



- ◎ 《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2期
总第(194)期
Vol.39 No.2
2025

2

中国·咸宁
XIANNING CHINA



湖 科 学 人

马萍，女，1968年8月出生，湖北阳新人，中共党员，三级教授，硕士生导师。毕业于华中师范大学生命科学学院学科教学（生物）专业，获教育硕士学位。2016年获批咸宁市新世纪高层次人才，2018年获批“享受咸宁市政府特殊津贴专家”，2020年获批“享受湖北省政府专项津贴人员”



和“湖北省女性科技创新人才”，2023年获批“湖北名师”，2024年获批“享受国务院政府特殊津贴人员”。荣获“全省优秀党务工作者”“咸宁市巾帼建功标兵”学校“师德标兵”“科研先进个人”“优秀教师”“先进工作者”“优秀共产党员”等荣誉称号。

从事医学细胞生物学和遗传学的教学工作，《环境与健康》获批为国家级线上一流课程，《医学细胞生物学》获批为湖北高校省级精品资源共享课程和省级精品在线开放课程。作为负责人，“细胞、分子与免疫教学团队”获批2020年度湖北高校省级优秀教学团队，2023年获批湖北省教育厅“马萍医学细胞生物学名师工作室”。主编、参编教材和专著6部，荣获湖北省高校教学成果奖二等奖、高等学校医学类课程混合式教学设计大赛二等奖和创新课堂教学微课设计三等奖、校级教学成果奖特等奖等教学奖励。

从事环境医学研究，担任咸宁市健康环境工程技术研究中心负责人，湖北科技学院环境疾病与全健康校级重点实验室负责人。为咸宁市医学会第三届理事会理事、湖北省预防医学会环境卫生专业委员会副主任委员、中国环境科学学会环境医学分会委员、中国环境科学学会室内环境与健康分会委员。主持国家自然科学基金面上项目等各类科研项目20余项，发表学术论文80余篇，其中SCI收录50余篇。荣获湖北省科学技术进步奖二等奖1项、湖北省自然科学奖三等奖1项、湖北省自然科学优秀学术论文二等奖1项、咸宁市科技奖励3项。指导学生荣获全国大学生基础医学创新研究暨实验设计论坛大赛国赛银奖和铜奖各1项、区赛二等奖2项、三等奖2项，省“挑战杯”科技作品竞赛三等奖1项。

目 次

药 学 研 究

- 氧化苦参碱长循环纳米粒的制备及体外释药特性研究 曾子容,丁洁琼(93)
- CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑药代动力学影响 朱琦涛,姜敏生,甘方良,等(98)
- 盐酸替扎尼定口服液在中国健康人体内的生物等效性研究 姜敏生,朱琦涛,郭东生,等(103)

基 础 医 学 研 究

- 小檗碱对脂多糖诱导的胸主动脉环损伤的保护作用 李其会,赵银利,赵辛元(107)
- 弥散峰度成像与 T2 定量成像对大鼠早期失神经骨骼肌的检测 胡 伟,黄 瑶,殷 伟,等(111)

临 床 医 学 研 究

- BDG 联合 mNGS 在非 HIV 感染儿童耶氏肺孢子菌肺炎中的诊断价值 安渤宇,吴春风(116)
- 多西环素联合甲泼尼龙对儿童重症支原体肺炎症状转归及血清炎症相关指标的影响
..... 胡庆岩,夏 群,赵 冰(121)
- 前列地尔联合参麦注射液治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清炎症指标的影响
..... 田 卓,马金春(126)
- 参甲胶囊联合谷维素对糖尿病患者心脾两虚型阳痿的临床疗效 ... 刘 嵘,陈 炜,张 巧,等(130)
- 基于系统评价的二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性研究
..... 徐方蔚,姚翠婵(133)

- 益气和胃胶囊联合常规西药对慢性萎缩性胃炎的疗效观察 王正,李 宁,周先炎,等(138)
- 高血压与肾结石及输尿管结石风险之间的因果关系:一项孟德尔随机化研究
 潘照文,涂毅威,夏 燕,等(142)
- 基于多重线性回归分析预测中小学近视儿童等效球镜的研究 韩 硕,王 彬,刘 莎(147)

护理学研究

- 基于 HAPA 模型的人工髋关节置换术围手术期康复护理 喻怡冰,郑珮雯,肖皓天,等(152)
- CTAR 训练联合 rTMS 对脑梗死后吞咽障碍患者吞咽功能和生活质量的影响
 赵 红,陈玲玲,肖瑞红(156)

