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者置管后 DVT 发生情况

共纳入符合条件患者 115 例临床资料,中心静脉穿刺置管后出现 DVT 患者 24 例(20.87%),血栓类型见表 1。24 例原发疾病患者构成比见表 2。

表 1 24 例 DVT 患者血栓类型 [n(%)]

血栓类型	构成比
单纯肌间静脉血栓	15(62.50)
下肢多条深静脉血栓	4(16.67)
附壁血栓	2(8.33)
股静脉血栓	1(4.17)
锁骨下静脉血栓	1(4.17)
腓静脉血栓	1(4.17)

表 2 中心静脉穿刺置管后 DVT 患者原发疾病 [n(%)]

原发疾病	构成比
急性呼吸系统感染	10(41.67)
恶性肿瘤	3(12.50)
急性消化系统出血	3(12.50)
急性阻塞性呼吸系统疾病	2(8.33)
休克	2(8.33)
其他(胃穿孔、丘脑出血、股骨颈骨折、高渗性高血糖昏迷)	4(16.67)

2.2 患者 DVT 相关因素分析

将 115 例患者分为非血栓组(91 例)和血栓组(24 例),比较两组临床资料,结果显示,两组患者在是否感染、是否恶性肿瘤、高脂血症、血栓史、置管留置时长、PLT、PT 和 D-dimer 方面比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 3。

表 3 中心静脉穿刺置管患者 DVT 相关因素分析

影响因素	非血栓组(n=91)	血栓组(n=24)	χ^2/t	P	
性别	男	39	8	0.713	0.399
	女	52	16		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.70 \pm 19.11	64.04 \pm 20.90	-0.970	0.334	
是否感染	是	50	19	4.642	0.031
	否	41	5		
是否恶性肿瘤	是	10	7	4.981	0.026
	否	81	17		
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.66 \pm 3.29	25.86 \pm 2.79	-0.273	0.785	
吸烟史	是	13	5	0.617	0.432
	否	78	19		
饮酒史	是	48	14	0.239	0.625
	否	43	10		
输血史	是	5	0	1.379	0.240
	否	86	24		
糖尿病	是	34	9	0.000	0.990
	否	57	15		
高血压	是	28	7	0.023	0.879
	否	63	17		
高脂血症	是	19	11	5.972	0.015
	否	71	13		
其他系统疾病史	是	18	8	1.994	0.158
	否	73	16		
血栓史	是	2	8	23.189	<0.001
	否	89	16		
导管位置	锁骨下静脉	16	2	2.667	0.264
	颈内静脉	24	10		
	股静脉	51	12		
置管留置时长($\bar{x} \pm s$,d)	3.79 \pm 5.32	11.50 \pm 13.53	-4.344	<0.001	
动脉穿刺置管	是	23	6	0.001	0.978
	否	68	18		
抗凝药物	是	18	8	1.994	0.158
	否	73	16		
血栓泵	是	22	9	1.712	0.191
	否	69	15		
血液净化(CRRT 或 HP)	是	34	5	2.315	0.128
	否	57	19		
侵入性手术或操作	是	17	9	3.844	0.050
	否	74	15		
肠外营养	是	69	21	1.522	0.217
	否	22	3		
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	165.16 \pm 76.88	203.38 \pm 86.15	-2.112	0.037	
PT($\bar{x} \pm s$,s)	14.90 \pm 4.07	13.05 \pm 3.04	2.069	0.041	
PT($\bar{x} \pm s$,%)	85.45 \pm 22.77	77.48 \pm 21.53	1.542	0.126	
INR($\bar{x} \pm s$)	1.19 \pm 0.35	1.26 \pm 0.28	-0.895	0.372	
APTT($\bar{x} \pm s$,s)	39.82 \pm 24.50	34.59 \pm 9.42	1.023	0.308	
FIB($\bar{x} \pm s$,g/L)	3.71 \pm 2.02	4.14 \pm 1.64	-0.964	0.337	
TT[Median(IQR),s]	17.80(4.0)	17.14(2.34)	1140.500	0.083	
D-dimer[Median(IQR),mg/L]	2.20(6.48)	8.57(19.54)	1551.000	0.001	

注:非血栓组 TT 和 D-dimer 均不符合正态分布,使用中位数(四分位距)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验比较统计学差异。

2.3 DVT 多因素分析及相关变量的预测价值

将两组患者比较差异有统计学意义的因素作为多因素分析自变量,是否发生 DVT 作为因变量,赋值情况:非血栓组 = 0,血栓组 = 1;非感染 = 0,感染 = 1;无恶性肿瘤 = 0,患恶性肿瘤 = 1;无高脂血症 = 0,有高脂血症 = 1;无血栓史 = 0,有血栓史 = 1。多因素分析结果显示,高脂血症、血栓史、置管留置时长及 D-dimer 是影响中心静脉穿刺置管患者发生 DVT 的独立因素,见表 4。将相关变量纳入 ROC 曲线分析,结果显示,高脂血症和血栓史在预测 DVT 发生的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);置管留置时长和 D-dimer 在预测 DVT 发生的比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);置管留置时长的 ROC 曲线下面积最大,AUC 为 0.765,最佳截断值为 2.5d,预测 DVT 的敏感性和特异性为 85.7% 和 57.1%;D-dimer 的 AUC 为 0.745,最佳截断值为 1.94mg/L,预测 DVT 的敏感性和特异性为 95.2% 和 47.6%,见表 5、图 1。

表 4 中心静脉穿刺置管患者 DVT 多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
是否感染	0.767	0.707	1.175	2.152	0.538~8.609	0.278
是否恶性肿瘤	0.568	0.985	0.332	1.765	0.256~12.176	0.564
高脂血症	1.454	0.710	4.193	4.280	1.064~12.176	0.041
血栓史	2.252	1.051	4.588	9.507	1.211~74.634	0.032
置管留置时长	0.136	0.059	5.243	1.146	1.020~1.288	0.022
PLT	0.002	0.004	0.324	1.002	0.994~1.010	0.569
PT	-0.197	0.126	2.454	0.821	0.642~1.051	0.117
D-dimer	0.043	0.022	3.908	1.043	1.000~1.088	0.048

表 5 高脂血症、血栓史、置管留置时长、D-dimer 的 ROC 曲线下面积比较

检验结果变量	AUC	标准误	P	渐近 95% 置信区间
高脂血症	0.613	0.072	0.110	0.471~0.755
血栓史	0.631	0.076	0.064	0.482~0.779
置管留置时长	0.765	0.060	0.000	0.647~0.882
D-dimer	0.745	0.053	0.001	0.642~0.849

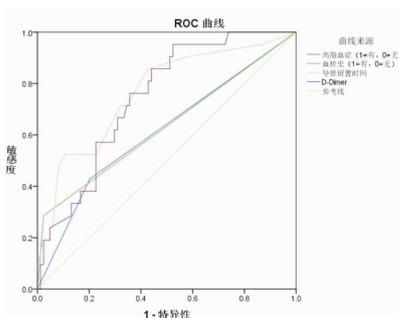


图 1 高脂血症、血栓史、置管留置时长、D-dimer 的 ROC 曲线下面积

3 讨论

中心静脉穿刺置管术是急诊危重症患者的常规操作之一,常见穿刺置管部位有锁骨下静脉、颈内静脉和股静脉,因血管解剖原因,临床中多以右侧为主,关于置管部位及时间与 DVT 的相关性结论不一^[6-7]。目前较有代表性的理论认为:患者自身因素(年龄、感染和恶性肿瘤等)、导管相关因素(导管位置、留置时间等)、治疗相关因素(手术、抗凝药物使用等)及置管操作人员相关因素(操作熟练度等)是影响 DVT 形成的主要因素^[8]。但临床中关于各种因素对 DVT 的影响结论不一。

本次研究结果显示,中心静脉穿刺置管的危重症患者 DVT 发生率较高 24/115 (20.87%),单纯肌间静脉血栓、下肢多条深静脉血栓及附壁血栓是 DVT 中占比前三的血栓类型,24 例中仅有 2 例为附壁血栓(附着在导管壁上的血栓),与深静脉置管直接相关,1 例为右侧锁骨下静脉置管后出现双侧锁骨下静脉血栓,1 例股静脉血栓,但置管位置为锁骨下静脉。急性呼吸系统感染、恶性肿瘤及急性消化系统出血性疾病是 DVT 中占比前三的疾病。Allaert 等^[9] 研究显示,美国与法国置管相关血栓发生率为 1%,且以每年 0.2% 的速度增长。国内研究^[10-11] 显示,导管相关血栓发生率为 2%~26%。本次研究中,所有患者均预防性使用了抗凝药物或血栓泵治疗,但 115 例患者中仍有 24 例出现了 DVT。因此,如何实现中心静脉穿刺置管患者 DVT 的早预防和早识别,降低相关并发症在危重症患者临床治疗中尤为重要。本次研究临床资料收集时间间隔为 1 年,样本量较少,但本次研究目的为探索临床中心静脉置管患者 DVT 发生的可能影响因素,并非建立明确的预测模型,因此,未通过疾病发生率及模型预测等进行样本量计算。另外,在 DVT 发生率、自变量一定的情况下无法通过单中心研究提供足够的病例数,因此,无法按照候选预测变量 10 倍来计算样本量,未来将继续扩大样本量,为建立预测模型做准备。

本次研究结果显示,血栓组与非血栓组患者相比,在是否感染、是否恶性肿瘤、高脂血症、血栓史、置管留置时长、PLT、PT 和 D-dimer 方面比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。将上述因素纳入多因素分析,结果显示,高脂血症、血栓史、置管留置时长及 D-dimer 是影响中心静脉穿刺置管患者发生 DVT 的独立危险因素。既往研究^[12-13] 表



明,患者本身因素中,感染、恶性肿瘤、高脂血症及有血栓史均为置管并发血栓形成的危险因素,与本次研究结果一致,可能由于患者身体机能相对较差、基础疾病、高脂血症及血栓史使机体内更易产生炎症介质,激活凝血相关因子,导致静脉血栓的形成。将以上因素纳入多因素分析后,高脂血症与有血栓史成为 DVT 的独立危险因素。置管相关因素中,只有置管留置时长与 DVT 形成相关,而与置管部位无关。以往关于置管部位、时间与 DVT 的形成相关性结论不一^[6-7,14]。另外本次研究未将导管材质、置管次数等因素纳入研究,故无法确定置管相关因素中影响 DVT 形成的主要因素。实验室指标中,PLT、PT 及 D-dimer 均是 DVT 形成的相关因素,与以往研究结果一致^[15]。但纳入多因素分析后,只有 D-dimer 为 DVT 形成的独立危险因素,不排除由于本次研究样本量少导致。将预测变量纳入 ROC 曲线分析后,只有置管留置时长与 D-dimer 在预测 DVT 方面差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。其中,置管留置时长 AUC 最大,提示临床中应关注置管留置时间对 DVT 形成的影响。另外,尽管本次研究多因素相关分析发现高脂血症、血栓史、置管留置时长及 D-dimer 是影响中心静脉穿刺置管患者发生 DVT 的独立危险因素,但将影响变量纳入 ROC 曲线分析后,只有置管留置时长与 D-dimer 在预测 DVT 方面有意义。而二者的特异性分别为 57.1% 和 47.6%,由于特异性过低,计算危险程度、建立模型对于临床并无实际指导意义,因此,未对变量进行更详细分层分析。

本次研究结果显示,危重症中心静脉穿刺置管的患者,即使在预防性使用抗凝措施的前提下,仍存在较高的 DVT 发生率,且急性呼吸系统感染、恶性肿瘤和急性消化系统出血性疾病占比高,临床中应予以重视。相关性分析结果显示,是否感染、是否恶性肿瘤、高脂血症、血栓史、置管留置时长、PLT、PT 和 D-dimer 在血栓组与非血栓组患者中差异有统计学意义,但纳入多因素分析后,则只有高脂血症、血栓史、置管留置时长及 D-dimer 与 DVT 的形成相关,考虑与本次研究样本量较少有关,未来将继续扩大样本量,继续纳入置管护理人员操作等相关因素,进行多中心试验,完善中心静脉穿刺置管患者 DVT 形成预测模型,进一步证实结论,推动临床发展。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global

- cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394
- [2] CHOPRA V, FLANDERS S A, SAINT S. The problem with peripherally inserted central catheters [J]. *JAMA*, 2012, 308(15): 1527
- [3] VAN HAREN R M, VALLE E J, THORSON C M, et al. Hypercoagulability and other risk factors in trauma intensive care unit patients with venous thromboembolism [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(2): 443
- [4] LIU Y, GAO Y, WEI L, et al. Peripherally inserted central catheter thrombosis incidence and risk factors in cancer patients: a double-center prospective investigation [J]. *T-her Clin Risk Manag*, 2015, 11: 153
- [5] BAUMANN KREUZIGER L, JAFFRAY J, CARRIER M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults [J]. *Thromb Res*, 2017, 157: 64
- [6] RIBEIRO R C, ABIB S C, AGUIAR A S, et al. Long-term complications in totally implantable venous access devices: randomized study comparing subclavian and internal jugular vein puncture [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(2): 274
- [7] 刘娟, 刘冰. 改良优质护理措施对 ICU 长期卧床患者深静脉血栓形成率及凝血指标、血液流变学指标的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(5): 862
- [8] LIU G D, MA W J, LIU H X, et al. Risk factors associated with catheter-related venous thrombosis: a meta-analysis [J]. *Public Health*, 2022, 205: 45
- [9] ALLAERT F A, BENZENINE E, QUANTIN C. Hospital incidence and annual rates of hospitalization for venous thromboembolic disease in France and the USA [J]. *Phlebology*, 2017, 32(7): 443
- [10] 韩宏光, 李忠生, 孙晓东, 等. 经外周静脉置入中心静脉导管后相关性深静脉血栓形成研究进展 [J]. *临床普外科电子杂志*, 2020, 8(1): 20
- [11] 成芳, 傅麒宁, 何佩仪, 等. 输液导管相关静脉血栓形成防治中国专家共识(2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(4): 377
- [12] NUTESCU E A. Antithrombotic therapy for the treatment of venous thromboembolism [J]. *Am J Manag Care*, 2003, 9(5 Suppl): S103
- [13] 陈江琼, 闫常帅, 张杰, 等. PICC 相关性上肢静脉血栓风险评估模型的构建与评价 [J]. *护理学杂志*, 2018, 33(17): 1
- [14] 赵宁, 张加乐, 江婷, 等. ICU 患者外周静脉置入中心静脉导管相关上肢深静脉血栓形成的危险因素 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(2): 167
- [15] LAMBRECHTS M J, SPENCE B S, HARRIS S M, et al. What are the risk factors for an upper extremity deep venous thrombosis after orthopaedic irrigation and debridement and peripherally inserted central catheter placement? [J]. *Mo Med*, 2021, 118(4): 374

(收稿日期: 2024-07-24)



引文格式:杨胜甫.球周麻醉联合表面麻醉在全视网膜激光光凝术中的镇痛效果及安全性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):53-56.

球周麻醉联合表面麻醉在全视网膜激光光凝术中的镇痛效果及安全性研究

杨胜甫

(邳州市人民医院眼科,江苏邳州 221300)

摘要:目的 本研究旨在评估球周麻醉联合表面麻醉在全视网膜激光光凝术(PRP)治疗糖尿病视网膜病变(DR)中的镇痛效果及其对术后恢复的影响。方法 研究共纳入64例DR患者,随机分为两组,单纯表面麻醉组(表面麻醉组)与球周麻醉联合表面麻醉组(球周麻醉组)。所有患者在PRP治疗前接受相应麻醉,治疗分4次完成。治疗后,评估并比较两组患者的治疗时长、术后疼痛程度(视觉模拟评分法,VAS)、疼痛持续时间、术后血压及心率变化,以及不良反应发生情况。结果 与表面麻醉组相比,球周麻醉组治疗时长显著缩短($P < 0.05$);VAS评分显示球周麻醉组术后疼痛程度显著降低,且疼痛持续时间亦显著缩短(P 均 < 0.05);球周麻醉组术后收缩压变化低($P < 0.05$),而舒张压及心率变化无显著差异($P > 0.05$)。两组间常见的不良反应(复视、皮下淤血、结膜水肿)并无明显差异($P > 0.05$),但是严重并发症(呕吐、头晕、心慌)球周麻醉组发生率比表面麻醉组低($P < 0.05$)。结论 球周麻醉联合表面麻醉在PRP治疗DR中能显著缩短治疗时长、降低术后疼痛程度及持续时间,并减少术后不良反应,尤其是心慌症状,为DR患者提供了一种更为安全舒适的治疗选择。

关键词:糖尿病视网膜病变;全视网膜激光光凝术;球周麻醉;表面麻醉;术后恢复

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-053-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024120401



A Study on the Analgesic Effect and Safety of Peribulbar Anesthesia Combined with Topical Anesthesia in Panretinal Photocoagulation

YANG Sheng-fu

(The People's hospital of Pizhou, Pizhou Jiangsu 221300, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the analgesic effect of peribulbar anesthesia combined with topical anesthesia in pan-retinal photocoagulation (PRP) for diabetic retinopathy (DR) and its impact on postoperative recovery. **Methods** 64 DR patients undergoing PRP treatment were included in this study, and randomly divided into the topical anesthesia surgery group (Topical anesthesia group) and the peribulbar anesthesia combined with topical anesthesia surgery group (Combined anesthesia group). The corresponding medication was administered before PRP treatment, and completed in four sessions. Post-treatment, the duration of treatment, postoperative pain level (Visual Analogue Scale, VAS), duration of pain, changes in blood pressure and heart rate, and the occurrence of complications were assessed for both groups. **Results** Compared to the topical anesthesia group, the duration of treatment and postoperative pain for the combined anesthesia group were shorter ($P < 0.05$), the postoperative pain level, as measured by the VAS score, and systolic blood pressure were lower in the combined anesthesia group ($P < 0.05$), while the changes of diastolic blood pressure and heart rate had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant difference in common adverse reactions (diplopia, subcutaneous congestion, conjunctival edema) between the two groups ($P > 0.05$), but the incidence of serious complications (vomiting, dizziness, palpitation) were lower in the peribulbar anesthesia group than those in the topical anesthesia group ($P < 0.05$). **Conclusion** Peribulbar anesthesia combined with topical anesthesia in PRP treatment can effectively shorten treatment duration, reduce postoperative pain levels and duration, and decrease postoperative ad-



verse reactions, especially palpitations, and finally providing a safer and more comfortable treatment option for DR patients.

KEY WORDS: Diabetic retinopathy; Panretinal photocoagulation; Peribulbar anesthesia; Topical anesthesia; Postoperative recovery

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者中常见的严重眼部并发症,其早期临床表现为微血管瘤、小出血点、渗出等非增殖期改变,而随着病情的进展,可发展为新生血管形成、玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等增殖期改变,这些病变严重威胁患者的视力,甚至可能导致失明^[1-2]。目前临床上针对增殖期DR,全视网膜激光光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)可有效延缓其进展,然而,PRP治疗本身常引起患者剧烈的眼部疼痛或头痛,导致无法完成治疗过程。这种疼痛严重影响患者的术中配合、依从性及治疗体验^[3-4]。因此,如何有效缓解PRP术中疼痛,成为了亟待解决的临床问题。

目前,PRP治疗术前通常只采用表面麻醉,这种麻醉主要作用于眼前节,对于激光治疗过程中视网膜受到的刺激引起的疼痛几乎无效^[3,5]。因此,实现对视网膜刺激引起的疼痛阻断和缓解,是提高治疗舒适度和成功率的关键。

针对PRP治疗中的疼痛管理问题,已有研究提供了一些见解。研究发现,口服止痛药物在PRP治疗中缓解疼痛的效果并不理想^[6-8];与此相对,球周麻醉在眼科手术中已被证实具有良好的镇痛效果,且因其操作简便、安全性高,更易于在临床实践中推广^[9-10]。基于这些发现,本研究提出了一种新的治疗方案:在PRP术前采用球周麻醉联合表面麻醉,以期提高镇痛效果。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①明确诊断为糖尿病视网膜病变;②疾病治疗遵循糖尿病视网膜病变的临床指南^[11];③患者自愿参与研究;④具备正常的认知和沟通能力,能够独立填写调查问卷。排除标准:①存在角膜瘢痕、严重白内障、玻璃体积血等影响激光治疗的情况;②有长期服用止痛药物的病史;③有麻醉药物过敏史。

1.2 一般资料

本研究对象为2019—2021年在本院眼科的糖尿病视网膜病变(DR)患者,患者均符合进行全视网膜激光光凝术(PRP)治疗的指征,共计64例

眼。研究对象被随机分为两组,球周麻醉联合表面麻醉组(球周麻醉组)和单纯表面麻醉组(表面麻醉组),每组各32例眼。球周麻醉组,男13例,女19例;年龄61~76岁,平均(65.21±7.35)岁。表面麻醉组,男15例,女17例;年龄59~77岁,平均(66.58±8.11)岁。两组在年龄和性别上无显著差异($P>0.05$),确保了研究的可比性。参与研究的患者均已充分了解研究内容并签署了书面知情同意书。

1.3 研究方法

本研究中,所有参与的糖尿病患者均由同一名经验丰富的治疗医师执行PRP。治疗遵循标准化的全视网膜光凝参数,具体如下:曝光时间(exposure time)设定在0.2~0.4s,光斑大小(spot size)在后极部为200 μ m,中周部则在200~600 μ m,曝光功率(power of laser)控制在200~300mW,以产生灰白色Ⅲ级光斑。每次治疗约施加400个光斑,光斑间距为1个光斑直径,整个治疗过程分为4次完成,每次治疗间隔1周。

在麻醉方案上,球周麻醉组在常规消毒后,于眶下缘外1/3与内2/3交界处进行进针,针刺深度约为2.5cm,确保回抽无血后,注入混合麻醉剂:0.75%布比卡因(商品名:盐酸布比卡因注射液,生产厂家:山东华鲁制药,国药准字H37022107)与2%利多卡因(商品名:盐酸利多卡因注射液,生产厂家:湖北津药药业,准字H20133209)两者按1:1混合总共2mL。注射完毕后,使用手掌间接按压眼球及注射部位5~10min,以促进药物分布并减少局部出血风险。表面麻醉组通过将0.4%盐酸奥布卡因(商品名:倍诺喜,生产厂家:参天制药株式会社,国药准字J20100128)滴眼液滴入结膜囊,实现眼部的表面麻醉。

1.4 观察指标及评价方法

全视网膜激光治疗的总时长、治疗后疼痛程度、视觉模拟评分(VAS)评分、疼痛持续时间、以及术前与术后的血压和心率变化,并记录并发症的发生情况。

疼痛程度的评估通过视觉模拟评分(VAS)系统进行,该系统能够量化患者的疼痛感受。VAS



评分中,无疼痛定义为0分,轻度疼痛为1~3分,中度疼痛为4~6分,而重度疼痛则为7分及以上。治疗时长指的是每位患者完成全视网膜激光治疗的总时间。至于疼痛持续时间(以患者自觉不痛为止)、术前与术后的血压和心率变化等数据,采取每位患者4次激光治疗后的平均值进行分析,以确保评估结果的准确性和可靠性。

1.5 统计学方法

本研究采用SPSS 26.0统计软件对收集的数据进行分析处理。定量数据采用($\bar{x} \pm s$)进行描述,运用独立样本 t 检验。定性数据以百分比(%)的形式呈现,使用卡方检验(χ^2)分析。有序分类数据采用秩和检验(Mann-Whitney U test)来评估组间差异。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗时长

球周麻醉组治疗时长(42.84 ± 2.91) min 显著短于表面麻醉组(45.63 ± 3.97) min,有显著性差异($P < 0.05$)。表明球周麻醉能够提高治疗效率,减少患者在治疗过程中的总时间消耗。

2.2 疼痛程度及VAS评分

对两组患者治疗后的疼痛程度及VAS评分进行统计分析,在轻度及重度疼痛组,球周麻醉组明显优于($P < 0.05$),而在中度麻醉组两组并无明显区别($P > 0.05$);同时用VAS评分量化两组差异显著($P < 0.05$),见表1。

表1 两组术后疼痛程度比较

组别	例数(眼)	无疼痛 [n(%)]	轻度疼痛 [n(%)]	中度疼痛 [n(%)]	重度疼痛 [n(%)]	VAS评分 ($\bar{x} \pm s$,分)
球周麻醉组	32	0(0.00)	13(40.63)*	16(50.00)	3(9.37)*	4.09 \pm 1.63*
表面麻醉组	32	0(0.00)	6(18.74)	13(40.63)	13(40.63)	5.69 \pm 1.79

与表面麻醉组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 术后持续疼痛时长

球周麻醉组在术后的持续疼痛时长(8.00 ± 2.44) min 短于表面麻醉组(10.19 ± 2.91) min,具有显著性差异($P < 0.05$)。这表明球周麻醉不仅在治疗过程中提供了更好的疼痛控制,而且在治疗结束后仍能维持较长时间的疼痛缓解效果。

2.4 血压及心率的变化

术后观察中,鉴于患者糖尿病患者多合并高

血压,在此检测治疗前后的血压及心率变化差值,发现球周麻醉组与表面麻醉组患者均出现了血压及心率的上升,其中以收缩压的上升尤为显著。具体而言,球周麻醉组患者术后收缩压的上升幅度较表面麻醉组小,且这一差异在统计学上具有显著性($P < 0.05$),表明球周麻醉在控制术后血压波动方面更为有效。见表2。

表2 两组血压及心率的变化差值($n = 32, \bar{x} \pm s$)

组别	球周麻醉组	表面麻醉组
收缩压变化/mmHg	22.00 \pm 5.69*	25.38 \pm 5.78
舒张压变化/mmHg	11.84 \pm 2.08	12.06 \pm 1.95
心率/(次/min)	5.31 \pm 4.70	5.44 \pm 3.50

与表面麻醉组比较,* $P < 0.05$ 。

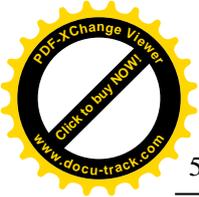
2.5 并发症发生情况

两组均出现了不同的不良反应,严重并发症(呕吐、头晕、心慌)表面麻醉组发生率为28.13%(9/32),球周麻醉组并未出现,差异具有统计学意义($P < 0.05$);常见并发症(复视、皮下淤血、结膜水肿)球周麻醉组发生率为9.38%(3/32),表面麻醉组并未出现,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

在本研究中,发现球周麻醉联合表面麻醉患者接受PRP治疗的时间更短,且术中及术后疼痛显著降低,显示出球周麻醉联合表面麻醉在镇痛方面具有显著优势。尽管如此,部分患者仍有较严重的眼部疼痛,这可能与球周麻醉的浸润时间和深度不足相关^[9-10]。球周麻醉通过在眼球周围注射局部麻醉药物来阻滞睫状神经节和睫状神经,关键在于确保药物充分扩散至目标神经结构。根据专家共识,球周麻醉应在眶上缘和眶下缘的特定位置进行,以阻滞Ⅲ至Ⅵ颅神经末梢及睫状神经节,实现最佳镇痛^[3,9]。未来的研究应探索眼眶上缘及下缘联合注射的麻醉效果,以期达到更优的镇痛效果。

针对PRP术中镇痛的问题,对于无法承受PRP术中疼痛的患者有专家建议球后麻醉,的确镇痛效果不错,但其风险较高,特别是危及生命的并发症,发生率约0.034%^[8,12]。在此基础上,球周麻醉同样作为一种侵入性操作,但其带来的风险相对较低。本研究课题进展过程中,球周麻醉组在复视中出现1例,这可能与球周麻醉对眼外肌的影响有关;虽然出现了包括复视、皮下淤血、



结膜水肿等并发症,但术后均很快恢复,未出现眶压增高、发生黑朦等风险。然而,球周麻醉也存在一些不足之处。①创伤风险:需要一定经验的医师进行操作,相比表面麻醉而言,球周麻醉是有创操作,也曾报道出现视力损害包括穿破眼球、发生严重感染等严重并发症。②复视:由于球周麻醉为浸润麻醉,在镇痛的同时抑制眼球运动继而行成复视,但麻醉结束后24h可恢复。③起效慢:球周麻醉为浸润麻醉,麻醉剂扩散至起效需要时间。可采用注射后按压眼球加速麻醉药物扩散,快速起效。④患者排斥:部分患者对注射麻醉药物具有一定恐惧、排斥心理。综上所述,尽管球周麻醉在安全性方面相较于球后麻醉有所提高,但仍需注意其潜在的风险和患者的个体差异,以确保治疗的安全性和有效性。

本研究在探讨两组镇痛效果对比的过程中,尽管我们努力确保研究设计的严谨性和数据收集的准确性,但仍存在一些限制和不足之处。首先,样本量相对较小,这限制了研究结果的普遍性和统计分析的力度。由于入组数量有限,我们无法完全排除样本选择偏差对研究结论的影响,这可能会影响到结果的外推性。其次,研究设计主要采用了队列研究,这限制了我们对因果关系推断的能力。此外,由于研究时间跨度的限制,我们未能充分观察到长期效应和可能的延迟效应。

综上所述,球周麻醉联合表面麻醉技术在PRP术中的镇痛效果显著,剪作性强,并发症安全可控,具有较高的临床应用价值,推荐在临床中推广应用。

参考文献:

[1] KOUR V, SWAIN J, SINGH J, et al. A review on diabetic retinopathy[J]. *Current Diabetes Reviews*, 2024, 20(6):74

[2] 董志斌, 胡永恒, 吕旭东, 等. 糖尿病视网膜微血管病变相关信号通路及生理机制研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2023, 37(2):181

[3] 何路, 余岚, 张灵子, 等. 全视网膜光凝治疗中光斑、疼痛对屈光的影响及原因分析[J]. *中国激光医学杂志*,

2021, 30(1):50

[4] KARAPAPAK M, OZAL E, ERMIS S, et al. Comparative analysis of pain and duration in panretinal photocoagulation: navilas laser versus conventional laser in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 2024, 58(3):325

[5] MAFRICI M, FRAGIOTTA S, TARSITANO M, et al. Topical anesthesia versus topical and subconjunctival anesthesia combined in diabetic retinopathy photocoagulation [J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2024, 34(2):529

[6] 章兆轩. 针刺疗法在视网膜激光光凝术中镇痛效果的初步研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2022

[7] ZAKRZEWSKI P A, O'DONNELL H L, LAM W C. Oral versus topical diclofenac for pain prevention during panretinal photocoagulation [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6):1168

[8] AZARCON C P, ARTIAGA J C M. Comparison of pain scores among patients undergoing conventional and novel panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy: a systematic review [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2021, 15:953

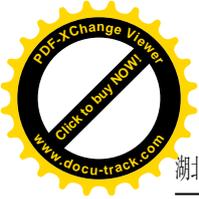
[9] RIPART J, LEFRANT J Y, DE LA COUSSAYE J E, et al. Peribulbar versus retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: an anatomical comparison of extraconal and intraconal injections [J]. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2001, 94(1):56

[10] VAIDEANU D, TAYLOR P, MCANDREW P, et al. Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in panretinal photocoagulation [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2006, 90(6):713

[11] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年) [J]. *中华眼底病杂志*, 2023, 39(2):99

[12] SANATKAR M, BAZVAND F. Transnasal sphenopalatine ganglion block for pain relief during panretinal photocoagulation laser for diabetic retinopathy: a pre and post interventional study [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1):10964

(收稿日期:2024-12-04)



引文格式:刘凡,邵王艳. 针灸结合推拿对原发性肩周炎的临床疗效[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):57-59.

针灸结合推拿对原发性肩周炎的临床疗效

刘凡,邵王艳*

(咸宁市第一人民医院,湖北咸宁 437000)

摘要:目的 本研究旨在对比针灸结合推拿与单独针灸在原发性肩周炎的效果。方法 本研究选取 100 例原发性肩周炎患者,随机分为针灸组和联合组,每组各 50 例。针灸组每周接受 3 次针灸治疗,联合组每周接受 3 次针灸联合推拿治疗,疗程均为 8 周。通过临床疗效、Melle 评分、简化版 McGill 疼痛问卷评分以及肩关节活动度测量评估治疗效果。结果 联合组在临床疗效、Melle 评分和 SF-MPQ 评分方面均显著优于针灸组(P 均 < 0.05)。联合组患者的指耳间距、指椎间距、前屈弧度和外展弧度显著改善(P 均 < 0.05)。结论 针灸联合推拿在治疗肩周炎方面具有显著的临床效果,能够更有效缓解疼痛,改善肩关节功能,值得在临床实践中推广应用。

关键词: 针灸;推拿;肩周炎

中图分类号:R24

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-057-003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024062103



Clinical Study on the Therapeutic Effect of Acupuncture Combined with Massage on Primary Frozen Shoulder

LIU Fan, SHAO Wang-yan

(The First People's Hospital of Xianning, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective This study aims to compare the efficacy of acupuncture combined with massage versus acupuncture alone in the treatment of primary frozen shoulder. **Methods** In this study, 100 patients with primary frozen shoulder were selected and randomly divided into an acupuncture group and a combination group, with 50 patients in each group. The acupuncture group received acupuncture treatment three times a week, and the combination group received acupuncture combined with massage treatment three times a week, both for a duration of 8 weeks. The treatment effects were evaluated using clinical efficacy, Melle score, simplified McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) score, and shoulder joint range of motion measurements. **Results** The study results showed that the combination group had significantly better clinical efficacy, shoulder joint function, Melle score, and SF-MPQ score compared to the acupuncture group. The combination group showed significant improvements in fingertip-to-ear distance, fingertip-to-spine distance, forward flexion angle, and abduction angle, along with significant reductions in Melle score and SF-MPQ score ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupuncture combined with massage has significant clinical effects in treating frozen shoulder, more effectively relieving pain and improving shoulder joint function. This comprehensive therapy is worthy of promotion and application in clinical practice.

KEY WORDS: Acupuncture; Massage; Frozen shoulder

肩周炎是一种以肩关节疼痛和活动受限为主要特征的慢性疾病,患病率为 16% ~ 26%^[1-2],给患者的日常生活和工作带来了极大的不便。目前,肩周炎的治疗方法主要包括药物治疗、物理治疗和手术治疗等。药物治疗主要依赖消炎镇痛药,但长期使用可能导致副作用。物理治疗虽能

一定程度上缓解疼痛,但疗效有限。手术治疗通常作为最后手段,适用于严重病例,具有较高的风险和费用^[1]。针灸通过刺激特定穴位,能够促进局部血液循环,改善组织营养和代谢,缓解炎症反应。推拿则通过手法按摩,放松紧张的肌肉和筋膜,改善关节活动度和功能^[1,3-4]。

* 通信作者, E-mail: 361641944@qq.com



本研究旨在探讨针灸联合推拿治疗与单独针灸治疗在临床疗效、肩关节活动功能、Melle 和 SF-MPQ 评分方面的临床效果。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①符合原发性肩周炎诊断标准^[5];②年龄 40~70 岁;③病程 3 个月至 1 年;④在接受本研究的治疗期间,无其他影响肩关节功能的急性疾病或外伤。

排除标准:①合并其他肩关节疾病:如肩袖撕裂、肩关节脱位、严重骨关节炎等;②严重心脑血管疾病影响治疗过程和结果的患者;③对针灸或推拿治疗出现不良反应的患者。

1.2 一般资料

本研究选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月在我院接受治疗的 100 例原发性肩周炎患者作为研究对象,随机分为针灸组和联合组,每组各 50 例。针灸组男 18 例,女 32 例;年龄 40~70 岁,平均(52.4±7.2)岁;病程为 3 个月至 1 年,平均(7.2±2.1)月。联合组男 15 例,女 35 例;年龄 40~75 岁,平均(53.8±8.0)岁;病程为 3 个月至 1 年,平均(6.9±2.3)月。干预前两组资料比较无统计学差异($P>0.05$)。所有患者均签署知情同意书。

1.3 干预方法

针灸组使用针灸法每周 3 次,每次 30min。联合组在针灸组的基础上联合推拿,每次针灸及推拿各 30min,总治疗周期为 8 周,共 24 次治疗。

1.3.1 针灸

针灸操作由具有多年经验的专业针灸师进行。所有针灸师均经过统一培训,确保操作步骤和手法的一致性。具体操作中,首先选择与肩关节相关的常用穴位,患者取坐位或仰卧位,肩部放松。术者洗手后准备好所需的针具和消毒用品,对操作区域进行常规消毒处理。使用 1.5~2 寸的毫针,轻轻刺入选定的穴位,针刺深度约为 1.5 寸。针刺后,留针 30min。留针时间结束后,依次拔除所有针具,并对针刺部位进行再次消毒处理。

1.3.2 推拿

推拿操作由具有多年经验的专业推拿师完成。所有推拿师均经过统一培训,确保操作步骤和手法的一致性。推拿操作中,患者采取坐位,颈肩部自然放松。术者采用滚法、一指禅法对患肢进行推动,每次 5~10min。滚法通过手掌的滚动

按摩,可以放松肌肉,促进血液循环;一指禅法则是用大拇指按压和推揉肌肉,缓解局部紧张和疼痛。选择曲池、合谷、外关、肩井等穴位进行推拿,每次 5~10min。术者用指腹按压穴位,并进行小范围的推揉,刺激穴位,疏通经络,缓解疼痛。在患者病变部位的肌肉起点处直至粘连处进行弹拨,每一部位弹拨约 2min。术者用手指或手掌弹拨肌肉,通过反复的弹拨动作,可以松解粘连的软组织,改善肩关节的活动度。指导患者进行肩关节的被动和主动运动,术者在患者运动的过程中给予辅助推拿,帮助增加肩关节的活动范围,减轻疼痛。

1.4 观察指标

(1)治疗效果。治愈:肩关节疼痛消失。显效:肩关节疼痛明显减轻。有效:肩关节疼痛减轻。无效:肩关节疼痛无改善,甚至加重。

(2)肩关节活动度。干预前后,使用日本三量数显角度尺及测量尺测量治疗后两组患者的指耳间距、指椎间距、前屈弧度和外展弧度。

(3)疼痛程度。干预前后,简化版 McGill 疼痛问卷(SF-MPQ)^[6]用于评估患者肩关节疼痛情况。

SF-MPQ 包括三个部分:疼痛级指数、视觉模拟评分、当前疼痛强度评分,分值越高表示疼痛越剧烈。

(4)Melle 评分比较。Melle 评分^[7]:干预前后,评估肩外展、肩外旋、手至颈、手后屈至脊柱部、手至嘴 5 个肩关节动作的完成情况,总分 0~15 分,评分越高表示肩关节受限程度越大。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;等级资料和偏态资料,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

结果显示,两组之间的疗效差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	治愈(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率[n(%)]
联合组	50	0	26	19	5	45(90.0)*
针灸组	50	0	20	11	19	31(62.0)

与针灸组比较,* $P<0.05$ 。



2.2 两组肩关节活动功能比较

干预后,联合组在肩关节活动功能(指耳间距、指椎间距、前屈弧度和外展弧度)上显著优于针灸组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组肩关节活动功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	联合组(n=50)		针灸组(n=50)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
指耳间距/cm	15.50±2.00	11.44±1.65**	15.45±1.98	14.95±1.94
指椎间距/cm	13.00±1.90	10.53±1.93**	12.95±1.88	12.11±1.54*
前屈弧度/(°)	112.00±10.50	122.26±10.85**	111.90±10.45	117.09±7.83*
外展弧度/(°)	110.00±10.50	131.55±10.81**	109.50±10.40	113.26±10.12

与干预前比较,* $P < 0.05$;与针灸组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 两组 SF-MPQ 和 Melle 评分比较

干预后,联合组的疼痛分级指数、视觉模拟评分、当前疼痛强度、Melle 评分低于针灸组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组 SF-MPQ 和 Melle 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	联合组(n=50)		针灸组(n=50)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
疼痛分级指数	9.20±1.80	6.84±2.06**	9.25±1.85	8.74±1.94
视觉模拟评分	5.50±1.20	2.52±1.07**	5.55±1.25	3.34±1.35*
当前疼痛强度	3.00±0.80	0.98±0.14**	3.05±0.85	1.20±0.40*
Melle	10.50±1.20	7.03±1.32**	10.55±1.25	9.19±0.65*

与干预前比较,* $P < 0.05$;与针灸组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

针灸通过刺激特定穴位,可以疏通经络,缓解局部炎症和疼痛^[8-9]。针刺过程中的微创刺激能够诱发人体产生内源性镇痛物质,如内啡肽和脑啡肽,这些物质能够通过神经传导途径起到镇痛作用,缓解患者的疼痛感^[10]。推拿则是通过手法按摩,放松紧张的肌肉,促进血液循环和淋巴回流,增加局部的血液供应和氧气供给,加速代谢产物和炎症因子的清除,改善组织的营养状况^[11-12]。

针灸和推拿的协同作用在于它们分别通过不同的途径和机制起效,不仅能够迅速缓解疼痛,还能增强整体治疗效果,促进患者康复。例如,针灸可以为推拿创造一个相对无痛的治疗环境,推拿则能够增强针灸的疗效,通过机械刺激进一步促进血液循环和组织修复。本次结果显示,联合组在临床疗效方面显著优于针灸组($P < 0.05$)。因此,针灸联合推拿能够更有效地缓解肩周炎的症状,提高治疗的总体效果。

本次研究结果显示,联合组在指耳间距、指椎间距、前屈弧度和外展弧度方面均显著优于针灸组($P < 0.05$)。这可能是因为推拿手法能够直接作用于肩关节及其周围软组织,通过机械刺激放松肌肉和筋膜,改善关节活动度,并可以提高肩关节的柔韧性和灵活性,促进患者肩关节的活动恢复。此外,推拿还可以改善肩关节的血液供应和营养状态,有助于软组织的修复和再生,从而进一步增强肩关节的功能。

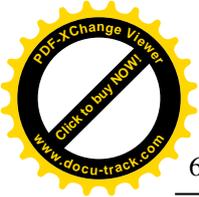
联合组在 Melle 评分和 SF-MPQ 评分方面的显著改善($P < 0.05$),表明其在肩关节功能和疼痛缓解方面的效果更好。针灸主要通过神经调节和免疫调节机制,释放内源性镇痛物质如内啡肽和脑啡肽,缓解疼痛,增强抗炎能力,减少炎症因子的释放,从而缓解局部炎症反应。推拿则直接作用于肌肉和筋膜,放松紧张的肌肉,缓解痉挛,通过机械刺激和改善血液循环来减轻疼痛。

综上所述,针灸联合推拿在治疗肩周炎方面具有显著的临床效果,综合疗法显著优于单独针灸,值得在临床实践中推广应用。

参考文献:

- [1] 黄彩彬,赖甜莲. 针灸推拿结合康复技术治疗肩周炎的临床效果[J]. 内蒙古中医药,2021,40(5):99
- [2] AI J, DONG Y, TIAN Q, et al. Tuina for periarthritis of shoulder: A systematic review protocol[J]. Medicine(Baltimore),2020,99(11):e19332
- [3] 王占国,荣兵. 针灸推拿治疗肩周炎的研究进展[J]. 山西医药杂志,2021,50(4):570
- [4] 张贵忠. 针灸推拿与康复锻炼结合在肩周炎中的应用效果[J]. 名医,2021,38(5):90
- [5] 胡平. 肩关节镜粘连松解术配合关节腔封闭治疗肩周炎的效果研究[J]. 中国医学创新,2023,20(15):18
- [6] 薛芬,孙辉,陈国强,等. 基于肌肉能量技术的康复训练护理对腰椎小关节紊乱综合征下腰痛症状及生活质量的影响[J]. 护理学,2023,12:845
- [7] HUA Y, LI Y, LIU H, et al. Observation on therapeutic effect of electroacupuncture plus Tanbo-plucking the trigger points for scapulohumeral periarthritis[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science,2019,17:209
- [8] 赵敬. 针灸联合中药封包治疗慢性腰肌劳损的效果观察[J]. 国际全科医学,2024,5(1):8
- [9] 王玲. 温针灸联合西医综合治疗老年膝骨关节炎的效果及对血清炎症因子的影响[J]. 中国医学创新,2023,20(16):78
- [10] 吴珍琦,徐珂,薛佳欣,等. 针刺治疗卒中后失眠的研究进展[J]. 临床医学进展,2023,18(13):19
- [11] 陈雄,罗建. 基于重吸收理论探讨推拿治疗腰椎间盘突出症的作用机制[J]. 中医学,2023,10(12):28
- [12] 于镇瑞,曹语健,林秉专,等. 经络按摩调理结合营养补充对促进运动恢复能力的初步研究[J]. 运动研究,2021,15(30):25

(收稿日期:2024-06-21)



引文格式:王文清,骆明亮. 盐酸川芎嗪注射液联合中药治疗恢复期脑梗死患者的临床观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):60-62.

盐酸川芎嗪注射液联合中药治疗恢复期脑梗死患者的临床观察

王文清¹,骆明亮²

(1. 咸宁市咸安区高桥镇卫生院,湖北 咸宁 437017;2. 咸宁市中医医院)

摘要:目的 研究在脑梗死恢复期采用盐酸川芎嗪注射液联合中药治疗的临床效果。方法 某院收集的60例脑梗死患者,通过计算机随机分成观察组和对照组各30例,观察组接受盐酸川芎嗪注射液联合传统中药治疗方案,而对照组仅接受传统中药治疗。对比两组治疗后的NIHSS及Barthel评分、临床疗效、血液流变学指标和不良反应发生情况。结果 在规范治疗2个月后,观察组NIHSS、Barthel评分均明显低于对照组(P 均 <0.05),总体治疗效果(96.67%)较对照组(73.33%)明显更高($P < 0.05$),血液流变学指标更低($P < 0.05$);在不良反应发生率上,两组无显著差异($P > 0.05$)。结论 对处于恢复期的脑梗死患者进行治疗时,采用盐酸川芎嗪注射液与中药的联合治疗方案,相比于传统的单一中药治疗方法,能够更有效的促进患者机体功能恢复,改善病情,且具有较高的安全性。在临床上具有广泛的推广价值和应用前景。

关键词:盐酸川芎嗪注射液;中药;脑梗死患者;恢复期;治疗效果

中图分类号:R972

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-060-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024061113



Clinical Observation on the Treatment of Patients with Convalescent Cerebral Infarction in the Recovery Period with Ligustrazine Hydrochloride Injection Combined with Traditional Chinese Medicine

WANG Wen-qing, LUO Ming-liang

(Xianning Gaoqiao Town Health Center, Xian'an District, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To study the clinical effect of ligustrazine hydrochloride injection combined with traditional Chinese medicine in the recovery period of cerebral infarction. **Methods** A total of 60 patients with cerebral infarction were collected from a hospital and randomly divided into an observation group and a control group with 30 cases in each group. The treatment group received ligustrazine hydrochloride injection combined with traditional Chinese medicine, while the control group received traditional Chinese medicine only. The NIHSS and Barthel scores, clinical efficacy, hemorheology indexes and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** After 2 months of standardized treatment, the NIHSS and Barthel scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group (all $P < 0.05$); the overall treatment effect (96.67%) was significantly higher than that of the control group (73.33%) ($P < 0.05$); the blood rheological indexes were lower ($P < 0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** When treating patients with cerebral infarction in the recovery stage, the combined treatment regimen of ligustrazine hydrochloride injection and traditional Chinese medicine can more effectively promote the recovery of patients' body functions, improve their condition, and has higher safety compared to the traditional single traditional Chinese medicine treatment method. It has broad promotion value and application prospects in clinical practice.

KEY WORDS: Ligustrazine hydrochloride injection; Chinese medicine; Patients with cerebral infarction; Convalescence; Therapeutic effect

脑梗死在临床上是一种常见的、严重的脑血管疾病,多见于老年人,主要表现为局部脑组织缺血、缺氧导致的坏死或软化,根据 TOAST 分型常

分为大脑动脉粥样硬化型、心源性梗死型和小动脉闭塞型等^[1]。根据 2019 年全球疾病负担 (GBD)研究^[2]的数据估算,约有 1220 万脑卒中新



发病例,有1.01亿脑卒中现患病例,还有655万因脑卒中而死亡的病例。更为严峻的是,脑梗死的复发率高达30%,这意味着许多患者发生一次脑梗死后,极有可能再次发生^[3]。脑梗死的临床症状表现为局灶性神经功能缺损,可能呈现为偏瘫、感觉障碍、失语、共济失调等,重症病例可能进展为脑疝甚至脑死亡^[4]。目前在临床上经常会使用中药治疗脑梗死患者,这些疗法能为许多患者缓解症状和减轻痛苦,但是也有一定的局限性,包括中药自身的毒性对肝肾等脏器的损害、起效速度较慢、个体差异性较大^[5]。

盐酸川芎嗪不仅是一种生物碱,更是一种具有多重药理效应的物质,能有效抗血小板聚集,进而有助于防止血栓形成,促进神经功能的恢复,并显著减少神经元的损伤与死亡,它还具有改善受损的神经功能及扩张血管等作用^[6]。目前,国内研究也发现盐酸川芎嗪对于脑梗死的治疗具有显著的效果,且安全性较高^[7]。为进一步提高临床疗效,本研究旨在探讨将盐酸川芎嗪注射液与中药联合使用的治疗效果、不良反应及其应用价值,希望联合治疗能为脑梗死患者提供更全面的治疗思路。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①两组患者均已经过CT、MRI等检查确诊^[8];②患者均同意参与本次研究并签署知情同意书;③病情须处于稳定阶段,未发生急性变化;④近期无中药治疗史。排除标准:①合并有精神或认知障碍者;②合并有肝肾功能障碍、内分泌系统、血液系统疾病者;③患癌症或癌前病变者;④合并有多器官功能衰竭者。

1.2 一般资料

本项研究共有60例处于脑梗死恢复期的患者参与,采用计算机随机分成观察组和对照组各30例。观察组男18例,女12例;年龄52~70岁,平均年龄(61.53±1.54)岁;平均病程(4.01±1.02)年。对照组男19例,女11例;年龄53~71岁,平均年龄(61.56±1.47)岁;平均病程(4.12±1.05)年。两组基本资料无明显差异($P>0.05$),有可比性。本项研究方案经过医学伦理委员会的批准,参与本项研究的患者及家属均知情同意。

1.3 治疗方法

对照组患者仅接受传统中药治疗,依据中医

辨证施治原则,选取了多种中草药,包括黄芪100g,丹参15g,葛根10g,赤芍、桃仁、当归各5g,红花3g,浸泡后煎煮成药水400mL,早晚各服用1次,200mL/次,治疗方案持续2个月。

观察组中药治疗方法、剂量、疗程与对照组一致,还接受盐酸川芎嗪注射液治疗。所选药物为哈尔滨三联药业股份有限公司所生产的盐酸川芎嗪注射液,国药准字H20030553,规格为每支120mg,加入250mL的0.9%氯化钠注射液稀释后以点滴静脉注射的方式予以患者,1次/d,1支/次,以14d作为一个疗程,若疗程结束后还需治疗,疗程之间需要间隔半个月,不能连续使用。治疗2个月。

1.4 观察标准

1.4.1 神经功能缺损评分(NIHSS)及日常生活能力评分(Barthel)

参考NIHSS及Barthel评分标准,比较两组治疗前后的分值。NIHSS评分标准包括意识水平、眼球运动、视野、上下肢运动能力、肢体共济失调、构音障碍等11项评估项目,分值0~42分,分数越高提示神经受损越严重。Barthel指数包括10项内容,总分为100分。得分越高,独立性越强,依赖性越小。

1.4.2 疗效标准^[9]

①显著:治疗后,患者临床症状完全缓解,肌力恢复至4~5级;②一般:治疗后,患者临床症状较前有所好转,肌力恢复至3级;③无效:治疗后,患者临床症状无缓解,肌力未见恢复。

1.4.3 血液流变学指标

比较治疗前后两组患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积情况。

1.4.4 不良反应发生率

比较两组患者治疗后的不良反应发生率。

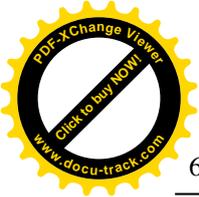
1.5 统计学方法

以SPSS 25.0统计学分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,计数资料以率(%)表示,进行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的NIHSS及Barthel评分

两组治疗前NIHSS及Barthel评分无明显差异($P>0.05$)。在规范治疗2个月后,两组NIHSS评分较治疗前均明显降低,观察组评分明显低于对照组($P<0.05$);Barthel评分较治疗前均明显



升高($P < 0.05$), 观察组评分明显高于对照组($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组治疗前后NIHSS及Barthel评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS评分		Barthel评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	23.41±3.72	16.24±2.52*#	43.35±3.14	75.25±5.02*#
对照组(n=30)	22.75±3.50	19.71±2.82*	42.12±3.05	63.65±4.25*

与同组治疗前相比,* $P < 0.05$;与对照组相比,# $P < 0.05$ 。

2.2 两组总体治疗效果

观察组治疗效果更好, 总体有效率高达96.67%, 对照组73.33%, 数据对比存在差异($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组总体治疗效果[n(%)]

组别	显著	一般	无效	总有效率
观察组(n=30)	20(66.67)	9(30.00)	1(3.33)	29(96.67)*
对照组(n=30)	10(33.33)	12(40.00)	8(26.67)	22(73.33)

与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗后的血液流变学指标

治疗后观察组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标明显低于对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组治疗后血液流变学指标($\bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	红细胞压积/%
观察组(n=30)	3.72±1.01*	1.37±0.14*	41.25±3.12*
对照组(n=30)	4.35±1.08	1.78±0.16	45.36±3.25

与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗后出现的不良反应

在治疗过程中两组均出现少许不良反应, 包括: 头晕、胸闷和乏力, 无明显差异($P > 0.05$), 见表4。

表4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	头晕	胸闷	乏力	不良反应发生率
观察组(n=30)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)	3(10.00)
对照组(n=30)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)

3 讨论

脑梗死是脑血管疾病中较为常见的疾病, 发病机制较为复杂, 常见病因包括: 高血压、高血脂、

糖尿病, 还有其他少见的病因, 例如血管炎、血管畸形等。脑梗死的患者常常表现出明显的三偏征, 具体为偏瘫、偏盲、偏身感觉障碍。此外, 部分患者还可能患有语言障碍以及意识模糊等症状。这些病症不仅极大地限制了患者的日常生活能力, 同时也对其家庭造成了严重的经济负担和心理压力^[10]。

本研究采用盐酸川芎嗪注射液联合中药治疗恢复期的脑梗死患者, 结果显示, 治疗后观察组NIHSS及Barthel评分均较对照组明显降低($P < 0.05$), 观察组患者总体治疗效果高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。中药可以通过抑制炎症, 从而达到减少神经细胞死亡的目的, 中药还能保护神经元, 减少其死亡和功能损伤, 有助于脑梗死患者后期机体功能恢复^[11], 川芎嗪通过扩张血管、降低血管阻力和增加脑部血流量, 有助于改善脑部微循环, 对神经元的保护机制也能促进神经功能的恢复, 因此, 对脑梗死恢复期的患者具有一定的效益。此外, 川芎嗪还能抑制血小板聚集, 这对于防止脑梗死进一步的血栓形成也是有益的^[12]。杜娟^[13]研究结果显示, 川芎嗪注射液联合血栓通治疗脑梗死患者中, 联合组共发生不良反应2例(5.00%), 其中恶心1例(2.50%), 呕吐1例(2.50%), 低于对照组不良反应发生率, 提示川芎嗪注射液治疗脑梗死患者, 临床疗效显著的同时, 副作用小, 用药安全较为可靠。但本研究参与人数较少, 数据支持可能存在某些局限性。因此, 长期疗效及安全性有待更进一步临床证实。

综上所述, 根据现有的研究和临床实践, 对脑梗死患者恢复期的治疗, 采用盐酸川芎嗪注射液与中中医药相结合的方式, 对于脑梗死患者处在恢复期的治疗效果显著, 能够有效改善患者病后可能出现的认知障碍、偏瘫、偏盲、失语等症状, 并且能够有效的提高患者后期的生活质量, 同时还能促进机体功能恢复, 安全性较高。

参考文献:

- [1] 季一飞, 余静梅. 不同TOAST分型急性缺血性脑卒中诊疗指南及专家共识解读[J]. 西部医学, 2022, 34(11):1565
- [2] 虞莉莎, 刘新靓, 宋康, 等. 中国脑卒中环境危险因素的系统评价[J]. 医学新知, 2023, 33(3):173

(下转第67页)



引文格式:郭花斌,钱文文,党鑫,等. 关中农村婴幼儿辅食添加状况及抚养人 KAP 问卷调查分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):63-67.

关中农村婴幼儿辅食添加状况及抚养人 KAP 问卷调查分析

郭花斌¹,钱文文²,党鑫^{1,3*},时桂新⁴

(1. 汉阴县中医医院,陕西 汉阴 725100;2. 陕西中医药大学公共卫生学院;
3. 汉阴县疾病预防控制中心;4. 西藏民族大学)

摘要:目的 调查分析陕西关中农村地区 6~24 月龄婴幼儿辅食添加现状以及抚养人关于辅食添加的 KAP 问卷调查,为制定合理的婴幼儿辅食添加方案以及婴幼儿辅食添加科普教育计划提供科学依据。**方法** 采取随机抽样选取陕西省关中 4 个县的农村 6~24 月龄婴幼儿家庭,使用自行设计问卷进行调查,并对数据进行统计分析。**结果** 陕西关中地区农村 6~24 月龄婴幼儿辅食添加不合理,调查中米面和谷类食物、配方奶粉、蛋类、深色蔬菜、强化铁的添加比例分别为 91.46%、75.65%、78.41%、77.32%、54.39%。其中比例最少的是鱼虾类、动物内脏以及豆类。辅食添加时间较晚平均添加时间超过 6 月龄。该地区婴幼儿抚养人对辅食添加有着积极的态度,但缺乏合理的辅食添加知识,仅有 29.2% 的抚养人能正确回答婴幼儿的辅食添加时间。**结论** 陕西关中农村地区婴幼儿辅食添加种类不够,添加时间较晚、频率低于推荐频率。主要抚养人缺乏合理的辅食添加方面知识,为陕西省关中地区普及婴幼儿辅食添加相关知识很有必要。

关键词:婴幼儿;辅食添加;KAP

中图分类号:R195

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-063-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024051801



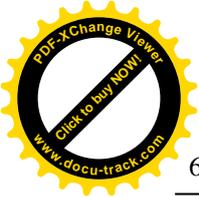
Analysis of the Status of Complementary Food Addition for Infant and Young Children and the KAP Questionnaire Survey of Caregivers in Guanzhong Rural Areas

GUO Hua-bin, QIAN Wen-wen, DANG Xin, et al

(Hanyin Hospital of traditional Chinese medicine, Hanyin Shanxi 725100, China)

ABSTRACT: Objective To investigate and analyze the present situation of complementary food addition in infants and young children aged 6 to 24 months in rural areas of Guanzhong County, Shaanxi Province, and the KAP questionnaire survey of caregivers on complementary food addition, in order to provide a scientific basis for formulating reasonable supplementary feeding schemes for infants and young children and science education plans for their complementary food addition. **Methods** The children aged 6 to 24 months in rural areas of Guanzhong County, Shaanxi Province were selected by random sampling, a self-designed questionnaire was used to conduct the survey, and the data were statistically analyzed. **Results** The complementary food addition of infants and young children aged 6 to 24 months in Guanzhong area of Shaanxi Province was unreasonable. In the survey, the proportions of rice, flour and cereals, formula milk powder, eggs, dark vegetables and fortified iron were 91.46%, 75.65%, 78.41%, 77.32% and 54.39% respectively. Among them, the lowest proportions were fish and shrimp, animal offal and beans. The time of adding complementary food was relatively late, with an average time of more than 6 months. Caregivers of infants and young children in this region have a positive attitude towards adding complementary foods but lack reasonable knowledge about adding complementary foods. Only 29.2% of caregivers can correctly answer the time to add complementary foods to infants and young children. **Conclusion** In rural

* 通信作者, E-mail: 1404251202@qq.com



areas of Guanzhong, Shaanxi, there are not enough types of complementary foods for infants and young children, and the time of complementary foods is late and the frequency is lower than the recommended frequency. The main caregivers lack reasonable knowledge about complementary foods, so it is necessary to popularize relevant knowledge about complementary foods for infants and young children in Guanzhong, Shaanxi.

KEY WORDS: Infant and young children; Complementary feeding; KAP

儿童健康成长已成为全世界普遍关注的问题,婴幼儿时期的合理喂养是保证其正常生长发育及成年健康的基础。中国营养学会膳食指南建议满6月龄(出生180d后)至2周岁内(24月龄内)的婴幼儿在继续母乳喂养的基础上引入其他营养丰富的食物^[1]。从满6月龄婴幼儿开始逐渐补充一些泥状非乳类食物,以满足婴幼儿生长发育的需要并为进食固体食物奠定基础。对6~24月龄婴幼儿进行辅食添加有助于婴幼儿胃肠道等消化器官的发育、感知觉以及认知行为能力的发展,这一阶段的婴幼儿通过接触、感受和尝试,逐步体验和适应多样化的食物,从被动接受喂养转变到自助进食^[2]。婴幼儿抚养人的喂养行为对其营养和饮食行为有显著的影响,农村地区由于环境、经济和社会文化等相对落后,婴幼儿抚养人掌握的婴幼儿辅食添加知识是有限的,所拥有的育儿知识多来源于传统经验^[3]。本研究通过对陕西省关中农村地区6~24月龄婴幼儿调查数据进行分析,以了解该区域婴幼儿辅食添加情况,以及抚养人对辅食添加知识的了解情况。为提高陕西省关中农村地区儿童保健工作水平,探索适合该地区婴幼儿保健服务和管理模式提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用整群随机抽样方法选取陕西省4个县农村地区6~24月龄婴幼儿家庭300户,对婴幼儿主要抚养人进行问卷调查。每个县之间相隔30公里以上,选取出生率较高的乡镇,每个乡镇选取2~8个村落,随机选取100~120户符合条件的家庭进行调查,调查人数达到后结束该县的调查。共发放问卷1200份,回收1195份。

1.2 方法

统一采用自行设计的问卷进行一对一调查。在调查前针对问卷进行预实验,保证问卷依从性良好。问卷内容包括婴幼儿及抚养人的基本信息,过去24h婴幼儿摄入情况,抚养人辅食添加知识、态度、行为调查。婴幼儿喂养信息包括婴幼儿母乳喂养情况、液体摄入、固体、半固体、软食摄

入、维生素A、铁剂、蛋白质以及其他营养素补充情况。

1.3 质量控制

所有参与调查的工作人员均为相关专业在校大学生,经过统一培训,考核合格后上岗,每天对调查问卷进行复核,及时发现并纠正问卷填写问题。由质控人员对问卷审核,审核通过后由调查人员确认签字并存档。

1.4 统计学方法

所有归档问卷均使用Epidata3.0数据库双录入法录入并核查。使用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验方法进行率的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 婴幼儿基本情况

本次调查的1195名6~24月龄儿童中,男童639例,占53.47%;女童556例,占46.53%。6~11月龄367例,占30.71%;12~17月龄466例,占39.00%;18~24月龄362例,占30.29%。不同年龄组男女之间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.524, P = 0.77$)。见表1。

表1 1195名6~24月龄儿童年龄、性别分布[n(%)]

年龄段	男	女	合计
6~11	202(16.90)	165(13.81)	367(30.71)
12~17	246(20.59)	220(18.41)	466(39.00)
18~24	191(15.98)	171(14.31)	362(30.29)
合计	639(53.47)	556(46.53)	1195(100.00)

2.2 辅食添加种类和平均添加时间分布

该地区6~24月龄婴幼儿不同种类辅食添加占调查人数的百分比为:米面和谷类食物91.46%,配方奶粉75.65%,蛋类78.41%,深色蔬菜77.32%,强化铁剂54.39,其中比例最少的是鱼虾类、动物内脏以及豆类。稀粥和汤类的添加时间较早,平均月龄分别为(14.73±4.74)月龄、(14.92±4.70)月龄,动物内脏、瘦肉类及火腿



香肠类添加时间较晚,分别为(16.00 ± 4.78)月龄、(16.18 ± 4.53)月龄、(16.12 ± 4.72)月龄。见表2。

表2 6~24月龄婴幼儿辅食添加种类和平均添加时间分布($\bar{x} \pm s$)

辅食种类	平均添加时间/月龄	添加人数百分比/%
配方奶粉	14.95 ± 4.69	75.65
奶饮料	16.09 ± 4.63	28.70
糖水	15.39 ± 4.78	20.00
果汁	15.26 ± 4.77	23.01
稀粥	14.73 ± 4.74	82.59
汤类	14.92 ± 4.70	74.23
米面或谷类(固体)	14.94 ± 4.69	91.46
南瓜胡萝卜橙色蔬菜	15.50 ± 4.67	51.05
深绿色蔬菜	15.20 ± 4.65	77.32
薯类	15.89 ± 4.82	36.57
西红柿芒果木瓜	15.62 ± 4.71	50.71
动物内脏	16.00 ± 4.78	12.80
瘦肉类	16.18 ± 4.53	36.40
肥肉	16.11 ± 4.89	17.82
蛋类	14.89 ± 4.75	78.41
鱼虾贝类	15.62 ± 4.70	17.74
豆类	14.47 ± 5.32	10.63
脂肪黄油	14.99 ± 4.65	24.10
蛋糕饼干巧克力糖果	15.02 ± 4.66	64.10
强化铁剂	14.64 ± 4.98	54.39
火腿、香肠、熏肉	16.12 ± 4.72	26.86

2.3 不同月龄婴幼儿的辅食添加情况

该地区6~24月龄婴幼儿辅食添加以米面类(固体)、稀粥、蛋类、蔬菜、配方奶粉为主,6~8月龄婴幼儿稀粥、蛋类、配方奶粉的添加比例较高,9~10月龄婴幼儿以米面(固体)等辅食为主要,辅食中添加深绿色蔬菜多于南瓜、胡萝卜、红心红薯等橙黄色蔬菜。见表3。

表3 不同月龄婴幼儿添加各类主要辅食百分率(%)

月龄	米面类(固体)	稀粥	蛋类	蔬菜	配方奶粉
6~8	8.42	9.73	9.71	8.15	9.07
9~10	12.44	12.36	12.27	10.76	10.95
11~12	14.64	15.60	13.66	14.63	14.82
13~18	37.60	36.17	37.03	38.24	38.50
19~24	26.90	26.13	27.32	28.21	26.66

2.4 最少膳食品种添加情况

婴幼儿过去24h内添加辅食达到4种及以上

的情况,6~11、12~17、18~24月龄最少添加膳食品种的比例分别为42.0%、67.2%和75.7%。3组之间有显著性差异($\chi^2 = 152.241, P = 0.000$),6~11月龄婴幼儿辅食添加品种明显低于12~17、18~24月龄组($P < 0.05$)。同龄不同性别婴幼儿之间差异没有统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 辅食添加满足最少膳食品种的要求(%)

月龄	男	女	合计
6~11	40.6(82/202)	43.6(72/165)	42.0(154/367)
12~17	66.3(163/246)	68.2(150/220)	67.2(313/466)*
18~24	79.0(151/191)	71.9(123/171)	75.7(274/362)*

与6~11月龄组比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 最低膳食频率添加情况

6~24月龄婴幼儿在过去24h内添加辅食达到最小膳食频率及以上的比例。“最低”定义为:6~8月龄母乳喂养婴幼儿辅食添加大于2次,9~24月龄母乳喂养婴幼儿辅食添加3次及以上,对于非母乳喂养的6~24月龄婴幼儿辅食添加大于4次。母乳喂养婴幼儿的最低膳食频率比例均高于非母乳喂养。除母乳喂养女婴幼儿在两个年龄段之间最低膳食频率没有差异外,其余每个年龄段母乳喂养和非母乳喂养差异有统计学意义($P < 0.01$),且9~24月龄最低膳食频率达标率明显高于6~8月龄段。见表5。

表5 辅食添加满足最低膳食频率的构成比(%)

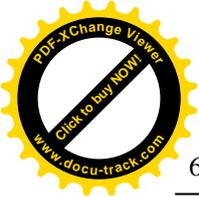
月龄	男		女		合计	
	母乳喂养	非母乳喂养	母乳喂养	非母乳喂养	母乳喂养	非母乳喂养
6~8月龄	57.7(30/52)	28.6(10/35)	67.5(27/40)	17.4(4/23)	62.0(57/92)	24.2(14/58)
9~24月龄	79.6(90/113)*	67.0(294/439)*	74.1(83/112)	67.5(257/381)*	76.9(173/225)*	67.2(551/820)*

与6~8月龄比较,* $P < 0.05$ 。

2.6 抚养人辅食添加的KAP调查

2.6.1 辅食添加知识认知情况

调查结果显示该地区婴幼儿抚养人整体在辅食添加相关知识上相对缺乏。对于纯母乳喂养时间和开始添加辅食的时间正确回答的比例仅为37.4%、29.2%。不同教育程度抚养人回答的正确率有统计学差异($\chi^2 = 17.67, 8.31, P < 0.05$),其中大专及以上学历抚养人的正确率最高;对于添加瘦肉以及动物肝脏的时间,该地区不同教育程度婴幼儿抚养人的正确率均较低,差异没有统计学意义($\chi^2 = 4.17, P > 0.1$);在如何科学喂养和



传统喂养,该地区大部分抚养人表示愿意接受科学喂养的知识,不同教育程度抚养人之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 14.70, P < 0.01$),大专及以上学历的抚养人更愿意接受科学的喂养方法;认为婴幼儿营养摄入与生长发育有关系的人数占60.2%,不同教育程度人群之间差异有统计学意义($\chi^2 = 38.38, P < 0.01$),大专及以上学历的抚养人正确率高于其他人群;单独为婴幼儿制作辅食的抚养人占46.3%,不同教育程度人群之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 30.50, P < 0.01$)。见表6。

表6 婴幼儿抚养人辅食添加知识的回答正确率[n(%)]

内容	初中及以下(n=779)	高中、中专(n=159)	大专及以上(n=57)	学历不详(n=200)	合计(n=1195)	χ^2	P
婴幼儿纯母乳喂养时间	283(36.3)	77(48.4)	29(50.9)	58(29.0)	447(37.4)	17.67	0.01
婴幼儿开始添加辅食时间	228(29.3)	57(35.8)	20(35.1)	44(22.0)	349(29.2)	8.31	0.05
婴幼儿添加辅食种类	164(21.1)	40(25.2)	8(14.0)	26(13.0)	238(19.9)	8.56	0.05
添加瘦肉及动物肝脏的时间	46(5.9)	13(8.2)	5(8.8)	7(3.5)	71(5.9)	4.17	0.10
如何选择科学喂养和传统喂养	641(82.3)	141(88.7)	54(94.7)	150(75.0)	986(82.5)	14.70	0.01
营养摄入与婴幼儿生长发育的关系	435(55.8)	120(75.5)	49(86.0)	115(57.5)	719(60.2)	38.38	0.01
是否单独给孩子做辅食	332(42.6)	77(48.4)	37(64.9)	107(53.5)	553(46.3)	30.50	0.01

2.6.2 辅食添加行为

婴幼儿抚养人辅食添加行为得分呈正态分布,有48.0%的婴幼儿抚养人不知道怎样鼓励婴幼儿进食,46.6%的婴幼儿抚养人在婴幼儿喂养遇到问题时不知道如何解决。其余调查情况较好。

2.6.3 辅食添加态度

婴幼儿抚养人辅食添加态度得分呈偏相关,绝大部分人得分较高,该地区大多数婴幼儿抚养人愿意接受辅食添加相关知识的指导,比较愿意接受科学的喂养知识,同时愿意践行科学的喂养方法。

3 讨论

按照世界卫生组织发布的《婴幼儿喂养评估指标》以及中国营养学会发布的7~24月龄婴幼儿喂养指南,该调查地区6~24月龄婴幼儿辅食添加时间、频次以及种类不合理。该地区婴幼儿辅食添加时间较晚,这与张同军等^[4]调查汉阴县2岁以内儿童辅食添加较晚,且辅食种类不合理的结论一致。研究^[5]认为过晚添加辅食不利于婴幼儿体格发育,容易出现铁、维生素D、维生素A的缺乏;同时过晚添加辅食不利于婴幼儿味觉、嗅觉、触觉和视觉的发育。该地区婴幼儿辅食添加

频次达标率不高,6~24月龄婴幼儿满足最低膳食频率的比例较低,说明该地区婴幼儿抚养人对于辅食喂养的认识或重视程度不够。6月龄以后婴幼儿生长发育主要与辅食添加的种类、顺序、质量有关,不仅只关注某一种单一营养素的摄入,同时应该按照月龄逐渐开始添加多种不同的辅食。指南建议辅食添加从富铁泥糊状食物开始,逐步添加达到食物多样,每次添加一种新食物,由少到多,由稀到稠,由细到粗,循序渐进^[1]。在增加婴幼儿辅食的添加量时,也应该注意到婴幼儿的胃容量有限,不能摄入足够的辅食来满足其能量需要,因此,必须通过增加辅食添加的频率来增加能量的摄入^[6]。在辅食添加种类上,该地区6~24月龄婴幼儿满足最低膳食种类的比例与王丽娟等^[7]调查甘肃省贫困县的结果相类似,不同月龄段均较低。调查地区以米面(谷类)为主要,蔬菜的添加与谷类相似,富含铁的动物肝脏,以及作为优质蛋白来源的瘦肉、鱼类、豆类的添加比例相对较少,且添加时间相对较晚。这可能与该地区的饮食习惯,食物资源的限制以及家庭经济条件有关。由于母乳中铁含量较低,所以对满6月龄婴幼儿应当从富铁泥糊状食物开始进行辅食添加,逐步添加达到食物多样及时补充铁元素从而有效改善婴幼儿的铁储存情况,降低贫血风险,促进婴幼儿健康成长^[8]。在辅食添加顺序上,该地区的调查结果基本符合从稀到稠的原则。

在膳食频率上,母乳喂养婴幼儿的膳食频率明显高于非母乳喂养婴幼儿,除母乳喂养的女婴幼儿外,其他婴幼儿在9~24月龄的最低膳食达标率明显高于6~8月龄。分析主要原因是抚养人的认识不足,该区域农村地区居民为改善家庭经济,婴幼儿母亲外出务工,婴幼儿多交给祖父母代养,家中长辈多认为谷类食物可以让婴幼儿生长的更好,且对辅食添加频率相关喂养知识更新不足。通过调查发现该地区的婴幼儿抚养人从事的职业主要为农业生产,单一的职业种类限制了抚养人对喂养与营养知识的获取途径与理解能力,大部分知识与技能来源于他人的言传身教,传统喂养观念难免存在不科学或不正确的喂养方法或方式。

在不同月龄婴幼儿膳食添加频率上,蛋类辅食的添加频率最高,奶制品的添加次之,但在18个月以后,奶制品的添加频率明显下降,且该区域婴幼儿辅食中铁、钙来源主要是奶制品,有理由认为18~24月龄婴幼儿铁、钙摄入出现明显下降趋



势。在6~8月龄婴幼儿辅食添加频率较低,主要原因与低月龄婴幼儿添加辅食时出现添加困难、不适应、不良反应,抚养人辅食添加失败后,不愿意尝试及放弃添加有关。

调查中未能对地理环境对喂养行为影响进行分析,调查对象对调查内容的理解上存在偏差,研究存在一定的偏倚。针对婴幼儿抚养人的建议未能进行随访,缺少队列分析。因此,后续研究着重对地理环境对婴幼儿辅食添加的影响及干预效果评价两个方面进一步研究。

参考文献:

[1] 杨月欣,苏宜香,汪之项,等. 7~24月龄婴幼儿喂养指南[J]. 临床儿科杂志,2016,34(5):381

[2] 汪之项,盛晓阳,苏宜香.《中国0~2岁婴幼儿喂养指

南》及解读[J]. 营养学报,2016,38(2):105

[3] 孙晓勉,刘黎明,王懿,等. 陕西农村社区0~18个月婴幼儿辅食添加现状及健康教育效果评价[J]. 中国全科医学,2004(1):17

[4] 张同军,常锋,徐增康,等. 汉阴县0~5岁农村儿童营养不良状况研究[J]. 实用预防医学,2010,17(11):2216

[5] 卫培培,孟娣娟. 辅食添加时间对婴儿生长发育影响的研究进展[J]. 护理研究,2012,26(9):779

[6] 陈春明,葛可佑. 中国膳食营养指导[M]. 北京:华夏出版社,2000:257

[7] 王丽娟,李文仙,孙静,等. 甘肃省贫困县6~23月龄婴幼儿喂养状况调查[J]. 卫生研究,2011,40(3):327

[8] 黄中炎,潘群,孙雅琴,等. 武汉市婴幼儿缺铁性贫血与抚养人铁营养KAP的关系[J]. 重庆医学,2017,46(1):94

(收稿日期:2024-05-18)

(上接第62页)

[3] 刘丹琪,袁占乔,于小舟,等. 复发性脑梗死危险因素的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志,2022,14(2):58

[4] 郭朋. 补阳还五汤联合西药治疗脑梗死恢复期的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志,2021,38(2):246

[5] 王飞,周欣,季敏,等. 103例中成药不良反应的回顾分析[J]. 上海医药,2024,45(5):53

[6] 宋元良. 盐酸川芎嗪注射液联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死效果及对血液流变学的影响研究[J]. 贵州医药,2021,45(7):1114

[7] 黄玉婷. 川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的效果及其对血液流变学的影响[J]. 中外医学研究,2023,21(9):137

[8] 甘荣坤,李亮,陈思敏,等. CT灌注联合MRI在急性脑梗缺血半暗带评估中的价值[J]. 中国临床医学影像杂

志,2024,35(5):316

[9] 孙亚男,靳向前,刘志成,等. 针灸合康复训练对脑梗死恢复期偏瘫肌力恢复的影响分析[J]. 黑龙江医药,2022,35(3):640

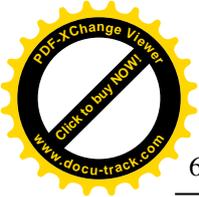
[10] 杨柳,徐娟. 脑梗死偏瘫患者实施早期综合康复治疗的临床效果分析[J]. 中国实用医药,2023,18(23):152

[11] 钟奕,黄川,孙乐,等. 中医药对血管性认知障碍中调节性细胞死亡的调控作用研究进展[J]. 中国现代中药,2024,26(2):412

[12] 刘琴兰. 注射用盐酸川芎嗪辅助治疗老年脑梗死的临床研究[J]. 基层医学论坛,2022,26(23):38

[13] 杜娟. 川芎嗪联合血栓通治疗缺血性脑卒中的效果分析[J]. 中国实用医药,2022,17(26):139

(收稿日期:2024-06-11)



引文格式:崔健,汪太斌.多元化团体互动健康教育对糖尿病患者血糖达标率 and 自我管理能力的影 响[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):68-71.

多元化团体互动健康教育对糖尿病患者血糖 达标率 and 自我管理能力的影 响

崔 健,汪太斌

(邵武市立医院,福建 邵武 354000)

摘要:目的 探讨给予糖尿病患者多元化团体互动健康教育对其血糖达标率 and 自我管理能力的影 响。方法 研究样本均来自我院收治的糖尿病患者,共 80 例,按随机数表法分组,给予对照组(40 例)常规护理 + 常规健 康宣教,给予观察组(40 例)常规护理 + 多元化团体互动健康教育,观察两组对疾病知识的知晓率、负性情绪、 自我管理能 力、血糖及血糖达标率等指标水平变化情况。**结果** 护理后,与对照组比较,观察组对疾病知识的知 晓率显著更高($P < 0.05$);观察组 SDS 与 SAS 水平均显著更低($P < 0.05$);观察组 SDSCA 量表各项评分均显 著更大($P < 0.05$);观察组 FPG、2h PG 及 HbA1C 等水平均显著更低,血糖达标率显著更高($P < 0.05$)。**结论** 临床治疗中选用多元化团体互动健康教育,可提升糖尿病患者对疾病知识的知晓度,有效缓解患者负性情绪, 促使其积极主动配合治疗与护理,从而提高其自我管理能 力,控制血糖水平,获得显著的护理有效性。

关键词:糖尿病;多元化团体互动健康教育;血糖达标率;自我管理;负性情绪

中图分类号:R473.5

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-068-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024061310



Effects of Diversified Group Interactive Health Education on the Blood Sugar Control Rate and Self-Management Ability in Diabetic Patients

CUI Jian, WANG Tai-bin

(Shaowu Municipal Hospital, Shaowu Fujian 354000, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the effects of diversified group interactive health education on the blood glucose (BG) compliance rate and self-management ability in patients with diabetes mellitus (DM). **Methods** The research samples were all from diabetic patients admitted to our hospital, a total of 80 cases, who were divided into groups according to the random number table method. The patients in the control group (40 cases) were given routine nursing + routine health education, while the patients in the observation group (40 cases) were given routine nursing + diversified group interactive health education. The changes in the levels of disease knowledge awareness, negative emotions, self-management ability, blood sugar and blood sugar control rate in the two groups were observed. **Results** After nursing, compared with the control group, the awareness rate of disease knowledge in the observation group was significantly higher ($P < 0.05$), the levels of SDS and SAS in the observation group were significantly lower ($P < 0.05$), the scores of SDSCA in the observation group were significantly higher ($P < 0.05$), the levels of FPG, 2h PG and HbA1C in the observation group were significantly lower, and the blood sugar standard rate in the observation group was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of diversified group interactive health education in clinical treatment can improve the knowledge of diabetic patients about the disease, effectively alleviate the negative emotions of patients, and encourage them to actively cooperate with treatment and care, thereby improving their self-management ability, controlling blood sugar levels, and achieving significant nursing effectiveness.

KEY WORDS: Diabetes mellitus; Diversified group interactive health education; Blood sugar compliance rate; Self-management; Negative emotions

糖尿病是一种慢性代谢性病 症,患病比率日益攀升,正逐渐成为全球健康领域面临的一大挑 战^[1]。该疾病不仅对个体的生理健康带来极大威

胁,亦对其心理状态和社会互动产生负面效应。现阶段,针对糖尿病的根本性治疗方法依然未被发现,医疗实践广泛采用药物来调节血糖,并建议



患者合理饮食与规律运动,以缓解相关症状^[2]。糖尿病患者自我管理对于提升个人生活品质、有效调控血糖均具有重要意义^[3]。研究已证实,健康教育能有效增进糖尿病人的自理知识,并有助于维持血糖平衡^[4]。然而,传统健康教育过于简约和单一化,缺乏对个体差异的关注,并侧重于单方向信息传递,忽视了互动的功效。多元化团体互动健康教育通常涉及跨学科的合作,强调使用多种教学方法和技巧,促进个体或团体成员的健康知识、态度和行为的改变,提高患者对健康话题的认识和理解,增强患者自我意识、社会支持和问题解决能力,从而帮助他们建立更健康的生活方式^[5]。本研究主要探讨多元化团体互动健康教育护理对糖尿病患者血糖达标率、自我管理能力的影

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①符合2型糖尿病诊断标准^[6];②在过去三个月内,未参与过其他糖尿病教育或干预项目的患者;③无恶性肿瘤者;④有自理能力者;⑤无其他严重急慢性疾病者。

排除标准:①脏器功能异常者;②残疾患者;③认知障碍、治疗配合度差者;④糖尿病严重并发症者;⑤严重视力或听力障碍者。

1.2 一般资料

选取本院糖尿病患者共80例,研究起始时间为2022年12月至2023年12月,以随机数表法分两组,各40例。对照组男18例,女22例;年龄40~70岁,平均(55.26±4.19)岁;病程1~10年,平均(5.56±2.10)年;文凭:初中及以下30例,高中及以上10例。观察组男19例,女21例;年龄41~72岁,平均(55.10±4.85)岁;病程为1~11年,平均(5.48±2.39)年;文凭:初中及以下31例,高中及以上9例。两组患者基线资料比较无明显差异($P>0.05$),患者、家属已签署知情同意书。

1.3 方法

对照组行常规护理与宣教。以一对一方式给予常规宣教,以提升患者认知度;同时进行心理疏导,缓解患者负性情绪,并给予生活、饮食及运动等指导。

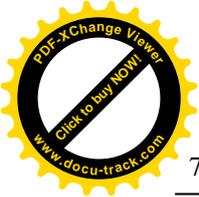
观察组基于对照组进行多元化团体互动健康教育。首先设立多元化团体互动健康教育小组,

小组包括1名主诊医生、2名专业护理人员、1名营养师。组内每位成员均具备超过5年的专业经验,并参与过糖尿病患者照护和多元化团体互动健康教育课程。主诊医生作为小组的负责人,负责整体健康教育的策划及管理,根据患者的具体情况,全体团队成员集体讨论并初步制定健康教育计划。干预措施如下。

(1)情景模拟健康教育:通过分阶段教育方式进行情景模拟教育,住院期间进行4次,出院后进行3次,每次教育时长约10min,内容包括情绪管理、药物管理、营养管理、运动管理以及并发症防治、自我血糖监控等方面。患者和家属在专科护士的示范和协助下扮演各种角色,如通过使用食物模型模拟让患者自行搭配饮食,观察患者对于健康饮食的选择。在教育过程中纠正患者对糖尿病知识的误解或偏差,同时辅以视频、幻灯片、宣传册等多媒体材料加强宣传。①情绪管理:为患者提供积极的心理护理指导,帮助建立良好的护患关系,并协助患者排解消极情绪,如通过冥想、分享体验、瑜伽等活动调节心理。②营养管理:向患者阐释糖尿病与饮食之间的关系,传授正确的饮食搭配原则,以及理想的热量摄入、饮食平衡和体重管理等知识,教导患者避免高糖高胆固醇食物,多吃高纤维食物,并保障适宜的蛋白质供给,控制食物中碳水化合物、脂肪、蛋白质的比例及每餐热量。③运动管理:通过健康讲座让患者了解适量运动对高血糖的积极影响,并根据患者个人健康状况指导其进行适宜的运动,如餐后太极拳、瑜伽等体育活动,建议每周至少运动4~5次,每次不少于30min。④用药管理:向患者普及用药的合理性和按时服药的必要性,特别强调糖尿病治疗药物的属性及其正确服用方式,并监督患者遵从医嘱定时定量服用药物。同时,还需向患者传授胰岛素的储存及其正确使用的方

法。⑤防范并发症:教育患者认识糖尿病的病因和潜在并发症的风险,并指导其采取相应的预防措施,如保持口腔卫生避免口腔溃疡,常规沐浴保持皮肤清洁,防止糖尿病引发的皮肤感染问题。⑥自我血糖监测:指导患者如何根据血糖读数的变化制定个性化的血糖监控计划,并在记录血糖数据的过程中获得有效帮助,确保患者正确理解和掌握自我监测的相关诀窍。

(2)同伴支持教育:选拔表达能力强、积极参与医疗方案、血糖控制状况良好的6位患者成为同伴辅导员,与其他患者共同组成同伴互助团体,



每团体 10 人,成员尽量有着类似的兴趣爱好、文化背景和经济条件。同伴辅导员通过直接交流或视频录制的方式与其他患者分享自己处理疾病的经验和感悟,至少每周两次。

(3)线上健康教育:创建微信群等聊天平台,发送负面情绪影响、常见并发症及其预防措施、提醒通知和专家讲座等相关资讯,同时促进患者之间和护患之间的交流。指派专职护士定期在群内组织问答环节、有奖答题等活动,以加深患者对病情的认识。

(4)家庭支持教育:要求患者家属全程参与到健康教育中来,强调家属在帮助患者自我管理和沟通上的双重角色,指导家属如何更有效地支持患者,并确保患沟通畅通无阻。

两组均随访护理 3 个月。

1.4 观察指标

(1)对疾病知识的知晓率。以医院自制的糖尿病疾病知识问卷调查表评估患者对疾病知识的知晓度,包括情绪管理方法、用药方法、饮食原则、运动注意事项、并发症预防及定期监测血糖等内容,共 60 个条目,每个条目 0~2 分。120~80 分为完全知晓,79~40 分为部分知晓,低于 40 分为不知晓。知晓率 = 完全知晓率 + 部分知晓率。

(2)负性情绪^[7]。分别于护理前、后以抑郁与焦虑自评量表(SDS、SAS)评估。两个量表总分均为 100 分;两者分值越高,抑郁、焦虑情况越严重。

(3)自我管理能力^[8]。分别于护理前、后以糖尿病自我管理行为量表(SDSCA)^[7]评估,普通饮食(2 个条目)、特殊饮食(2 个条目)、运动(2 个条目)、血糖监测(2 个条目)、足部保健(2 个条目)、用药指导(1 个条目)。以 0~7 分计分,得分越高,自我管理能力强。

(4)血糖及血糖达标率。于护理前、后抽取空腹静脉血和餐后 2h 静脉血 3mL,利用自动生化仪(美国贝克曼库尔特有限公司,Au5800 型)与糖化血红蛋白分析仪(上海惠中生物科技有限公司, MQ-6000 型)、以 ELISA 法检测空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1C)。FPG(4.4~7.0mmol/L)、非空腹血糖(<10.0mmol/L)以及 HbA1C(<7%)为血糖达标,反之不达标^[9],统计两组血糖达标率,即血糖达标人数/总人数×100%。

1.5 统计学方法

以 SPSS 22.0 软件实施数据统计分析,对比

差异有统计学意义以 $P < 0.05$ 呈现。计数、计量数据以百分率、 $(\bar{x} \pm s)$ 表述,比较行 χ^2 、 t 检验。

2 结果

2.1 两组疾病知识知晓率比较

观察组知晓率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疾病知识的知晓率对比 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	完全知晓	部分知晓	不知晓	知晓率
对照组	40	18(45.00)	7(17.50)	15(37.50)	25(62.50)
观察组	40	28(70.50)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组负性情绪比较

护理前,两组负性情绪比较无明显差异($P > 0.05$)。护理后,两组评分均低于护理前,且观察组均低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组负性情绪对比 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	SDS		SAS	
		护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	40	57.89±5.59	35.35±5.25*	56.45±5.23	34.69±4.98*
观察组	40	57.70±5.92	22.22±4.21**	56.40±5.35	23.54±3.56**

与同组护理前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.3 两组自我管理能力的比较

护理前,两组 SDSCA 量表评分比较无明显差异($P > 0.05$);护理后,两组 SDSCA 量表各项评分均有上升,且观察组均更高($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组 SDSCA 量表各项评分对比 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	普通饮食	特殊饮食	运动	血糖监测	足部保健	用药指导
对照组 (<i>n</i> =40)	护理前	3.12±0.21	3.35±0.12	4.52±1.31	2.87±0.99	2.89±0.69	3.34±0.24
	护理后	5.10±2.63*	6.63±2.34*	7.95±2.21*	4.91±1.31*	4.99±1.23*	5.38±1.34*
观察组 (<i>n</i> =40)	护理前	3.18±0.28	3.31±0.19	4.61±1.42	2.81±0.12	2.79±0.99	3.44±0.60
	护理后	8.16±2.32**	9.58±2.52**	10.22±3.18**	6.68±2.23**	7.64±2.33**	6.37±1.30**

与同组护理前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.4 两组血糖指标及血糖达标率比较

护理前,两组血糖水平比较均无明显差异($P > 0.05$);护理后,两组 FPG、2h PG 及 HbA1C 水平均下降,观察组更低,且观察组血糖达标率更高($P < 0.05$),见表 4。

表4 两组血糖指标及血糖达标率对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG/(mmol/L)		2h PG/(mmol/L)		HbA1C/%		血糖达标率[n(%)]
		护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	
对照组	40	9.04±2.21	7.11±2.14*	16.36±2.35	11.01±2.17*	9.10±2.13	7.03±2.14*	22(55.00)
观察组	40	9.15±2.30	5.10±2.23*#	16.22±2.30	6.02±1.10*#	9.20±2.24	5.14±2.10*#	36(90.00)#

与同组护理前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

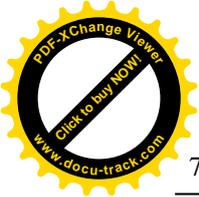
糖尿病的核心症状是血糖水平持续过高,这是由于胰腺功能受损使胰岛素产生不足或身体细胞对胰岛素反应缺乏^[10]。患者日常不良的生活习惯是导致血糖控制不佳的关键原因。因而,在临床治疗中,除了对患者进行药物干预外,还强调患者需要通过饮食约束、体育锻炼等多方面的自我管理,来维持血糖稳定,从而预防潜在并发症的发生。传统的糖尿病健康教育通常为医生主导的单向指导模式,主要偏向于命令式教育方式,易造成患者处于较为被动接受状态,从而影响教育的接受度和血糖管理的有效性^[11]。多元化团体互动健康教育呈现了一种创新的教育策略,通过组合不同专业背景的团队人员,利用情景模拟、同伴支持和媒体通讯教育等多元手段,提供更为全面和定制化的干预措施^[12]。

本研究结果指出,接受多元化团体互动健康教育护理的观察组与传统护理的对照组相比,在疾病知识掌握、情绪调节、自我管理水平和血糖控制方面都表现出优越性,表明多元化团体互动健康教育能有效促进患者对疾病的正确认识,改善情绪状态,提升自我管理能力,有效管理血糖水平,此结果与段红伟等^[13]研究结果相近。其原因可能归结于以下几点:糖尿病治疗主要着重于饮食控制、合理用药和适度锻炼。相对于传统教育,多元化群体交互式健康教育具有针对性、支持性、全面性、强实践性和便捷互动等优势,从而增强了患者对疾病管理的积极性和成效^[14]。在护理过程中,首先,多学科的专业团队组建确保了健康教育的全面性和专业性,能够从多个维度为患者提供科学合理的健康指引。其次,引导患者及其家属进入真实的生活场景中进行模拟实践,可使其在实际操作中学习,从而加深对糖尿病管理相关知识的认识和理解,提高了对疾病的知晓度;同时,也使患者能够直观地了解处理情绪、用药、营养和锻炼等方面的策略,从而提升了自我管理的实操技能。此外,多元化团体互动健康教育的范

畴不仅仅局限于疾病知识的传递,还包括心理疗养、饮食节制、运动辅导、合理用药、并发症的预防以及自我监测血糖等诸多方面。综合多方面的教育和指导有利于全方位加强患者对疾病的理解,提升患者自我管理的信心与技巧。且情景模拟教育具有较强的互动性和参与性,能有效引发患者学习兴趣和主动性。在模拟训练过程中,护理人员可及时发现并纠正患者的认知错误或偏差,同时,通过多媒体(如视频、幻灯片等)的形式强化宣教,可进一步深化正确认知,保证教育的深刻印象,提升知晓度。通过选拔出表现杰出的患者成为同伴教育者,分享治疗心得,这种同伴间的沟通与支持有助于建立更亲近、真实的交流环境,不仅能使患者从中获取正面的能量和应对策略,进而提高对抗疾病的信心和归属感,有效减轻负面情绪,还易引起患者共鸣,提高信赖度,从而增强依从性,帮助稳定血糖水平。患者自我管理能力与遵医行为、情绪控制效果以及病情管理效果均呈正比关系。通过微信群等线上平台进行的健康教育,为患者持续提供有关病情掌控、情绪调节和并发症防护的信息,可保证信息的便捷、即时性,确保患者可以随时获取和学习,增强患者之间以及患者与医疗人员之间的联系和互动,从而有助于进一步巩固宣教效果,利于提高自我管理的水平,改善疾病控制情况,确保血糖水平达标。多元化团体互动健康教育模式紧密整合社会支持理念^[15]。通过完整的护理流程,让患者家属深度参与到整个教育过程中,明确其在支持患者和促进沟通中的重要角色,不仅加深了家庭成员对患者的理解与支持,还强化了护患之间的沟通和协作,有助于建立更稳固的社会支持系统,从而减轻患者孤独感和焦虑情绪,使其更加积极地进行自我管理,进而能有效控制血糖水平,提高其达标率。

综上所述,多元化团体互动健康教育在糖尿病患者中的应用,能够为糖尿病患者提供知识、技能、情感和社会支持,通过综合而个性化的教育和指导,有助于患者树立正确的健康观念,缓解负面情绪并提升疾病知识认知度,促使患者学会有效

(下转第76页)



引用格式:盛方. 误吸风险评估下分级肺康复护理对ICU机械通气患者干预效果[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2025, 39(1): 72-76.

误吸风险评估下分级肺康复护理对ICU机械通气患者干预效果

盛方

(咸宁市第一人民医院, 湖北 咸宁 437000)

摘要:目的 探究误吸风险评估下分级肺康复护理对重症监护室(ICU)机械通气患者干预效果。方法 选取我院146例ICU机械通气患者,按照随机数字表法分为对照组(常规护理)与观察组(误吸风险评估下的分级肺康复护理)各73例,比较两组呼吸指标、肺功能、围术期指标、并发症发生情况与满意度。结果 干预后,观察组气道阻力(Raw)、气道峰压(PIP)、呼吸压力(RP)以及改良版英国医学研究会呼吸困难量表(mMRC)低于对照组,动态顺应性(Cdyn)指标高于对照组(P 均 <0.05);观察组用力肺活量(FVC)、1秒用力呼气容积(FEV1)及FEV1/FVC比值显著高于对照组(P 均 <0.05);观察组患者机械通气时间、住院时间低于对照组,脱机成功率较高(P 均 <0.05);观察组不良反应发生率1.37%显著低于对照组10.96%,护理满意度95.89%比对照组86.30%高(P 均 <0.05)。结论 误吸风险评估下的分级肺康复护理可有效改善患者呼吸功能与肺功能,缩短康复时间,安全性满意度均较高。

关键词:误吸风险评估;分级肺康复护理;重症监护室;机械通气

中图分类号:R473.6

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-072-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024050608



Evaluation of Respiratory Function and Safety of ICU Mechanically Ventilated Patients with Graded Pulmonary Rehabilitation Nursing Care Under the Risk of Aspiration Assessment

SHENG Fang

(The First People's Hospital of Xianning, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the intervention effect of graded pulmonary rehabilitation nursing under the risk of aspiration on mechanically ventilated patients in the intensive care unit (ICU). **Methods** A total of 146 patients with mechanical ventilation in the ICU of our hospital were selected and divided into a control group (conventional nursing) and an observation group (graded pulmonary rehabilitation management under aspiration risk assessment) according to the random number table method, with 73 cases in each group. The respiratory indexes, lung function, perioperative indexes, complications and satisfaction were compared between the two groups. **Results** After intervention, airway resistance (Raw), peak airway pressure (PIP), respiratory pressure (RP) and modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) in the observation group were lower than those in the control group, and the dynamic compliance (Cdyn) index was higher than that in the control group (all $P < 0.05$); the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and FEV1/(FVC), forceful expiratory volume in 1 second (FEV1) and FEV1/FVC ratio in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$); the mechanical ventilation time and hospitalization time of the patients in the observation group were shorter than those in the control group, and the success rate of weaning was higher (all $P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group was 1.37%, which was significantly lower than that in the control group (10.96%), and the satisfaction rate of the nursing care of the observation group (95.89%) was higher than that of the control group (86.30%) (all $P < 0.05$). **Conclusion** Graded pulmonary rehabilitation nursing care under aspiration risk assessment can effectively improve patients' respiratory and lung functions, shorten the rehabilitation time, and has high safety and satisfaction.

KEY WORDS: Aspiration risk assessment; Graded pulmonary rehabilitation nursing; Intensive care unit; Mechanical ventilation



重症监护室(intensive care unit, ICU)是临床用于治疗高危重症并提供生命支持的科室,为患者生命健康提供有力保障^[1]。在ICU中较为常见的急救措施为机械通气,但该治疗手段仍存在一定的风险,可能会引起患者肺功能障碍、误吸或呼吸肌萎缩等症状^[2]。因此,采取科学专业的护理,对改善ICU机械通气患者的预后具有重要意义^[3]。常规康复护理主要维持患者的气道通畅、防止机体缺氧与二氧化碳的蓄积,但缺乏个体针对性。据相关研究^[4],基于误吸风险评估的护理能够有效改善ICU患者的状态,帮助医护人员更精准地判断患者的临床状态。更有进一步的研究显示^[5],采用分级肺康复管理能够改善患者的预后情况。在误吸风险评估的基础上进行分级肺康复更具有针对性,护理人员可制定更符合患者实际情况的康复方案。基于此,本文选取我院接受康复护理的146例ICU机械通气患者进行研究,对其采用不同的康复护理方案,旨在通过该项研

究,为临床后续的ICU机械通气患者的临床康复护理提供实质性指导。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①均符合机械通气的适应证;②机械通气时间 ≥ 24 h;③患者一般资料完整;④患者及其家属均知情同意;⑤无肺康复禁忌证。

排除标准:①不能严格执行医嘱者;②免疫功能缺陷;③中途退出研究者;④精神疾病及意识障碍者;⑤有急性感染性及传染疾病。

1.2 一般资料

选取2023年10月至2024年10月在我院接受康复护理的146名ICU机械通气患者进行分析,按照随机数字表法分为对照组($n=73$)与观察组($n=73$)。两组一般资料无显著差异($P>0.05$),见表1。

表1 基本情况对比

组别	例数	性别[n(%)]		BMI指数 ($\bar{x}\pm s, \text{kg}/\text{m}^2$)	平均年龄 ($\bar{x}\pm s, \text{岁}$)	原发病种[n(%)]			
		男	女			慢性阻塞性肺病	颅脑损伤	冠心病	其他
对照组	73	35(47.95)	38(52.05)	21.50 \pm 1.45	58.74 \pm 5.98	22(30.14)	18(24.66)	18(24.66)	15(20.55)
观察组	73	33(45.21)	40(54.79)	21.47 \pm 1.50	58.69 \pm 5.79	19(26.03)	20(27.40)	18(24.66)	16(21.92)

1.3 方法

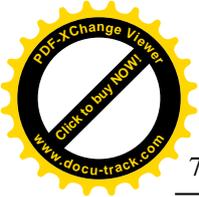
对照组采用常规康复护理,干预至患者出院。护理人员密切监护患者的各项生命体征,并观察患者呼吸的频率、节律以及胸廓起伏情况,适当调节呼吸机的参数。每日关注患者的并发症发生情况并及时做出处理。在餐前1h或餐后2h采取适当力度进行叩背,根据患者病情选取适宜长度与粗细的吸痰管进行排痰,2次/d,单次时间约为20min。定期协助家属帮助患者翻身,指导患者进行全身关节放松训练,按摩四肢及后背受压部位,促进血液循环。

观察组在对照组的基础上采用误吸风险评估下的分级肺康复管理,干预至患者出院。使用《中文版GUSS吞咽功能评估量表》^[6]进行误吸风险评估,该量表主要分为药物因素、气道因素、进食因素以及自身四个因素,单项赋分为0~3分,分数越高误吸风险越大。

(1)人员分配。根据医院护理人员的工作年限、职称以及临床工作能力将主任医师与副主任

医师定为一级护士,中级主管护士为二级护士,实习护士与一般护士为三级护士,根据患者的误吸风险评估情况进行人员分配。重度误吸风险组按照一级护士与三级护士2:1进行人员分配;中度误吸风险组按照二级护士与三级护士1:1进行分配;低误吸风险组按照二级护士与三级护士1:2进行分配。

(2)实施分级肺康复管理。康复训练全程密切监护患者生命体征变化,若患者出现烦躁不安、胸闷或体征波动超过15%~20%,则停止康复训练。护理小组对患者再次进行全面评估,与家属沟通后重新进行康复训练。①重度误吸风险:肺功能康复训练前使用口腔护理液对机械通气患者进行全面口腔清洁护理,在进行吸痰时可适当提高氧气浓度,尽可能保障患者呼吸道通畅。处理完毕后实施连续气道正压法对患者进行肺复张,将压力调节为35~40cmH₂O,实施时间约为35s。在家属协助下将患者调整为半坐位,采用顺、逆时针交替按摩患者四肢,并给予被动屈伸康复运动,



主要包含肢体外旋、内旋、前屈以及外展等, 单项目动作每日重复 10~15 次, 患者下肢采取间歇式充气加压康复训练, 根据患者承受情况调整压力, 2 次/d。单训练时间约为 30min。②中度误吸风险: 提高对患者临床通气效果及相关生命体征的关注度, 将呼吸机的灵敏度从 $-2\text{cmH}_2\text{O}$ 缓慢调整至 $-10\text{cmH}_2\text{O}$, 与家属协作, 将患者调整为半卧位进行康复训练。指导患者进行腹式呼吸训练, 在吸气时尽可能将腹腔扩张至最大可承受限度, 屏气约 1s 后呼气, 指导患者将腹部尽可能内收, 1 次/d, 单次时间约为 10min。对患者进行主动肢体关节训练, 指导患者进行上肢握力及拉力训练, 熟练后根据医护人员指令做出相应动作, 时间约为 10min。再将患者体位调整为平卧, 锻炼下肢模拟床上脚踏车、直腿抬高训练, 每组 15 次, 3 次/d, 单次时间约为 10min。③低误吸风险: 根据患者实际情况将呼吸机设置为压力支持模式, 首次尝试脱机 1~2h 后, 根据患者后续情况逐渐增加临床脱机时间。护理人员引导患者围绕病床缓步移动, 每次 10~15min, 根据患者情况适当延长或降低训练时间。选取容量约为 600~1200mL 的气球, 护理人员指导患者深吸气后含住气球吹气, 将肺部空气尽可能地吹入气球中, 吹气时间超过 5s, 3~4 次/d。

1.4 观察指标

1.4.1 呼吸指标

①客观指标: 在康复护理前后使用呼吸机(深圳市安保医疗科技股份有限公司, 国械注准 20243080919)检测患者的气道阻力 (airway resistance, Raw)、气道峰压 (peak airway pressure, PIP)、呼吸压力 (respiration pressure, RP) 以及动态顺应性 (dynamic lung compliance, Cdyn) 的变化情况。②主观指标: 使用改良版英国医学研究会呼吸困难量表 (modified medical research council scale questionnaire, mMRC)^[7] 评估, 该量表满分 5 分, 分数与患者呼吸困难程度呈正比。

1.4.2 肺功能指标

干预前、后采用德国耶格肺功能仪测定研究对象用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 及 FEV1/FVC 比值等肺功能指标。

1.4.3 围术期指标

观察对比患者的机械通气时间、ICU 住院时间以及脱机成功率。①机械通气时间: 即患者开始使用呼吸机至撤离的使用时间。②ICU 住院时间: 患者入住 ICU 至撤离的住院时间。③脱机成功率: 护理干预一周后对患者进行自主呼吸试验, 观察可成功脱机的患者例数, 脱机成功率 = 成功脱机例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 并发症

记录患者在康复护理后吸入性肺炎、反流、误吸以及窒息情况的发生情况。

1.4.5 护理满意度

采取经纽卡斯尔护理满意度量表 (newcastle satisfaction with nursing scales, NSNS)^[8] 评估所有患者对护理的满意情况, 满分为 95 分, 共 19 个问题, 每题 1~5 分: ①非常满意为 >85 分; ②60~85 分为满意; ③ <60 分为不满意。满意度 = (非常满意例数 + 满意例数)/总数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析及处理数据, 计数资料采用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 呼吸指标

干预前两组 Raw、PIP、RP、Cdyn 以及 mMRC 无显著差异 ($P > 0.05$), 干预后, 两组呼吸指标均明显改善 ($P < 0.05$), 观察组 Raw、PIP、RP 以及 mMRC 低于对照组, Cdyn 指标高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 呼吸指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Raw/[$\text{cmH}_2\text{O}/(\text{L} \cdot \text{s})$]		PIP/ cmH_2O		RP/ cmH_2O		Cdyn/($\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$)		mMRC/min	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组 ($n=73$)	15.28 \pm 1.26	13.47 \pm 1.44 *	32.15 \pm 3.54	20.36 \pm 2.14 *	26.47 \pm 5.11	20.39 \pm 5.23 *	20.30 \pm 2.54	25.39 \pm 2.33 *	2.63 \pm 0.17	1.59 \pm 0.28 *
观察组 ($n=73$)	15.32 \pm 1.30	10.58 \pm 1.46 * Δ	32.16 \pm 3.55	19.22 \pm 2.20 * Δ	26.50 \pm 5.23	18.41 \pm 5.28 * Δ	20.33 \pm 2.48	26.47 \pm 2.29 * Δ	2.60 \pm 0.23	1.44 \pm 0.30 * Δ

与同组干预前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时期比较, $\Delta P < 0.05$ 。



2.2 肺功能

干预前各组 FEV₁、FVC 以及 FEV₁/FVC 均无差异($P > 0.05$),干预后,两组肺功能指标明显改善($P < 0.05$),观察组肺功能指标显著高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 肺功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ /L		FVC/L		FEV ₁ /FVC%	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	73	1.25±0.41	1.85±0.59*	2.18±0.54	2.54±0.47*	58.34±1.87	76.88±1.67*
观察组	73	1.27±0.39	2.15±0.54*△	2.22±0.57	2.75±0.45*△	58.18±1.88	77.56±1.66*△

与同组干预前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时期比较,△ $P < 0.05$ 。

2.3 围术期指标

观察组患者机械通气时间、住院时间低于对照组,脱机成功率较高($P < 0.05$),见表 4。

表 4 围术期指标

组别	例数	机械通气时间/d ($\bar{x} \pm s$)	住院时间/d ($\bar{x} \pm s$)	脱机成功率 [$n(\%)$]
对照组	73	12.36±1.14	12.28±1.55	62(84.93)
观察组	73	11.95±1.16*	11.59±1.52*	71(97.26)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 并发症

观察组不良反应发生率 1.37% 显著低于对照组 10.96% ($P < 0.05$),见表 5。

表 5 并发症发生情况[$n(\%)$]

组别	例数	吸入性肺炎	反流	误吸	窒息	总发生率
对照组	73	2(2.74)	3(4.11)	2(2.74)	1(1.37)	8(10.96)
观察组	73	0(0.00)	1(1.37)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.37)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 护理满意度

观察组护理满意度 95.89% 显著高于对照组 86.30% ($P < 0.05$),见表 6。

表 6 护理满意度[$n(\%)$]

组别	例数	非常满意	满意	不满意	总满意度
对照组	73	35(47.95)	28(38.36)	10(13.70)	63(86.30)
观察组	73	55(47.95)*	15(20.55)*	3(4.11)*	70(95.89)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

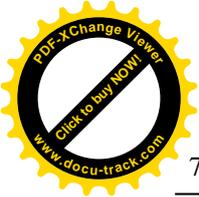
3 讨论

误吸多指患者在吞咽过程中出现口腔分泌

物、食物或胃食管反流物进入声门以下的非正常食道,常会引起呼吸感染以及呼吸衰竭等并发症,严重时会导致生命危险。ICU 患者常处于意识障碍状态,其神经反射较为迟钝,机械通气是临床较为常见的抢救干预措施,但可能会对患者的咽部运动造成抑制,破坏喉部的保护性反射,误吸风险提高。因此,优先评估其误吸风险再开展分级肺康复训练对提高患者预后具有重要意义。

本文研究中发现,干预后,观察组 Raw、PIP、RP 以及 mMRC 低于对照组,Cdyn 指标高于对照组,且观察组肺功能指标显著高于对照组($P < 0.05$)。提示采用误吸风险评估下的分级肺康复管理能够有效改善患者的呼吸功能与肺功能。倪万菲等^[9]的研究与本文研究结果一致。医护人员根据患者的误吸风险等级,实施相应级别的肺康复训练,能够确保训练的强度与患者的身体耐受能力相符,进而实现最大化的训练效果。对于误吸风险较高的患者实施气道正压通气,帮助患者克服气道阻力,降低呼吸肌的负担,使患者肺泡处于被动扩张,改善肺的动态顺应性,进而提高功能残气量,促进患者提高呼吸功能与肺功能。指导中等误吸风险患者进行腹式呼吸训练,可最大程度地移动隔膜,提高其活动范围,进而直接影响肺部通气量,且腹式呼吸能够改善胸壁以及其他部位的协调性,增加肺泡的残气排出,提高患者呼吸效率与肺功能。四肢训练能够改善肌肉的耐力与力量,有助于辅助呼吸肌进行协调的呼吸运动。误吸风险程度较低的患者采取吹气球康复训练,是对腹式呼吸训练的进一步强化,锻炼呼吸肌的力量与对抗阻力的能力,降低患者呼气时出现小气道狭窄与陷闭的风险。依据患者误吸风险等级,应用分级肺康复训练,全面改善机械通气患者的呼吸及肺功能。

本文研究中还发现,观察组患者机械通气时间、住院时间低于对照组,脱机成功率较高,且观察组不良反应发生率低于对照组,满意度较高($P < 0.05$)。可见对于机械通气患者采用本文观察组中采用的康复护理方案效果更好。李秀珍等^[10]研究也认为,采用误吸风险评估下的分级护理可降低患者的并发症,且患者对该护理模式的接受度较高。根据患者的误吸情况做出风险评估,并实施相应训练量的肺康复护理,为患者的训练安全性提供有力保障。个性化的肺康复训练能够更精准地改善患者病情,优化常规康复护理的医疗服务流程,有效缩短患者护理后的住院时间



及机械通气时间。科学专业的分级护理促进患者恢复呼吸功能,进而提高临床脱机成功率,全面改善患者的康复情况与临床满意度。

本次实验存在一定的局限性,由于本研究无法完全排除潜在的混杂因素和信息偏倚,但我们尽量收集了两组的其他信息,并制定详细的纳排标准,显示两组具有可比性。本研究仅在特定医疗机构与特定的一段时间内进行,该机构的特殊特征可能限制了研究结果推广到其他不同背景和临床实践的医疗机构,且未对患者护理干预后的长期效果进行评价,未来研究应当采用更为严密周全的设计,临床应扩大样本选择范围,同时进行长期追踪观察,取得更加客观、准确的研究结果。尽管存在上述局限性,本研究仍为对ICU机械通气患者的病情恢复提供了实质性的支持与循证医学论证。该康复护理模式有利于提高临床干预质量和效率,还能推动医疗行业的创新与发展。这一简便、可行的临床康复措施有望在实际护理中得到广泛应用,以提升患者的整体康复体验。

综上所述,在常规护理的基础上采用基于误吸风险评估下的分级肺康复护理对ICU机械通气患者的临床应用效果较好,可显著改善其呼吸功能与肺功能,缩短患者康复时间,且该模式的康复护理安全性与满意度均较高,建议临床推广应用。

(上接第71页)

管理疾病,提升自我管理能力,从而有效提高血糖控制效果和血糖达标率。

参考文献:

- [1] TOMKINS M, LAWLESS S, MARTIN-GRACE J, et al. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10):2701
- [2] CLOETE L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management [J]. *Nurs Stand*, 2022, 37(1):61
- [3] 宿冰, 范桂红, 吴林雪, 等. 回授法健康教育对2型糖尿病患者自我管理能力及生活质量的影响[J]. *中国健康教育*, 2023, 39(3):283
- [4] 夏晓宏, 周凤飞, 张蓉, 等. 基于健康理念的健康教育对2型糖尿病患者健康行为能力及血糖控制水平的影响[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(16):173
- [5] 姚君君, 张玉倩, 汪佳伟. 家属参与式多元化健康宣教在新生儿病理性黄疸中的应用效果[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(13):2482
- [6] 中华医学会糖尿病学会. 中国2型糖尿病防治指南: 2010年版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011:856
- [7] 毛芳, 肖玉琴, 王海丽, 等. 知行信护理干预对2型糖尿病患者心理状态及生活质量的影响[J]. *检验医学与临*

参考文献:

- [1] 郑丽华. 集束化护理干预在呼吸衰竭机械通气患者中的应用[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2019, 33(1):69
- [2] 缪鹏宇, 张珊, 文刚. 改良口腔护理方法对预防呼吸机相关肺炎发生率的影响[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(2):158
- [3] 冯月梅, 孙乔, 关纯, 等. 早期肺康复训练对ICU急性呼吸窘迫综合征有创机械通气患者脱机后预后的影响研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(3):286
- [4] 杨燕, 吴立新, 方秀花, 等. 误吸风险评估结合约翰霍普金斯循证护理对ICU老年鼻饲病人误吸及营养状况的影响[J]. *护理研究*, 2022, 36(5):910
- [5] 汪璐璐, 徐凤玲, 官娟, 等. 肺康复分级疗法联合过渡期护理在预防机械通气患者ICU后综合征中的应用效果[J]. *护理实践与研究*, 2022, 19(21):3170
- [6] 肖树芹, 常红, 武剑, 等. 中文版GUSS吞咽功能评估量表信效度研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 48(34):4189
- [7] 刘欣欣, 王浩彦, 张曼林, 等. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(6):404
- [8] 钟娟, 侯璐蒙, 李汉斌, 等. 早期肺康复锻炼联合改良气管导管拔管在机械通气患者撤机护理中的应用效果[J]. *广西医学*, 2022, 44(14):1679
- [9] 倪万菲, 张然, 张茹. 重症肺炎机械通气患者气道分级管理结合早期分阶段计划性康复锻炼的应用效果[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(12):1722
- [10] 李秀珍, 陈春梅, 徐爱花, 等. 基于误吸风险评估策略下的分层护理干预在ICU机械通气患者中的应用研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2019, 35(5):367

(收稿日期:2024-06-06)

床, 2021, 18(20):3027

- [8] 金玲玲, 叶青, 马雨杨, 等. 社区2型糖尿病患者自我管理“三位一体”糖尿病精细化管理模式干预效果评价[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(5):810
- [9] 吕丹, 刘秀玲, 石燕萍, 等. 两种短期胰岛素强化治疗方案对不同HbA1c水平2型糖尿病患者的疗效及安全性比较[J]. *山东医药*, 2021, 61(14):45
- [10] CHRIST-CRAIN M, WINZELER B, REFARDT J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(1):73
- [11] 王文卿, 孙明珠, 胡婷婷, 等. 糖尿病健康教育对1型糖尿病患者及青少年患者血糖水平及自我管理能力的meta分析[J]. *实用预防医学*, 2023, 30(7):823
- [12] 宋媛媛, 刘美玲. 多元化、多学科团队式延续健康教育对类风湿性关节炎患者的影响[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(11):1730
- [13] 段红伟, 朱秀丽, 王悦, 等. 多元化团体互动健康教育对甲亢患者疾病认知水平及自我管理行为能力的影响[J]. *中国健康教育*, 2021, 37(4):338
- [14] 张丹红. 多元化健康教育在妊娠合并急性阑尾炎患者围手术期中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(19):3789
- [15] 李蕊蕊, 陈诚, 杨守彪. 缺血性脑卒中患者多元化健康教育干预的效果及对患者情绪改善的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(15):2348

(收稿日期:2024-06-13)



引文格式:吴红霞.全程精细化护理模式在自闭症谱系障碍患儿中的应用[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):77-79.

全程精细化护理模式在自闭症谱系障碍患儿中的应用

吴红霞

(大冶市人民医院,湖北 大冶 435100)

摘要:目的 探讨全程精细化护理对自闭症谱系障碍(ASD)患儿的临床效果。方法 选取某医院130例ASD患儿,其中65例行常规护理作为对照组,另外65例予以常规护理和全程精细化护理管理作为观察组,均持续6个月。比较两组孤独症儿童行为量表(ABC)、孤独症治疗评估量表(ATEC)、自闭症儿童心理教育评估量表(第3版)(PEP-3)和儿童自闭症评定量表(CARS)评分。结果 与干预前相比,干预后两组ASD患儿ABC、ATEC和CARS评分均下降,且对照组高于观察组($P < 0.05$);两种ASD患儿PEP-3评分均升高,且对照组低于观察组($P < 0.05$)。结论 通过全程精细化护理干预ASD患儿,有助于改善患儿语言障碍、社交障碍和刻板的兴趣取向等ASD核心症状,值得临床推广使用。

关键词:自闭症谱系障碍;全程精细化护理;核心症状;儿童

中图分类号:R473.72

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-077-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024080712



The Application of Whole-Process Refined Nursing Care in Children with Autism Spectrum Disorder

WU Hong-xia

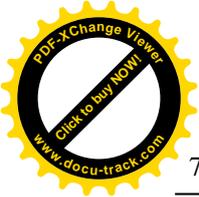
(Hospital peoples of Daye City, Daye Hubei 435100, China)

ABSTRACT: Objective To explore the clinical effect of whole-process refined nursing care on children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods** A total of 130 children with ASD were selected from a hospital, 65 children were received routine nursing as the control group, and other 65 children were received routine nursing and refined nursing measures as study group. Both groups received continuous nursing for 6 months. The scores of Autism Behavior Checklist (ABC), Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Psychoeducational Profile (Third Edition) (PEP-3) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) were compared between the two groups. **Results** After the intervention, the scores of ABC, ATEC and CARS in both groups were decreased, and the scores in control group were higher than those in study group (all $P < 0.05$). The PEP-3 scores of the children with both types of ASD were increased, and the control group was lower than the study group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The whole-process refined nursing care on children with ASD is helpful to improve the core symptoms of ASD such as language disorder, social disorder and rigid interest orientation, and is worth to promote in clinic

KEY WORDS: Autism spectrum disorder; Whole-process refined nursing care; Core symptoms; Children

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)或称为自闭症被认为是一种可能从产前到产后早期开始的致残性神经发育障碍,是增长最快的残疾之一,在整个生命周期中造成了大量的健康损失。ASD主要表现为语言障碍、社交障碍

和刻板的兴趣取向,属于广泛性发展障碍的一个亚型^[1]。患有ASD的儿童通常看起来很正常(没有身体畸形),但社交互动、沟通和行为异常使们与其他儿童区别开来,给患儿父母带来了挑战。患有ASD的患者在一生中出现某些健康状况和



死亡的风险更高。在诊断时间、获得服务的机会和护理质量方面的差异对自闭症谱系个体的发展轨迹产生了重大影响。卫生保健提供者需要充分的准备经常与自闭症患者互动,为这一弱势群体提供以人为本的护理^[2]。行为干预与护理人员培训仍然是一线治疗^[3]。护士往往是与患者接触的第一人,她们在支持患者及其家属方面发挥着重要作用^[4]。本研究将探讨全程精细化护理对ASD患儿的临床效果。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:年龄2~4岁患儿;符合ASD诊断标准^[5];儿童自闭症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)评分大于30分或孤独症儿童行为量表(autism behavior checklist, ABC)大于67分者;经自闭症儿童心理教育评估量表(第3版)[psychoeducational profile(third edition), PEP-3]评分后,被评估为中度^[6]。排除标准:病情不稳定者;意识不清楚者;合并有严重的器质性病变;参与过类似的研究者;不同意参与本研究者等。

1.2 一般资料

选取某医院2020年5月至2023年5月的130例ASD患儿按随机数字表法分组,其中65例行常规护理作为对照组,另外65例予以常规护理和全程精细化护理管理作为观察组,均持续6个月。对照组中男33例,女32例;年龄2~4岁,平均(3.55±0.47)岁。观察组男31例,女34例,年龄2~4岁,平均(3.63±0.53)岁,两组患儿性别、年龄等一般资料无统计学差异($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过,患儿家属均签署知情同意书。

1.3 方法

对照组采取常规护理干预方式,对患儿的病情进行评估,指导家长指定健康食谱和运动习惯,对患儿的感知和语言等能力进行培养。

观察组予以常规护理和全程精细化护理管理,具体如下。

(1)早期护理干预:与家长沟通,了解患儿的具体情况,并做好记录。与患儿互动,初步建立良好关系。对患儿的家长进行多样化宣教,倾听患儿家长的问题,并就孩子的照顾和未来提出建议。协助寻找可用的资源支持儿童及其家庭,接受家长的担忧而不评判他们,帮助他们采取行动,并向

他们传授其他ASD患儿家长的心声。

(2)综合训练:①语言与听觉训练:指导患儿家长采取吹口哨、拍打、摇晃或旋转等多种方式刺激患儿,促进患儿产生互动。通过适量的集体活动,增进患儿表达。护理人员利用有声玩具与患儿进行互动,提高其对声响的感知。②社会沟通训练:直接指导书面或视觉材料、建模、角色扮演和小组会议。③反应及行为训练:共同注意力也可以通过玩“躲猫猫”来获得。逐步引导患儿完成一些力所能及的事情,并给以约定的奖励。④家庭支撑:帮助父母找到与孩子共度时光的方法(游戏、音乐等);肯定父母对未来的希望;为儿童和家庭提供心理健康咨询。⑤改善睡眠:每天早起锻炼;尽量不摄入含咖啡因的食物、饮料或药物;醒来后立即让孩子接触自然光。睡前做一些镇定活动,深呼吸刺激迷走神经,减慢心率。创造一个凉爽、黑暗的房间,这会增加褪黑激素的产生。卧室里不看电视,减少卧室里玩具/物品的数量。减少蓝光刺激,睡前不要看屏幕。玩棋盘游戏或读一本书。衣物不要太紧或太松。保持相同的就寝和餐饮时间。

1.4 观察指标

ABC:满分158分,评分高于67分者即可诊断为ASD,评分越高,症状越重。

CARS:满分60分,评分高于30分者即可诊断为ASD,评分越高,症状越重。

孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC):满分179分,评分越高,治疗效果越差。

PEP-3:满分166分,评分越高,治疗效果越好。

满意度:6个月干预后,患儿家长总满意度=(非常满意+一般满意)/总数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0进行处理,定性资料以例数的百分比(%)表示,进行 χ^2 检验;定量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿干预前后ABC、CARS评分

与干预前相比,干预后两组ASD患儿ABC和CARS评分均下降,观察组更低($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患儿干预前后 ABC、CARS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	干预前		干预后	
		ABC	CARS	ABC	CARS
对照组	65	126.38 ± 13.06	46.36 ± 4.38	98.51 ± 12.29 *	39.98 ± 3.26 *
观察组	65	125.56 ± 13.91	45.53 ± 3.48	80.69 ± 12.39 *#	34.2 ± 2.36 *#

与同组干预前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 两组患儿干预前后 ATEC、PEP-3 评分

与干预前相比, 干预后两组患儿 ATEC 评分下降, 且观察组更低($P < 0.05$)。干预后, 与干预前相比, 两种 ASD 患儿 PEP-3 评分均升高, 且观察组更高($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组患儿干预前后 ATEC、PEP-3 评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	干预前		干预后	
		ATEC	PEP-3	ATEC	PEP-3
对照组	65	134.59 ± 13.7	76.06 ± 9.98	109.89 ± 11.96 *	90.81 ± 9.86 *
观察组	65	133.6 ± 12.66	75.78 ± 9.49	94.81 ± 11.57 *#	101.06 ± 11.04 *#

与同组干预前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿家长满意度

两组患儿家长满意度比较, 观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组患儿家长满意度[n(%)]

组别	n	非常满意	一般满意	不满意	总满意度
对照组	65	29(44.62)	22(33.85)	14(21.54)	51(78.46)
观察组	65	29(44.62)	21(32.3)	4(6.15)	61(93.85) *

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

ASD 在世界范围内的发病率大幅增加, 首先, 诊断标准的变化、筛查和诊断工具性能的改进以及公众意识的提高有助于发现更多病例; 其次, 环境因素是导致 ASD 发病率上升的原因; 最后, 社会和人口结构的变化, 越来越多的父母选择晚育, 而父母的高龄导致 ASD 患病率增加^[7-8]。大约 50% ASD 患儿在出生后第一年就表现出了损伤的迹象, 80% 的患儿在出生后第二年就表现出了损伤, 然而几乎一半的 ASD 儿童在被诊断出患有 ASD 之前就已经到了学龄^[7]。ASD 是一种复杂的神经发育障碍, 其特征是社会互动和沟通困难以及限制性和重复性行为的存在^[9]。男性被诊断为自闭症的可能性是女性的 4 倍, 患上自闭症的原因仍然未知, 遗传和环境因素可增加 ASD 的风险。

护理和护理评估必须促进更好的患者预后, 减轻家庭负担, 增加家庭对如何处理自闭症儿童的知识, 并加强家庭成员和儿童的关系。这将导致更多地使用医疗保健服务, 并提高儿童的满意度^[4]。研究人员建议提供持续的医学教育培训, 以确保 ASD 的早期识别和诊断, 并进行早期干预以改善预后^[4]。家庭与护士合作, 护士是确保与其他团队成员协调工作的关键人物, 这些团队成员与自闭症儿童及其家庭一起工作。通过家庭和专业团队的参与, 以家庭为导向的护理可以提高儿童的福祉^[10-12]。本研究中, 通过全程精细化护理干预, 有助于改善患儿语言障碍、社交障碍和刻板的兴趣取向等 ASD 核心症状。初级保健提供者在儿童 ASD 患者的治疗中起着至关重要的作用。然而, 有充分的证据表明, 被诊断为 ASD 的患儿, 无论他们的智力能力如何, 若没有及时得到护理, 导致健康状况不佳, 并使他们成为工业化国家中增长最快的弱势群体之一^[9]。

所有患有自闭症的儿童都应该定期检查睡眠问题, 并评估是否有共同发生的医疗因素。研究表明, 患有 ASD 的儿童比没有罹患 ASD 的儿童更容易出现睡眠问题, 患病率为 40% ~ 80%^[13]。因此, 失眠的治疗需要有效的干预措施。没有药物可以治疗 ASD 的核心缺陷。辅助疗法对治疗合并症有效, 如焦虑、多动症、抑郁或失眠。

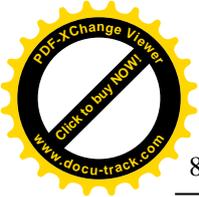
护士处于一个独特的位置, 可以为 ASD 儿童的家庭提供支持, 解决他们的需求。对于家长来说, 了解 ASD 是一种谱系障碍是很重要的; 没有一个神奇的方式可以让每个自闭症儿童都受益。找到最好的治疗方法可能需要一些时间, 但团队合作增加了为每个孩子找到最好治疗的机会。教育公众是支持 ASD 家庭的另一个重要方面, 人们通常很难同情和理解 ASD, 因为这些孩子没有身体畸形, 可能会让一些人认为父母没有管教他们的孩子, 而是允许他们在公共场合做出不恰当的行为。

综上所述, 在治疗 ASD 患儿过程中全程精细化护理模式有助于患儿病情的缓解和家长的配合, 值得推广使用。

参考文献:

- [1] XIONG M, LI F, LIU Z, et al. Efficacy of melatonin in insomnia in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis[J]. *Neuropediatrics*, 2023, 54(3): 167

(下转第 83 页)



引文格式:宋晨晨,王威,尧青,等.霉菌毒素暴露和糖尿病及其并发症发生发展的关系研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):80-83.

霉菌毒素暴露和糖尿病及其并发症发生发展的关系研究进展*

宋晨晨^{1,2},王威^{1,2},尧青³,莫启贵³,李彩蓉⁴,刘爱梅^{2,3,**}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院医学部基础医学院;
3.湖北科技学院医学部糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室;4.湖北科技学院医学部临床医学院)

摘要:霉菌毒素广泛存在于自然界,严重危害着人类健康。常见的霉菌毒素包括呕吐毒素、T-2毒素、黄曲霉毒素、伏马菌素、赭曲霉毒素A、玉米赤霉烯酮等。本文对霉菌毒素暴露与糖尿病及其并发症存在的潜在关系进行了综述,发现长期接触霉菌毒素可能使糖尿病及其并发症发病风险增加,但霉菌毒素暴露在糖尿病发生发展中的作用仍需进一步研究。

关键词:霉菌毒素;糖尿病;并发症

中图分类号:R587

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-080-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024042002



Research Progress on the Relationship between Mycotoxin Exposure and the Occurrence and Development of Diabetes and its Complications

SONG Chen-chen, WANG Wei, LIU Ai-mei, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Mycotoxins are widely present in nature and seriously endanger human health. Common mycotoxins include vomitoxin, T-2 toxin, aflatoxin, fumonisin, ochratoxin A, zearalenone, etc. This article reviews the potential relationship between mycotoxin exposure and diabetes and its complications, and finds that long-term exposure to mycotoxins may increase the risk of diabetes and its complications. However, the role of mycotoxin exposure in the occurrence and development of diabetes still needs further study.

KEY WORDS: Mycotoxin; Diabetes mellitus; Complication

目前污染人类和动物食品常见的霉菌毒素有呕吐毒素(deoxynivalenol, DON)、T-2毒素(T-2 toxin, T-2)、黄曲霉毒素(aflatoxin)、伏马菌素(fumonisin B1, FB1)、赭曲霉毒素A(ochratoxin A, OTA)、玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN),主要存在于小麦、玉米、大麦和燕麦等食品和饲料中。通过食品和饲料中在食物链中积累,会产生各种毒性作用。它们对人和动物的有害作用包括致癌性、致畸性、免疫毒性、神经毒性、肝毒性、肾毒性、

生殖和发育毒性等^[1]。

目前,日益严重的环境污染和不健康的生活方式被认为是慢性疾病增加的原因。糖尿病作为一种常见的慢性疾病,它是一种由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。在全球范围内,糖尿病的发病率和死亡率都在上升。糖尿病可诱发肾病、视网膜病变、神经病变、肝病和心血管疾病^[2-5],严重危害人类的身心健康。最近有研究表明^[2],长期暴露霉

* 基金项目:湖北省自然科学基金(2023AFB537);湖北科技学院博士启动基金项目(BK202315)

** 通信作者, E-mail: 1358080527@qq.com



菌毒素是导致 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率增加的原因之一。越来越多的研究^[3,4]发现接触霉菌毒素污染的食品与糖尿病发生也可能存在一定关系。本文详细叙述了 DON、T-2、黄曲霉毒素、FB1、OTA、ZEN 与糖尿病及其并发症可能存在的潜在关系。

1 DON 与糖尿病及其并发症关系

单次皮下注射 DON 会导致 Wistar 大鼠血液中的胰岛素和葡萄糖显著增加,从而引起动物的代谢紊乱^[2]。然而,饲料中的 DON 可显著降低奶牛对胰岛素的敏感性,降低断奶后的母猪血糖水平^[3,5]。肥胖小鼠脂肪含量高,很容易产生胰岛素抵抗,从而使体内的胰岛素不能发挥相应的降糖作用,而摄入 DON 可降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠血浆胰岛素的水平,进而降低小鼠的体重^[4,6]。磷脂酰胆碱与 DON 存在着密切联系,特异性磷脂酰胆碱在胰岛自身免疫和 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的儿童中持续下调,因此,推测 DON 可以通过调节磷脂酰胆碱,进而影响胰岛自身免疫和 T1DM,然而这一推论还需通过实验进一步验证^[7]。急性 DON 中毒诱导的激素和代谢失调以及一系列肝功能异常会使小鼠诱发糖尿病并发症非酒精性脂肪性肝病^[8,9]。综上, DON 的长期暴露可能与糖尿病及其并发症肝病的发生发展密切相关。

2 T-2 与糖尿病及其并发症关系

T-2 毒素可以损害大鼠胰岛细胞^[10]。肠道激素胰高血糖素样肽-17-36 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 均以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素。研究^[11]表明, T-2 毒素能提高水貂肠道 GLP-1 和 GIP 的分泌和释放,推新 T-2 毒素可能在血糖稳态方面发挥一定的作用。饮食中 T-2 毒素的暴露与糖尿病发生的关系还需进一步探索。

3 黄曲霉毒素与糖尿病及其并发症关系

黄曲霉毒素通过食品在人体中积累,并可能成为 T2DM 发病的危险因素之一。研究发现, T1DM 联合黄曲霉毒素 B1 (aflatoxin B1, AFB1) 明显降低胰岛素敏感性,增加主要尿蛋白 1 的水平,导致血糖水平高于 T1DM 组。这表明 T1DM 患者应避免摄入 AFB1,因为它们可能会导致血糖水平

升高和能量生成机制紊乱^[12]。妊娠糖尿病患者的脐带血中 AFB1 含量比非妊娠糖尿病患者显著升高,表明妊娠糖尿病患者更易受黄曲霉毒素暴露^[13]。此外,糖尿病患者尿液中黄曲霉毒素 M1 (aflatoxin M1, AFM1) 的浓度比非糖尿病者高,同时, AFM1 暴露可诱导炎症反应和氧化应激,导致胰岛素分泌受损,且接触 AFM1 与糖尿病及其他相关代谢紊乱的发生呈正相关,表示 AFM1 暴露可能增加 T2DM 发生的风险^[14]。

雄性大鼠腹腔注射链脲佐菌素 (50mg/kg) 1 个月后,紧接着腹腔注射 AFB1 (50 μ g/kg) 2 周,会诱导糖尿病及其并发症肝肾损伤^[15]。注射黄曲霉毒素可显著升高大鼠血糖水平,降低胰岛素水平和胰岛 β 细胞功能,恶化肝肾功能参数,导致肝脏变性,肾病和神经病变^[16]。AFB1 (72mg/kg BW) 导致大鼠血脂升高、血浆葡萄糖和胰岛素浓度升高^[17]。总之,暴露于黄曲霉毒素可能会增加糖尿病及其并发症的发生率。

4 FB1 与糖尿病及其并发症关系

FB1 作为神经酰胺合成酶抑制剂,与糖尿病的发生存在联系。FB1 可能会对 T2DM 患者的胰岛 β 细胞起一定的保护作用,表现为胰岛 β 细胞脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 断裂减少,胰岛 β 细胞增殖和 B 细胞淋巴瘤 2 的表达升高^[18]。持续高血糖导致的周细胞 (pericyte, PCs) 凋亡是糖尿病视网膜病变的早期事件。在 PCs 中, FB1 可逆转棕榈酸脂肪酸的促凋亡作用,这对糖尿病视网膜的早期病变可能具有一定的抑制^[19]。此外,在小鼠和人胰岛细胞中也同样证明了 FB1 处理会使棕榈酸诱导的胰岛 β 细胞凋亡明显减少,这对糖尿病的治疗有一定的帮助^[20]。棕榈酸 (375 ~ 750 μ mol/L) 降低胰岛素刺激对肾足细胞的影响,进而减少足细胞对葡萄糖摄取和利用;而 FB1 部分恢复了胰岛素敏感性,表明 FB1 对糖尿病肾病具有保护作用^[21]。

在小鼠胰岛和 Min6 K8 细胞 (一种胰岛 β 细胞样细胞系) 中, FB1 可下调鞘脂代谢,显著降低葡萄糖诱导的胰岛素分泌,这与妊娠期糖尿病向 T2DM 的转变有关^[22]。饲喂高脂肪饮食 (high-fat diet, HFD) 会导致小鼠体重明显增加、空腹血糖升高和肝脏脂肪变性;同时联合暴露 HFD 和 FB1 (10mg/kgBW) 会导致小鼠体重下降和空腹血糖水平降低,甚至出现肝脏炎症。表明肥胖诱导的肝损伤对食品污染物 FB1 的反应更加敏感^[23]。

然而,FB1 与糖尿病及其并发症肝病的关系还需进一步阐明。

5 OTA 与糖尿病及其并发症关系

OTA 是一种存在于食品中的肾毒性代谢物,可能与糖尿病及其并发症有一定的联系。已有文献^[24]证实 OTA 暴露可引起蛋白尿排泄增加,且糖尿病患者 OTA 的平均排泄量明显升高。OTA 可能与糖尿病肾病的发生存在着一定的联系,后续还需要进一步的研究来阐明 OTA 在糖尿病肾病中的作用。T2DM 患者会导致慢性肾脏疾病,这可能与饮食中的 OTA 暴露有关^[25]。在雌性 Wistar 大鼠中,长期给 OTA,大鼠出现胰岛素水平显著下降,血糖和胰高血糖素水平升高。OTA 给药组的朗格汉斯胰岛细胞均出现轻度至中度变性,胰腺组织中胰岛素降低,胰高血糖素表达升高,表明 OTA 可能导致朗格汉斯胰岛腺损伤,并使大鼠易患糖尿病^[26]。

6 ZEN 与糖尿病及其并发症关系

ZEN 对卵巢切除雌性大鼠的胰岛素受体产生影响^[27]。进一步发现,ZEN 影响卵巢切除雌性大鼠的胰岛素/胰高血糖素比值和糖原含量^[28]。ZEN(0.1mg/kg BW)增加大鼠体内的血浆胰岛素、葡萄糖^[29]。研究表明,ZEN 及其代谢产物可以通过改变甲基化模式和乙酰化组蛋白来修饰 DNA,这可能引起 T2DM 等多种代谢性疾病的发生发展^[30]。

7 结论和展望

DON、T-2、AFB1、FB1、OTA、ZEN 与糖尿病及其并发症的发生都有一定联系。目前的证据表明^[3-29],DON、AFB1、OTA、ZEN 的长期暴露可能会增加糖尿病及其并发症肝病、肾病和神经病变发生的风险(图 1)。FB1 作为一种神经酰胺合成抑制剂对糖尿病及其并发症视网膜病变和肾病有保护作用(图 1)。然而其他证据显示^[2-3],FB1 的长期暴露也可能使肥胖人群更易患糖尿病及并发肝病。此外,人类饮食和新陈代谢状况^[12-13]也会影响霉菌毒素的健康风险评估。尽管已有的研究^[5-6]发现霉菌毒素与糖尿病及其并发症之间存在联系,但这些毒素在糖尿病发生发展中的作用以及作用机制仍需进一步探究;霉菌毒素联合糖尿病发生的风险也需关注,这可能会诱发糖尿病及其并发症的发生发展。

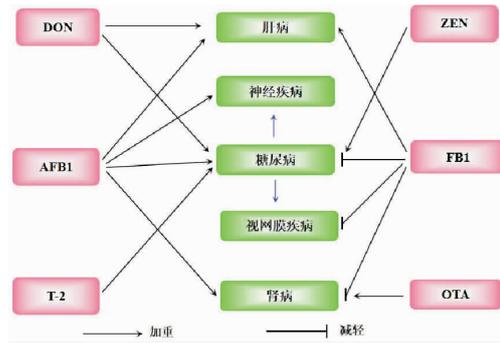


图 1 霉菌毒素对糖尿病及其并发症的影响

参考文献:

- [1] PLEADIN J, FRECE J, MARKOV K. Mycotoxins in food and feed[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2019, 89: 297
- [2] XU L, CHEN R, ZHANG X, et al. Scutellarin protects against diabetic cardiomyopathy via inhibiting oxidative stress and inflammatory response in mice[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2481
- [3] REN Y, CUI S, HONG Q, et al. Role of NOD-like receptors in a miniature pig model of diabetic renal injuries[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 5515305
- [4] CHEN Z, ZHENG L, CHEN G. 2-arachidonoylglycerol attenuates myocardial fibrosis in diabetic mice via the TGF- β 1/smad pathway[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(4): 647
- [5] KINOSHITA A, KEESE C, MEYER U, et al. Chronic effects of fusarium mycotoxins in rations with or without increased concentrate proportion on the insulin sensitivity in lactating dairy cows[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(5): 188
- [6] JIANG M, YANG Z, LYU L, et al. Dapagliflozin attenuates renal fibrosis by suppressing angiotensin II/TGF β signaling in diabetic mice[J]. *J Diabetes Complications*, 2024, 38(2): 108687
- [7] KARTHIKEYAN B S, HYTOYLAINEN T, GHAFARZADEGAN T, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and cord serum metabolite profiles in future immune-mediated diseases[J]. *Expo Sci Environ Epidemiol*, 2024, 34(4): 647
- [8] BARBOUCHE R, GAIGE S, AIRAULT C, et al. The food contaminant deoxynivalenol provokes metabolic impairments resulting in non-alcoholic fatty liver (NAFL) in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12072
- [9] FERGUSON D, FINCK B N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8): 484
- [10] DU C, ZUO F, CAO Y, et al. Anti-diabetic effects of natural and modified Ganzhou navel orange peel pectin on type 2 diabetic mice via gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2023, 14(24): 10977
- [11] ZHANG J, LI T, WU Q, et al. Emetic response to T-2 toxin correspond to secretion of glucagon-like peptide-17-36 amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(6): 389
- [12] TSAI F J, CHEN S Y, LIU Y C, et al. The comparison of CHCA solvent compositions for improving LC-MALDI per-



formance and its application to study the impact of aflatoxin B1 on the liver proteome of diabetes mellitus type 1 mice[J]. *PLoS One*,2017,12(7):e0181423

[13] XIE G, LIU M, XIA C, et al. Characterization of cord blood interleukin 10 on aflatoxinB1-exposed patients with gestational diabetes[J]. *Clin Chim Acta*,2018,487:46

[14] ALEISSA M S, ALKAHTANI S, ABD ELDIM M A, et al. Fucoidan ameliorates oxidative stress, inflammation, DNA damage, and hepatorenal injuries in diabetic Rats intoxicated with aflatoxin B1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:9316751

[15] AKASH M S H, HAQ M E U, QADER A, et al. Biochemical investigation of human exposure to aflatoxin M1 and its association with risk factors of diabetes mellitus [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2021,28(44):62907

[16] MOHAMED S M, ABDEL-RAHIM E A, ALY T A, et al. Barley microgreen incorporation in diet-controlled diabetes and counteracted aflatoxicosis in rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022,247(5):385

[17] IBRAHIM E A, YOUSEF M I, GHAREEB D A, et al. Artichoke leaf extract-mediated neuroprotection against effects of aflatoxin in male rats [J]. *Biomed Res Int*, 2022,2022:4421828

[18] DOPAVOGUI L, REGNIER M, POLIZZI A, et al. Obesity promotes fumonisin B1 hepatotoxicity[J]. *Sci Total Environ*,2023,891:164436

[19] DHARMARAJAN S, CARRILLO C, QI Z, et al. Retinal inflammation in murine models of type 1 and type 2 diabetes with diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*,2023,66(11):2170

[20] ZHANG Y, MA X Z, ZHAO X Y, et al. 1 Pathway mediates palmitic acid-induced migration of PBMCs from patients with type 2 diabetes [J]. *Heliyon*, 2023,9(4):e14823

[21] LIN J, LI B, XU Q, et al. DACH1 attenuated PA-induced renal tubular injury through TLR4/MyD88/NF-κB and TGF-β/Smad signalling pathway[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024,47(6):1531

[22] KHAN S R, MOHAN H, LIU Y, et al. The discovery of novel predictive biomarkers and early-stage pathophysiology for the transition from gestational diabetes to type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*,2019,62(4):687

[23] DOPAVOGUI L, REGNIER M, POLIZZI A, et al. Obesity promotes fumonisin B1 hepatotoxicity[J]. *Sci Total Environ*,2023,891:164436

[24] MENG Q, MA J, SUO L, et al. Galantamine improves glycaemic control and diabetic nephropathy in Leprdb/db mice[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):15544

[25] CHEN C, WU F. The need to revisit ochratoxin a risk in light of diabetes, obesity, and chronic kidney disease prevalence[J]. *Food Chem Toxicol*,2017,103:79

[26] MOR F, SENGUL O, TOPSAKAL S, et al. Diabetogenic effects of ochratoxin a in female rats[J]. *Toxins(Basel)*, 2017,9(4):144

[27] KOVANEZ I, GELFAND R, LIN G, et al. Stem cells from a female rat model of type 2 diabetes/obesity and stress urinary incontinence are damaged by in vitro exposure to its dyslipidemic serum, predicting inadequate repair capacity in vivo[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(16):4044

[28] EHARA H, TAKAFUJI Y, TATSUMI K, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in muscle wasting induced by a diabetic state in female mice[J]. *Endocr J*, 2021,68(12):1421

[29] ABBASIAN N, MOMTAZ S, BAEERI M, et al. Molecular and biochemical evidence on the role of zearalenone in rat polycystic ovary[J]. *Toxicon*,2018,154:7

[30] PIERZGLSKI A, BRYLA M, KANABUS J, et al. Updated review of the toxicity of selected fusarium toxins and their modified forms[J]. *Toxins(Basel)*, 2021,13(11):768

(收稿日期:2024-04-20)

(上接第79页)

[2] BRASHE S, STAPEL-WAX J L, MUIRHEAD L. Racial and ethnic disparities in autism spectrum disorder: implications for care[J]. *Nurs Clin North Am*,2022,57(3):489

[3] SIDHU N, WONG Z, BENNETT A E, et al. Sleep problems in autism spectrum disorder[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2024,71(2):253

[4] ALABDULAZIZ H M, ALGHAMDI S A, ALADWANI A M, et al. Assessment of knowledge and attitudes toward children with autism spectrum disorder among undergraduate nursing students[J]. *Cureus*,2024,16(3):e55829

[5] 中华医学会儿科学分会发育行为学组,中国医师协会儿科学分会儿童保健专业委员会,儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组.孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. *中华儿科杂志*,2017,55(12):890

[6] 于松梅,贾美香,杨晓玲,等.孤独症儿童心理教育量表中文版修订的效度和信度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015(9):697

[7] YANG L, CHEN F, HE X, et al. Global burden and inequality of autism spectrum disorders: based on data from the 2019 Global Burden of Disease study[J]. *Prev Med Rep*,2023,36:102511

[8] HIROTA T, KING B H. Autism spectrum disorder: a review[J]. *Jama*,2023,329(2):157

[9] FRAKING T T, WAUGH J, CARTY C, et al. The effect of different service models on quality of care in the assessment of autism spectrum disorder in children: study protocol for a multi-centre randomised controlled trial[J]. *BMC Pediatr*,2022,22(1):173

[10] KABASAKAL E, ÖZPULAT F, BAKIR E. Analysis of the nutrition, self-care skills, and health professional support in schools of children with autism spectrum disorder[J]. *Florence Nightingale J Nurs*,2021,29(2):239

[11] 黎美.精细化护理在纤维支气管镜肺泡灌洗治疗儿童大叶性肺炎中的应用[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*,2024,38(4):348

[12] 苏慧.个体化护理模式在小儿肺炎中的应用效果[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*,2021,35(4):341

[13] KILMER M. Primary care of children with autism spectrum disorders: developing confident healthcare leaders [J]. *Nurse Pract*,2020,45(5):41

(收稿日期:2024-08-07)

引文格式:刘佳睿,李岱,朱海丽.海马在疼痛抑郁共病中的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):84-88.

海马在疼痛抑郁共病中的研究进展*

刘佳睿¹,李岱²,朱海丽^{3**}

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院医学部口腔与眼视光医学院;
3. 湖北科技学院医学部基础医学院)

摘要:海马是大脑中的一个重要区域,对于记忆、情绪以及应激反应具有重要作用。疼痛和抑郁在临床上常常共同出现,且疼痛经常会加重抑郁症状,反之亦然。海马的结构和功能改变被认为是疼痛抑郁共病的重要神经生物学机制。本文深入回顾了海马在抑郁症、慢性疼痛以及疼痛抑郁共病状态下的形态结构变化与神经化学物质的调整,这些研究成果不仅为我们洞悉疼痛抑郁共病的病理生理机制提供了新的视角,也为探索 and 开发针对此类疾病的新型治疗策略奠定了坚实的理论基础与思路启发。

关键词:疼痛抑郁共病;海马神经可塑性变化;慢性疼痛;抑郁

中图分类号:R32

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-084-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024062409



Research Progress of Hippocampus in Pain and Depression Comorbidity

LIU Jia-rui, LI Dai, ZHU Hai-li

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology,
Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: The hippocampus is an important region of the brain that plays a role in memory, emotions and stress responses. Pain and depression often co-occur clinically, and pain often worsens depressive symptoms, and vice versa. Structural and functional changes in the hippocampus are considered to be important neurobiological mechanisms of pain and depression comorbidity. This paper reviews the relationship between morphological and neurochemical changes in the hippocampus with depression, chronic pain and pain depression comorbidities. These studies provide a new perspective for understanding the pathophysiological mechanisms of pain and depression comorbidity, and provide the possibility for developing new treatment strategies.

KEY WORDS: Pain and depression comorbidity; Neuroplasticity of hippocampus; Chronic pain; Depressed

疼痛和抑郁作为普遍存在的健康问题,近年来受到了学术界的广泛关注。抑郁症患者的疼痛患病率及疼痛患者的抑郁患病率均显著高于各自独立评估时的数值,且抑郁症显著增加了患者经历剧烈且持久疼痛的风险,而慢性疼痛也更易发展出严重的抑郁症状。这些发现揭示了疼痛和抑郁之间复杂的相互关联。神经成像研究^[1]进一步揭示,抑郁症和慢性疼痛均导致涉及疼痛感知和处理的大脑区域发生结构变化,暗示了两者可能通过重叠的神经可塑性机制相互影响,这种重叠

对于促进慢性疼痛和慢性疼痛引起的抑郁的发生和发展至关重要。因此,研究人员越来越多地强调疼痛抑郁共病的概念,提示在治疗时需综合考虑这两种症状,以制定更为全面有效的策略^[2]。

1 海马

海马分为4个皮质区域:CA1、CA2、CA3和CA4,这种划分基于大脑皮层神经元的细胞形态。CA1位于海马体的背侧,从下丘脑底处走向海马旁回的皮质,下丘脑底由海马沟与海马区分开。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81971066)

** 通信作者, E-mail:172752661@qq.com

根据它们对缺氧的敏感性将海马进行区域划分, CA1 被认为是易受缺氧影响的区域, 而 CA3 被认为更耐缺氧。这四个皮质区域的相对大小因海马区的不同而不同。齿状回是第二层皮质, 因其齿状突起而得名, 它是 U 形的, 位于海马的 CA4 节段。海马伞是海马的主要传出通路, 随着穹窿部的逐渐分离, 海马伞与海马的距离逐渐增大。齿状回和海马伞由海马齿状沟隔开^[3]。

海马是调节认知和情绪的关键区域^[4]。神经可塑性指的是大脑对内在刺激(如早期生活逆境、长期暴露于压力、显著的遗传或表观遗传效应等)的反应能力, 这种反应表现为神经生物学上的变化。这些变化可以在结构水平(如细胞数量、树突棘密度和形态、突触蛋白质水平)和功能水平(如同步激发)上被观察到, 并决定了大脑网络的状态, 从而影响应激反应、情绪、认知和行为。这些变化可以是适应性的, 帮助高危人群提高弹性; 也可以是不良的, 导致神经病理和精神障碍^[5]。基础和临床研究表明, 在疼痛与抑郁共病的发病机制中, 海马神经可塑性的受损起着重要作用^[4]。

2 海马与慢性疼痛的关系

慢性疼痛会对患者的日常活动造成干扰, 随着时间的推移, 还会显著增加抑郁和焦虑症状的风险^[6]。这极大地降低了患者的生活质量, 同时也给社会带来了额外的经济负担。神经成像研究揭示了慢性背痛患者大脑皮质和灰质密度的区域性降低^[7]。而一项 MRI 研究^[8]更是发现, 与健康对照组相比, 某些慢性疼痛患者的双侧海马体积显著减小, 这暗示了慢性疼痛可能影响了涉及记忆的脑区, 特别是海马区, 并导致了明显的形态学改变。这些形态学改变进一步表现为记忆缺陷和 CA1 锥体神经元的萎缩。研究还发现, 在神经损伤后, 齿状回海马亚区的树突-树突复杂性增加。具体来说, 在慢性压迫性损伤模型(chronic constriction injury model, CCI)组中, 研究人员观察到锥体 CA1 神经元在距胞体 95 ~ 105 μm 处的基底树突内分支增多, 但分支总数和基底树突总长度并未发生显著变化。此外, CA1 区锥体神经元树突内棘突密度的测定显示, CCI 组的棘突密度显著低于对照组^[9]。Ma 等^[10]研究发现外周炎症诱导的自发性疼痛会破坏 vCA1-IL 的连接性, 而 vCA1-IL 的光遗传学激活能够缓解疼痛。这表明慢性疼痛导致的海马损伤可能使海马内调节焦虑的相关系统失效。在 SNI 大鼠和慢性疼痛患者

中, 海马背侧与多个脑区的功能连通性发生了重组。最近的研究^[11]还表明, 在 SNI 或 L5-SNL 的啮齿动物模型中, 通过光遗传学和药理学方法激活背侧海马可以有效缓解神经性疼痛行为。这些发现强调了慢性疼痛不仅会引起海马体的形态学变化和神经损伤, 而且海马神经可塑性的改变有可能引发认知障碍, 并进一步恶化慢性疼痛的症状。

3 海马与抑郁症的关系

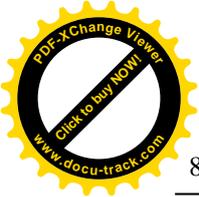
抑郁症是一种在人群中患病率越来越高的严重精神疾病, 其病理特征包括脑部不同区域的生化、形态和电生理改变^[12]。抑郁症的发病机制曾一度被认为是单胺类神经递质缺乏, 具体表现为中枢神经系统中 5-羟色胺、去甲肾上腺素或多巴胺的水平降低。然而, Tartt 等^[5]研究表明郁症还与神经可塑性变化紧密相关, 这其中, 海马体受到了众多研究人员的特别关注。海马体在情绪调节中扮演着至关重要的角色, 这不仅是因为它与负责情绪调节的脑区如杏仁核和前扣带回(ACC)等联系紧密, 还因为它在下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴中发挥着重要的反馈作用。此外, 海马体是少数被认为在成人中仍具有神经发生能力的脑区之一, 这一特性使其显得尤为独特。同时, 由于海马体含有大量糖皮质激素受体, 这使得其特别容易受到应激负荷的影响。抑郁症患者长期产生应激反应, 导致应激负荷增加, 包括与抑郁症密切相关的皮质醇水平上升。

关于啮齿类动物和非人类灵长类动物的临床前研究报告了抑郁症动物大脑的结构发生改变, 包括海马神经元的萎缩^[13]。结构和功能改变, 包括海马体和前额叶皮层的体积和连接性降低, 在抑郁症患者中也有报道^[14-15]。活体结构成像, 与动物模型的预测一致, 抑郁症患者的海马体和前额叶皮质体积显著减少^[16]。一份大型成像语料库^[17], 包括 1000 多名单相抑郁患者和数千名健康对照参与者, 记录了由反复抑郁和发病早期(\leq 年龄 21 岁)个人驱动的海马体体积明显的减少, 这表明抑郁状态对海马体体积的影响可能随着时间或发作而累积。

4 海马与疼痛抑郁共病的关系

4.1 影像学证据

海马是记忆的关键结构, 同时也与焦虑等情绪状态的控制密切相关。海马不仅参与形成和提



取与疼痛和抑郁相关的负性情绪记忆,还在行为和记忆背景、动机等认知过程中发挥重要作用。慢性疼痛与抑郁症在大脑中的特定区域和神经回路表现出显著的相似性。在抑郁症患者中,前额叶皮层(PFC)、前扣带回(ACC)、伏隔核(NAC)、海马和杏仁核等区域常出现功能失调。研究人员观察到,这些区域的灰质体积减少和活动异常,与慢性疼痛患者中的情况极为相似。慢性疼痛会导致记忆障碍和CA1区锥体神经元的萎缩,还会在神经损伤后增加海马齿状回部位的复杂性。神经成像研究显示,海马区的连接减少与从急性疼痛向慢性疼痛的转变密切相关。进一步的研究揭示,外周炎症引发的自发性疼痛会破坏vCA1-IL的连接,而vCA1-IL的光基因激活则有助于缓解疼痛。这种慢性疼痛对海马的损伤可能会削弱与焦虑相关的调节系统^[18]。慢性神经性疼痛会损害认知和情感过程,这种损害与海马体积的减少以及神经代谢的变化相对应。此外,研究^[8]还发现,海马中由疼痛引起的变化通常与抑郁状态相关的焦虑样行为联系紧密。

4.2 兴奋性氨基酸

兴奋性氨基酸在疼痛抑郁共病中可以影响海马神经可塑性变化^[19]。例如在中枢神经系统中,谷氨酸是含量最高、分布最广、作用最强的兴奋性氨基酸。Sanacora等^[20]经常使用慢性束缚应激模型来诱导抑郁样行为。在这种模型中,慢性束缚应激能够引起海马区兴奋性氨基酸转运蛋白2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)的表达增加,进而影响海马区神经发生可塑性变化,具体表现为长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制效应(long-term depression, LTD)。Doan等^[21]发现氯胺酮和安帕金斯这两类药物通过5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)增加谷氨酸信号,可以治疗慢性疼痛。此外,AMPA和N-甲基-d-天冬氨酸受体(NMDAR)是兴奋性氨基酸传递的主要媒介,AMPA受体由4个亚单位GluA1~4组成,在几种抑郁的啮齿动物应激模型中,已发现海马区GluA1水平降低。最近研究人员还发现患有疼痛抑郁共病的患者海马内AMPA受体表面表达减少,AMPA受体在CA1区的表达减少^[9]。而NMDAR是一种离子谷氨酸受体,在海马的神经可塑性中发挥关键作用, Lee等^[22]指出,抑郁症与海马神经元NMDAR的表达、功能及其下游细胞内信号通路的异常变化密切相

关。研究表明,抑制NMDAR会影响海马神经元的可塑性,而过度激活NMDAR则可能导致细胞死亡。因此,NMDAR稳态的失衡(异常下调或上调)可能是精神障碍的关键机制。然而,关于海马区NMDAR在疼痛抑郁共病中的作用的研究还很少。脑源性神经营养因子在神经可塑性中起关键作用,也是NMDAR的重要调节因子^[6]。

4.3 神经营养因子

海马是调节认知和情绪的关键区域。在抑郁症的发病机制中,海马区神经可塑性的受损和神经炎症的增加扮演着重要角色。此外研究已经证实,BDNF信号通路是调节海马区和脊髓神经可塑性的关键因素^[5]。BDNF通过与细胞表面的两种受体结合来发挥作用:TrkB受体和低亲和力的神经生长因子受体。其中,TrkB是一种受体酪氨酸激酶,当BDNF与TrkB结合时,会促进突触长时程增强的形成和新生神经元的形成。压力和抑郁状态会显著降低大脑中的BDNF水平,尤其是在海马区。单次向海马区注射BDNF已被证明能产生快速且持续的抗抑郁效果。这些研究揭示了海马区BDNF在抑郁症发病机制中的核心作用^[23]。BDNF对于多个中枢神经系统区域,包括海马和脊髓背角的树突生长、突触形成和功能性突触可塑性至关重要。研究人员发现,坐骨神经部分结扎(SNI)大鼠的髓后区BDNF水平降低,而脊髓背角的BDNF水平则升高^[24]。在多种动物模型中,BDNF被证明能够调节外周和脊髓对慢性疼痛的敏感性^[25]。在海马区,慢性炎症性疼痛状态下BDNF的减少已被发现是导致抑郁行为的原因之一^[26]。因此,BDNF通过调节整个外周和中枢疼痛回路的突触可塑性,不仅能够改变疼痛敏感性,更重要的是,它还能影响疼痛诱导的抑郁水平。

4.4 肿瘤坏死因子

TNF作为人体中关键的促炎症因子,被认为在类风湿性关节炎的慢性疼痛中起中介作用。佐剂性诱导关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)会导致小鼠海马区持续产生TNF,在AIA小鼠中,抑郁样行为和疼痛的持续性与海马中TNF水平的升高有关,并且这些现象依赖于脑内TNF^[27]。随着TNF的增加,海马区的小胶质细胞被激活,从而影响海马齿状回的神经发生^[28]。通过脑室内注射抗TNF抗体来阻断大脑中的TNF,可以改善AIA小鼠的抑郁样行为和膝关节疼痛。在观察



到 AIA 小鼠海马区 TNF 持续上调后, Lopes 等^[27]进一步研究了在膝关节炎症消退后, TNF 是否仍与抑郁样行为和持续的膝关节疼痛有关, 在 AIA 小鼠膝关节中注入抗 TNF 药物后, 即使进行了抗原攻击, 也能观察到治疗组小鼠注射关节的肿胀程度正常化。此外, 给予抗 TNF 药物的 AIA 小鼠在 TST(尾部悬吊测试)中的不动时间减少, 同时在改进的动态足底痛觉测试中提高了后肢的撤退阈值。这些结果表明, 海马区的 TNF 在抑郁样和疼痛行为中扮演着重要角色。

4.5 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)

在 HPA 轴的精密调控下, 下丘脑首先刺激腺垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH)。随后, ACTH 进一步刺激肾上腺皮质, 促使其产生糖皮质激素。这种生理过程不仅直接调节了体内应激反应, 还间接地激活了 HPA 轴, 可能导致慢性疼痛患者出现类似抑郁的症状, 从而引发疼痛与抑郁的共病现象^[29]。HPA 轴活性的增加, 至少部分归因于内源性糖皮质激素反馈抑制机制的改变。这种改变是通过糖皮质激素与盐皮质激素受体(MR)和糖皮质激素受体(GR)的结合来介导的^[30]。特别值得注意的是, 由于海马中的 MR 和 GR 数量高于其他脑区, 因此, 海马在 HPA 轴的负反馈活动中扮演着至关重要的角色^[31]。在慢性应激期间, HPA 轴会持续激活, 这可能导致一系列生理和心理的变化。其中, 慢性应激还可能导致海马区 BDNF 的表达减少, 进一步削弱了其抑制 HPA 轴的能力。这种连锁反应可能导致海马体积减小, 从而加剧慢性疼痛与抑郁的共病现象。

4.6 催产素

催产素是一种神经肽, 在包括社交、情感和疼痛在内的各种生理反应中发挥重要作用^[32]。催产素主要由哺乳动物下丘脑室旁核(PVN)和视上核(SON)中的下丘脑神经元合成, 并释放到血液和大脑中^[33]。与催产素合成的保守位置相比, 催产素受体(OTR)在啮齿动物的大脑中表达, 包括与情绪和疼痛相关的多个大脑区域, 如海马、杏仁核^[34]和脊髓^[35]等。

越来越多的证据^[36]表明, 内源性催产素途径在疼痛和抑郁中具有调节作用, 并突出了催产素在治疗慢性疼痛和抑郁障碍方面的治疗潜力。催产素通过减少海马神经炎症和调节 NMDAR/BDNF 信号通路来减轻神经病理性疼痛诱导的抑郁。鼻腔注射催产素可显著降低 GluN2A 在海马区的

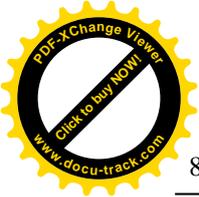
表达水平, 提示催产素可能通过 OTR 调节 NMDAR, 从而改善疼痛诱导的抑郁样行为。鼻腔内注射催产素可以减少海马区和杏仁体中的氧化应激和炎症反应, 最终改善自闭症小鼠的抑郁样行为。神经病理性疼痛还导致脊髓中 OTR 表达减少, GluN2A 和 BDNF 表达增加, 鼻腔注射催产素不仅能抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 还能逆转 GluN2A 升高和 BDNF 表达降低的海马区表达。由此可知, 海马区的催产素信号参与了疼痛和抑郁的共病, 鼻腔内的催产素可能具有治疗神经病理性疼痛患者抑郁症状的潜力^[37]。

5 结语

海马是大脑内部的一个结构, 主要参与了记忆、情绪和学习等认知功能, 海马在疼痛和抑郁共病中发挥着关键的作用, 慢性疼痛可以导致海马结构和功能的改变, 包括体积的减小和突触连接的异常。这些改变可能与疼痛引起的记忆和情绪障碍有关。此外, 一些实验研究还发现, 抑郁状态下的动物模型显示出海马神经元活动的异常, 这进一步支持了海马在疼痛和抑郁共病中的重要性。尽管已经取得了一些进展, 但目前对于海马在疼痛和抑郁共病中的具体作用机制仍然知之甚少。进一步的研究将有助于揭示海马在这两种疾病中的功能和相互作用, 为开发新的治疗方法提供理论基础。综合来看, 海马在疼痛和抑郁共病中的研究进展为人们深入理解这两种疾病的共同机制提供了重要的线索, 为未来的临床治疗和干预提供了新的方向。

参考文献:

- [1] LI J X. Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective[J]. Behavioural Brain Research, 2015, 276: 92
- [2] CHOPRA K, ARORA V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2014, 18(2): 159
- [3] TATU L, VUILLIER F. Structure and vascularization of the human hippocampus[J]. Frontiers of Neurology and Neuroscience, 2014, 34: 18
- [4] PRICE R B, DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model[J]. Molecular Psychiatry, 2020, 25(3): 530
- [5] TARTT A N, MARIANI M B, HEN R, et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications[J]. Molecular Psychiatry, 2022, 27(6): 2689
- [6] LIU R, SUN D, XING X, et al. Intranasal oxytocin alleviates comorbid depressive symptoms in neuropathic pain via



- elevating hippocampal BDNF production in both female and male mice[J]. *Neuropharmacology*,2024,242:109769
- [7] MCCARBERG B, PEPPIN J. Pain Pathways and nervous system plasticity: learning and memory in pain[J]. *Pain Medicine*,2019,20(12):2421
- [8] MUTSO A A, RADZICKI D, BALIKI M N, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain[J]. *The Journal of Neuroscience*,2012,32(17):5747
- [9] TYRTYSHNAIA A, MANZHULO I. Neuropathic pain causes memory deficits and dendrite tree morphology changes in mouse hippocampus[J]. *Journal of Pain Research*,2020,13:345
- [10] MA L, YUE L, ZHANG Y, et al. Spontaneous pain disrupts ventral hippocampal CA1-infralimbic cortex connectivity and modulates pain progression in rats with peripheral inflammation[J]. *Cell Reports*,2019,29(6):1579
- [11] LIU X G. Normalization of neuroinflammation: a new strategy for treatment of persistent pain and memory/emotional deficits in chronic pain[J]. *Journal of Inflammation Research*,2022,15:5201
- [12] IDUNKOVA A, LACINOVA L, DUBIEL-HOPANOVA L. Stress, depression, and hippocampus: from biochemistry to electrophysiology[J]. *General Physiology and Biophysics*,2023,42(2):107
- [13] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K, SANACORA G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. *Nature Medicine*,2016,22(3):238
- [14] MACQUEEN G, FRODL T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research[J]. *Molecular Psychiatry*,2011,16(3):252
- [15] SAVITZ J, DREVETS W C. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,2009,33(5):699
- [16] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets[J]. *Science*,2012,338(6103):68
- [17] SCHMAAL L, VELTMAN D J, VAN ERP T G, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group[J]. *Molecular Psychiatry*,2016,21(6):806
- [18] CHEN T, WANG J, WANG Y Q, et al. Current understanding of the neural circuitry in the comorbidity of chronic pain and anxiety[J]. *Neural Plasticity*,2022,2022:1
- [19] DURIC V, MCCARSON K E. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress[J]. *Neuroscience*,2005,133(4):999
- [20] SANACORA G, TRECCANI G, POPOLI M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders[J]. *Neuropharmacology*,2012,62(1):63
- [21] DOAN L, MANDERS T, WANG J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression[J]. *Neural plasticity*,2015,2015:504691
- [22] LEE H S, KWON A, LEE S H. Oxytocin receptor genes moderate BDNF epigenetic methylation by childhood trauma[J]. *Journal of Affective Disorders*,2022,306:167
- [23] LIU R, SUN D, XING X, et al. Intranasal oxytocin alleviates comorbid depressive symptoms in neuropathic pain via elevating hippocampal BDNF production in both female and male mice[J]. *Neuropharmacology*,2023,242:109769
- [24] LIU Y, ZHOU L J, WANG J, et al. TNF- α differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury[J]. *The Journal of Neuroscience*,2017,37(4):871
- [25] LATREMOLIERE A, WOOLF C J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity[J]. *The Journal of Pain*,2009,10(9):895
- [26] DURIC V, MCCARSON K E. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression[J]. *The Journal of Pain*,2006,7(8):544
- [27] LOPES F, VICENTINI F A, CLUNY N L, et al. Brain TNF drives post-inflammation depression-like behavior and persistent pain in experimental arthritis[J]. *Brain Behav Immun*,2020,89:224
- [28] ANDERSSON K M E, WASÉN C, JUZOKAITE L, et al. Inflammation in the hippocampus affects IGF1 receptor signaling and contributes to neurological sequelae in rheumatoid arthritis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,2018,115(51):E12063
- [29] O'LEARY O F, CRYAN J F. A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*,2014,35(12):675
- [30] TAFET G E, NEMEROFF C B. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis[J]. *Frontiers in Psychiatry*,2020,11:443
- [31] MCEWEN B S. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*,2005,54(5 Suppl 1):20
- [32] SMITH A S, JUREK B, GRINEVICH V, et al. Editorial: The oxytocin system in fear, stress, anguish, and pain[J]. *Frontiers in Endocrinology*,2021,12:737953
- [33] IOVINO M, MESSANA T, DE PERGOLA G, et al. The role of neurohypophyseal hormones vasopressin and oxytocin in neuropsychiatric disorders[J]. *Endocrine, Metabolic Immune Disorders Drug Targets*,2018,18(4):341
- [34] BERTONI A, SCHALLER F, TYZIO R, et al. Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism[J]. *Molecular Psychiatry*,2021,26(12):7582
- [35] MARTÍNEZ-LORENZANA G, PALMA-TIRADO L, CIFUENTES-DÍAZ C, et al. Ultrastructural evidence for oxytocin and oxytocin receptor at the spinal dorsal horn: mechanism of nociception modulation[J]. *Neuroscience*,2021,475:117
- [36] LIU Y, LI A, BAIR-MARSHALL C, et al. Oxytocin promotes prefrontal population activity via the PVN-PFC pathway to regulate pain[J]. *Neuron*,2023,111(11):1795
- [37] WANG Y, ZHAO S, LIU X, et al. Oxytocin improves animal behaviors and ameliorates oxidative stress and inflammation in autistic mice[J]. *Biomedicine Pharmacotherapy*,2018,107:262



引文格式:舒璟,徐梓豪,陈媛媛,等.虎杖苷的药理作用研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(1):89-92.

虎杖苷的药理作用研究进展*

舒璟¹,徐梓豪¹,陈媛媛¹,余薇^{1,2},闵清^{1,2},姚辉^{1,2**}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.鄂南特色中药湖北省工程研究中心)

摘要:虎杖苷是从传统中药虎杖中提取的一种天然药物,本文通过总结近五年有关虎杖苷药理作用的研究,发现其在心肌保护、血管保护、神经保护、保肝、抗糖尿病方面具有显著的药效,但关于虎杖苷药理作用的明确分子机制研究较少,且与之结合的靶蛋白仍未确定,今后关于此方面的研究仍将成为热点。

关键词:虎杖苷;药理作用;抗炎;抗氧化;抗凋亡

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)01-089-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024060503



Research Progress on Pharmacological Effects of Polydatin

SHU Jing, XU Zi-hao, YAO Hui, et al

(School of Pharmacy, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Polydatin is a natural medicine extracted from the traditional Chinese medicine *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*. In this paper, we summarized the research on the pharmacological effects of polydatin in the past five years, and found that polydatin has significant effects in myocardial protection, vascular protection, neuroprotection, liver protection and anti-diabetes. However, there are few researches on the molecular mechanism of the pharmacological action of polydatin, and the target protein it binds to has not yet been determined. Research in this area will continue to be a hot topic in the future.

KEY WORDS: Polydatin; Pharmacological effects; Anti-inflammatory; Antioxidant; Anti-apoptosis

虎杖苷(polydatin, PLD)是虎杖的主要有效成分^[1],主要有四种衍生物,包括反式白藜芦醇苷、反式白藜芦醇、顺式白藜芦醇苷和顺式白藜芦醇^[2]。其中,反式异构体的生物活性高于顺式异构体。

目前,心脑血管疾病、神经系统疾病、肝脏疾病和糖尿病等在全球发病率及死亡率逐年攀升,寻找这些疾病的药物作用靶点,可为新药研发提供启示和方向,成为当前研究的重中之重。PLD主要通过调节炎症、氧化应激和凋亡的关键信号通路,对多种组织和器官具有良好的保护作用,本文介绍和评估PLD的药理学研究情况,为其在临床推广应用提供参考。

1 心肌保护作用

PLD已经被证明在治疗心血管疾病方面作用显著^[3],它可以保护心肌细胞(myocardial cells, MCs)免受氧糖剥夺(oxygen and glucose deprivation, OGD)和氯丙嗪引起的损伤,机制是通过增强MC收缩程度,增加MCs中Ca²⁺浓度。

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于冠状动脉急性阻塞导致相应心肌区域供血不足,致使心肌坏死的一种可危及生命的疾病^[4]。PLD可以通过缓解核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶1(HO-1)通路被过度激活来治疗AMI,该通路是细胞内参与抗氧化应激的

* 基金项目:大学生创新训练项目(S202210927037)

** 通信作者, E-mail: hkyh003@163.com



信号通路,正常情况下,Nrf2与Keap1结合并受到抑制。在过度氧化应激的病理条件下,PLD能通过氧自由基刺激Nrf2表达增加并与Keap1解离,从而识别HO-1基因序列上的抗氧化反应元件,启动基因表达并发挥抗氧化作用。Nrf2/HO-1通路是机体内介导抗氧化作用的重要信号通路,PLD也可以通过激活Nrf2/HO-1通路和调节相关下游基因来减轻大鼠急性心肌梗死后心肌细胞的损伤^[5]。

多项研究^[6-8]指出,PLD具有抑制组织纤维化的作用。心肌纤维化是心肌梗死导致心力衰竭发展过程中的一个关键病理变化,PLD能够减轻糖尿病小鼠的心肌纤维化程度,其作用机制涉及胶原蛋白的表达降低^[7]。另外一项研究^[9]也证实了这一观点,TGF- β 1在组织纤维化中扮演着关键角色,其信号通路在促炎因子的作用下被激活,促进下游信号转导分子Smad2/3和ERK1/2的磷酸化活化,进而调节组织纤维化。PLD能够通过抑制TGF- β /Smad/ERK信号通路来减轻大鼠心肌梗死后的心肌纤维化程度,同时也可以抑制心肌胶原蛋白的沉积和系统性炎症反应。

2 血管保护作用

缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是导致脑损伤的重要原因之一^[10]。脑I/R损伤后,炎症细胞被激活并释放大量促炎因子,进一步加剧损伤程度^[11]。PLD可以用于治疗脑I/R损伤引起的炎症和免疫反应。在建立大鼠急性脑I/R模型后,使用PLD 10mg/kg灌胃,1次/d,连续给药4周,发现大鼠脑组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的含量显著降低,抗氧化基因Nrf2/HO-1的表达显著上调,显示PLD具有抑制炎症反应的功效,从而在脑I/R损伤中发挥着保护作用^[12]。但PLD对多器官I/R损伤的保护作用药理学机制研究还需要更科学、严谨的实验来进一步探索和证明^[13-14]。

此外,PLD可以通过AMPK/Nrf2途径来调控炎症反应、氧化应激和血管生成,其中抗氧化和促血管生成的功能有助于加速伤口愈合^[15]。当细胞缺乏ATP或处于缺氧状态时,PLD可以激活AMPK/Nrf2途径,此时,AMPK作为蛋白激酶发挥作用,启动Nrf2的转录活性,促进各种基因的转录和翻译,进而加快血管生成^[16-17]。研究^[18]表明,PLD可能通过调控AMPK/Nrf2途径诱导血管生成,从而促进糖尿病模型大鼠的伤口愈合。

PLD对动脉粥样硬化的过程也具有一定的调节作用,它不仅能阻断炎症信号通路和炎症因子、抑制血小板聚集以及抗血栓形成,还能调节靶向PCSK-9/LDLR的表达和功能^[19]。

3 神经保护作用

神经系统疾病已成为全球第二大致死疾病。在神经系统疾病的发病机制中,氧化应激、炎症和凋亡起到了重要作用,由于PLD的抗氧化、抗炎和抗凋亡活性,使它成为治疗神经系统疾病的潜在药物,对帕金森病(PD)、痴呆和创伤性脑损伤、脊柱损伤(SCI)、颅内出血(ICH)具有治疗和保护作用。

氧化应激和线粒体功能障碍是帕金森病发病的两个关键因素。PLD通过调节蛋白激酶B(Akt)/糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)/Nrf2/NF- κ B信号转导轴,降低促炎细胞因子和抑制小胶质细胞,减轻PD动物模型中的运动功能障碍,改善小胶质细胞活化所导致的多巴胺能神经变性情况^[20]。此外,PLD能改善细胞活力和Sirt1表达,降低线粒体功能障碍和活性氧(ROS)水平^[21]。在PD动物模型中,PLD可减少1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠黑质和纹状体中多巴胺能神经元的丢失,抑制神经细胞凋亡,促进小鼠运动功能的恢复。在昼夜节律活动试验中,PLD还可增加小鼠持续活动的时间和节律振幅。这些药理作用,可能与PLD促进糖代谢、抑制细胞凋亡和保护神经元的功能有关^[22]。

PLD可以通过抗氧化剂、抗炎和抗海马凋亡作用改善痴呆、乙醇和多柔比星诱导的认知障碍,改善认知功能。PLD对SCI也具有保护和治疗作用,例如改善运动功能、减少细胞凋亡以及增强神经元和骨髓基质细胞(BMSC)活力。线粒体损伤在SCI中起着至关重要的作用,PLD通过激活Nrf2/ARE信号通路来减轻线粒体功能障碍^[23]。此外,通过PLD给药联合BMSC移植激活Nrf2/ARE信号通路,可改善SCI动物模型中的神经元再生,促进BMSC分化并减少神经胶质细胞中胶质瘢痕的形成^[24]。

不仅如此,PLD对ICH及其并发症也具有治疗作用。PLD在动物模型中通过调控Nrf2/ARE信号通路和其下游基因,改善神经元功能并抑制脑水肿^[25]。

4 保肝作用

PLD的肝保护作用与其抗炎、抗氧化活性密



切相关。PLD 能够减轻四氯化碳和高脂食物喂养 (high-fat food feeding, HFD) 引起的肝损伤。通过减少谷氨酸丙酮转氨酶的释放, 控制丙二醛 (MDA) 和谷胱甘肽 (GSH) 含量, PLD 可以有效保护大鼠肝细胞免受四氯化碳损伤。

在 HFD 诱导的小鼠非酒精性脂肪肝模型中, PLD 的干预可显著抑制小鼠肥胖的趋势, 降低血浆和肝脏中 TG、TC 和游离脂肪酸浓度, 缓解脂肪变性引起的肝损伤。而在体外培养的肝脏细胞模型中, PLD 可显著下调内质网应激标记分子 Bip、p-eIF2 α 、CHOP、ATF6 和 p-IRE1 的表达水平, 同时细胞自噬活性明显增加, 证实 PLD 通过抑制内质网应激和细胞自噬来保护高脂诱导的肝损伤^[26]。

酒精性肝病是过量饮酒引起的疾病, 可表现为轻度脂肪性肝炎甚至重度肝硬化。PLD 通过调节细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1)、信号通路 Nrf2/HO-1 和 TLR4/NF- κ B p65, 对乙醇诱导的大鼠肝损伤具有一定的保护作用^[27]。

在由脂多糖 (LPS)/D-半乳糖胺 (D-GalN) 致敏小鼠形成暴发性肝衰竭 (fulminant hepatic failure, FHF) 模型中, 发现 PLD 预处理对 FHF 小鼠也具有明显的保护作用, 可降低血清 ALT 和 AST 活性, 减少肝脏组织病理学损伤, 并以剂量依赖性方式降低死亡率。此外, PLD 预处理还可抑制模型小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生、髓过氧化物酶 (MPO) 活性以及细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 和内皮细胞粘附分子-1 的表达, 并限制 Caspase-3 激活和转录因子 NF- κ B 活性^[28]。

综上所述, 抗氧化能力和抗炎作用是 PLD 对肝脏疾病有治疗作用的主要原因。这些作用主要通过激活 Nrf2 相关信号传导和抑制 NF- κ B 来实现。因此, PLD 可成为治疗 HFD 引起的肝损伤、酒精性肝病和 FHF 等肝脏疾病的潜在天然药物。

5 抗糖尿病作用

糖尿病是一种复杂的代谢性疾病, 它的特征是胰岛素作用不足导致高血糖, 长时间的高血糖会诱发氧化应激, 使胰腺 β 细胞功能紊乱, 最终导致 β 细胞死亡。PLD 可能通过清除 ROS、改善功能细胞标记物、调节抗凋亡/抗氧化介质等多种机制来保护胰腺 β 细胞功能并抑制细胞氧化损伤^[29]。

脂肪代谢受损与糖代谢受损紧密相关, PLD 通过调节 PCSK-9 和 Akt 信号通路, 降低空腹血

糖、糖化血红蛋白、糖化血清蛋白、TC、TG 和 LDL, 改善脂肪/葡萄糖代谢, 提高糖尿病大鼠的血清胰岛素水平。

糖尿病神经病变同样影响着众多糖尿病患者的健康。线粒体功能障碍与糖尿病神经病变的发生率密切相关。PLD 通过 Sirt3/Nrf2 轴改善线粒体功能, 从而减少糖尿病大鼠模型中的热痛觉过敏和机械性痛觉过敏^[30]。

通过抑制炎症反应, 改善脂糖代谢, 激活 Nrf2 相关信号通路, PLD 可能成为治疗糖尿病及糖尿病相关并发症的天然药物。

6 小结与展望

PLD 是一种从虎杖中分离出来的二苯乙烯类化合物, 具有广泛的药理作用, 包括心肌保护、血管保护、神经保护以及保肝和抗糖尿病。通过调节炎症、氧化应激和凋亡的关键信号通路, PLD 能抑制多种疾病的发生和发展。

尽管很多研究已经证实, PLD 在实验动物、器官或细胞中具有各种生物活性, 但这些研究大多集中在特定信号通路或药效层面, 未对作用机制和相关作用靶点的联系进行全面系统的深入论证。因此, 对 PLD 进行更深入、更系统的研究, 将有利于其在临床更广泛的应用。

参考文献:

- [1] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 241
- [2] KARAMI A, FAKHRI S, KOOSHKI L, et al. Polydatin: pharmacological mechanisms, therapeutic targets, biological activities, and health benefits[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6474
- [3] WU M, LI X, WANG S, et al. Polydatin for treating atherosclerotic diseases: a functional and mechanistic overview [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110308
- [4] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2023, 147(8): e93
- [5] 雷斌, 唐玲, 张亮, 等. 虎杖苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠急性心肌梗死后心肌细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(9): 757
- [6] 李鹏, 杨荣华, 彭福生, 等. 虎杖苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的治疗作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1274
- [7] 陈瑞敏, 陈伟, 李建耿, 等. 虎杖苷对糖尿病小鼠心肌纤维化的保护作用及机制[J]. 山东医药, 2021, 61



- (22):47
- [8] 雷小保,李涛. 虎杖苷通过 SIRT3 减轻脓毒症急性肾损伤小鼠炎症反应、氧化应激及细胞凋亡[J]. 热带医学杂志,2021,21(7):831
- [9] 王天光,陈泽伦,赵朝阳,等. 虎杖苷抑制 TGF- β /Smad/ERK 信号通路挽救急性心肌梗死大鼠心肌纤维化[J]. 现代免疫学,2024,44(1):39
- [10] HURFORD R,SEKHAR A,HUGHES T A T, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Practical Neurology*,2020,20(4):304
- [11] GUO H,ZHU L,TANG P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2021,47(4):52
- [12] 史鑫,康凯,史磊. 虎杖苷对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2023,57(2):117
- [13] 徐志广,张朴花. 虎杖苷通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. 中成药,2021,43(2):362
- [14] SUN Z,WANG X. Protective effects of polydatin on multiple organ ischemia-reperfusion injury [J]. *Bioorganic Chemistry*,2020,94:103485
- [15] LIN S,ZHANG Q,LI S, et al. Antioxidative and angiogenesis-promoting effects of tetrahedral framework nucleic acids in diabetic wound healing with activation of the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020,12(10):11397
- [16] GUO Z,MO Z. Keap1-Nrf2 signaling pathway in angiogenesis and vascular diseases [J]. *J Tissue Eng Regen Med*,2020,14(6):869
- [17] ZHU J,CAO D,GUO C, et al. Berberine facilitates angiogenesis against ischemic stroke through modulating microglial polarization via AMPK signaling [J]. *Cell Mol Neurobiol*,2019,39(6):751
- [18] 童海江,周恺骅,夏伟仁,等. 虎杖苷通过 AMPK/Nrf2 途径调控糖尿病大鼠伤口愈合和血管生成的机制研究[J]. 浙江中医杂志,2024,59(3):190
- [19] 叶根亿,姜旭,王振兴. 虎杖苷抗动脉粥样硬化机制研究进展[J]. 医学综述,2022,28(7):1302
- [20] HUANG B,LIU J,MENG T, et al. Polydatin prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced parkinson's disease via regulation of the AKT/GSK3 β -Nrf2/NF- κ B signaling axis [J]. *Front Immunol*,2018,9:2527
- [21] BAI H,DING Y,LI X, et al. Polydatin protects SH-SY5Y in models of parkinson's disease by promoting Atg5-mediated but parkin-independent autophagy [J]. *Neurochem Int*,2020,134:104671
- [22] ZHANG S,WANG S,SHI X, et al. Polydatin alleviates parkinsonism in MPTP-model mice by enhancing glycolysis in dopaminergic neurons [J]. *Neurochem Int*, 2020,139:104815
- [23] ZHAN J,LI X,LUO D, et al. Polydatin attenuates OGD/R-induced neuronal injury and spinal cord ischemia/reperfusion injury by protecting mitochondrial function via Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021:1
- [24] ZHAN J,LI X,LUO D, et al. Polydatin promotes the neuronal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo: involvement of Nrf2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(9):5317
- [25] ZHAO X,QIN J,LI H, et al. Effect of polydatin on neurological function and the Nrf2 pathway during intracerebral hemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*,2020,70(9):1332
- [26] 王懿,杨志勇,李书芹,等. 虎杖苷对非酒精性脂肪性肝细胞内质网应激的调控机制 [J]. 解剖学研究, 2023,45(1):57
- [27] LUO J,CHEN S,WANG L, et al. Pharmacological effects of polydatin in the treatment of metabolic diseases: a review [J]. *Phytomedicine*,2022,102:154161
- [28] 邓艳,刘洪,吴新玉,等. 虎杖苷的保肝作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志,2021,31(9):136
- [29] YOUSEF A I,SHAWKI H H,EL-SHAHAWY A A, et al. Polydatin mitigates pancreatic β -cell damage through its antioxidant activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,133:111027
- [30] BHEEREDDY P,YERRA V G,KALVALA A K, et al. SIRT1 activation by polydatin alleviates oxidative damage and elevates mitochondrial biogenesis in experimental diabetic neuropathy [J]. *Cell Mol Neurobiol*,2021,41(7):1563

(收稿日期:2024-06-05)



《湖北科技学院学报(医学版)》稿约

《湖北科技学院学报(医学版)》是国内外公开发行的医药卫生类综合性学术期刊,重点报道医药研究、临床医疗等方面新成果、新技术、新经验,主要由【药学研究】【基础医学研究】【临床医学研究】【护理学研究】【综述】等栏目组成。欢迎投稿,欢迎订阅。来稿要求如下:

- 1 文稿应具有科学性、真实性,重点突出,文字简练,数据可靠。论著和综述一般6000字,经验、调查、技术方法一般5000字。
- 2 学术论文、研究报告一般分为引言、材料和方法、结果、讨论四部分;论著需附250字左右的报道性中、英文摘要,摘要内容包括目的、方法、结果和结论,且中、英文要一致。在摘要后正文前附中、英文关键词3~8个和中国图书资料分类号(中图分类号)。关键词选用《医学主题词注释字顺表》中的术语。
- 3 文中各层次的标题应简短明确,节段层次序号分别用阿拉伯数字“1”“1.1”“1.1.1”形式表示。专用名词用统一医学科技名词,翻译名词应附原文。简化字按1986年10月10日国务院批准重新公布的《简化字总表》书写。统计学符号按GB3358—82《统计学名词及符号》的有关规定书写。
- 4 图表应少而精,其内容与文字不可重复。必要的图表应按规定绘制,表格用三线表,要有表序和表题、图序和图题。照片应对比度好,清晰可辨,并附说明。
- 5 参考文献以亲自阅读近5年的重要文献为主,提倡引用本学报的论文,勿引用未公开发表的文章。参考文献附于文末,按文中出现先后为序,在文中引用处的右上角标以带方格括号的数字。论著一般不超过20条,综述一般不超过40条。书写格式如下:

期刊 [序号] 作者(一至三位作者,将其姓名均写出,之间用逗号隔开;三位以上作者,只写前三位作者,后加等).文题[J].刊名,年,卷(期):起页

[1]袁学文.输血传播病毒(TTV)研究新进展[J].咸宁医学院学报,1999,13(3):198

[2]OLIVETTI G, ABBIR, QUAINI F, et al. Apoptosis in the failing human heart[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1131

书籍 [序号] 作者(主编).书名[M].卷次.版次.出版地:出版社,年:起页.(或作者.题目.见:主编.书名[M].卷次.版次.出版地:出版社,年:起页)

[3]王慕逖.儿科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2001:285

[4]宁寿葆.循环系统疾病.见:王慕逖主编.儿科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2001:285

6 稿件应以Word电子稿通过本网站 <http://xbbjb.hbust.edu.cn> 在线投稿系统投稿,来稿一律文责自负。编辑部对来稿有修改权,如不同意修改请在来稿时声明。

7 来稿请附作者单位介绍信,证明文稿的真实性,无一稿两投,署名无争议等情况。各级重大科技攻关和基金的科研成果论文,可以优先发表,请在介绍信中说明项目名称。

8 本刊已加入《中国学术期刊网络出版总库》(CNKI)《国家科研论文集中发布平台》《中文科技期刊数据库》《万方数据知识服务平台》等出版平台。凡本刊录用的稿件,由编辑部统一纳入上述系统。不同意者在来稿时声明,以便另行处理。

9 本刊不退稿,作者请自留底稿。若投稿后3个月内未见回音,作者可另投他刊。投稿注册请写明稿件联系人的详细通讯地址、邮政编码和电话。

《湖北科技学院学报(医学版)》编辑部



湖北科技学院学报(医学版)》编委会

主任：吴基良

副主任：白育庭

委员：(按姓氏笔画为序)

- 马萍 王诗 王俊芳 宁志丰 朱海丽 刘超
- 李玲 李青春 闵清 沈定文 张侠 陈子敏
- 陈黄琴 陈清杰 武阳 欧阳昌汉 周燕红 查文良
- 高卉 黄翠萍 梅武轩 鲍翠玉 蔡飞 蔡慧兰

特邀委员：(按姓氏笔画为序)

- 邓启红 郑州大学教授、博士生导师
- 李华 华中科技大学教授、博士生导师
- 李秋柏 华中科技大学教授、主任医师、博士生导师
- 杨旭 华中师范大学教授、博士生导师
- 杨智宽 爱尔眼科医院集团有限公司教授、博士生导师



微信公众号



超星数字期刊

湖北科技学院学报(医学版)

Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)

(1987年创刊 双月刊)
第39卷 第1期 (总第193期)
2025年2月出版

主管单位：湖北省教育厅
 主办单位：湖北科技学院
 编辑出版：湖北科技学院学报编辑部
 主编：吴基良
 副主编：白育庭 陈拥彬
 封面设计：张利平
 网址：<http://xbbjb.hbust.edu.cn>
 邮箱：XNXYXB@163.com
 邮编：437100
 电话：(0715)8266018
 地址：湖北省咸宁市咸宁大道88号
 印刷：咸宁市万达文化传媒有限公司

Administrated：Hubei Provincial Department of Education
 Sponsored：Hubei University of Science and Technology
 Edited, Published：The Editorial Department of Journal of Hubei University of Science and Technology
 Chief Editor：WU Jiliang
 Deputy Editor：BAI Yuting, CHEN Yongbin
 Cover Designer：ZHANG Liping
 Website：<http://xbbjb.hbust.edu.cn>
 E-mail：XNXYXB@163.com
 Postcode：437100
 Telephone：(0715)8266018
 Address：88 Xianning Ave., Xianning City, Hubei
 Printed：Xianning Wanda Culture and Media Co.td

ISSN 2095-4646
CN 42-1839/R

ISSN 2095-4646



定价 15.00 元/期