综 述

- 湖北独活的道地性考证 涂智恒,沈 华,吴卫刚,等(160)
- 山姜素药理作用机制及其临床应用的研究进展 肖钰杰,梁嘉伟,阮 英,等(166)
- 脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的研究进展 涂雅丽,雷谊宁,朱 丹,等(172)
- 溶瘤病毒在癌症治疗中的应用进展 周晶晶,王银平,高 卉,等(179)

责任编辑 彭 璐 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

Preparation of Long-circulating Nanoparticles Encapsulating Oxymatrine and Study of Its *in vitro* Release Characteristics ZENG Zi-rong, DING Jie-qiong(93)

Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Omeprazole
..... ZHU Qi-tao, JIANG Min-sheng, GAN Fang-liang, et al(98)

Bioequivalence Study of Tizanidine Hydrochloride Oral Liquid in Healthy Chinese Volunteers
..... JIANG Min-sheng, ZHU Qi-tao, GUO Dong-sheng, et al(103)

The Protective Effect of Berberine on Lipopolysaccharids-induced Thoracic Aortic Ring Injury
..... LI Qi-hui, ZHAO Yin-li, ZHAO Xin-yuan(107)

Diffusion Kurtosis Imaging and T2 Quantitative Imaging in Detecting Early Denervated Skeletal Muscle in Rats HU Wei, HUANG Yao, YIN Wei, et al(111)

Diagnostic Value of BDG Combined with mNGS in Non-HIV Infected Children with PJP
..... AN Bo-yu, WU Chun-feng(116)

Effect of Doxycycline Combined with Methylprednisolone on the Symptom Progression and Serum Inflammation Related Indicators in Children with Severe Mycoplasma Pneumonia
..... HU Qing-yan, XIA Qun, ZHAO Bing(121)

Efficacy of Alprostadil Combined with Shenmai Injection in the Treatment of Acute Severe Pancreatitis and its Effect on Serum Inflammatory Markers TIAN Zhuo, MA Jin-chun(126)

Clinical Effects of Shenjia Capsule Combined with Oryzanol on the Impotence of Diabetes Mellitus Patients with Deficiency of Both Heart and Spleen	<i>LIU Rong, CHEN Wei, ZHANG Qiao, et al</i>	(130)
Efficacy and Safety of Er Chen Tang Plus and Minus Formula for the Treatment of Cough Variant Asthma in Children Based on Systematic Evaluation	<i>XU Fang-wei, YAO Cui-chan</i>	(133)
Observation on the Therapeutic Effect of Yiqi Hwei Capsule Combined with Conventional Western Medicine on Chronic Atrophic Gastritis	<i>WANG Zheng, LI Ning, ZHOU Xian-yan, et al</i>	(138)
Causality Between Hypertension and The Risk of Kidney and Ureteral Calculus: A Mendelian Randomization Study	<i>PAN Zhao-wen, TU Yi-wei, XIA Yan, et al</i>	(142)
A Study on Predicting the Spherical Equivalent in Myopic Children from Primary and Middle School Based on Multiple Linear Regression Analysis	<i>HAN Shuo, WANG Bin, LIU Sha</i>	(147)
Perioperative Rehabilitation Nursing for Artificial Hip Arthroplasty Based on the Health Action Process Approach Model	<i>YU Yi-bing, ZHENG Pei-wen, XIAO Hao-tian, et al</i>	(152)
Effect of CTAR Exercise Combined with rTMS on Swallowing Function and Quality of Life in Patients with Dysphagia after Cerebral Infarction	<i>ZHAO Hong, CHEN Ling-ling, XIAO Rui-hong</i>	(156)
Textual Research on Genuineness of Hubei Angelicae Pubescentis Radix	<i>TU Zhi-heng, SHEN Hua, WU Wei-gang, et al</i>	(160)
Pharmacological Effects and Clinical Application of Alpinetin	<i>XIAO Yu-jie, LIANG Jia-wei, RUAN Ying, et al</i>	(166)
Research Progress of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetes and its Complications	<i>TU Ya-li, LEI Yi-ning, ZHU Dan, et al</i>	(172)
Progress in the Application of Oncolytic Virus in Cancer Therapy	<i>ZHOU Jing-jing, WANG Yin-ping, GAO Hui, et al</i>	(179)

引文格式:曾子容,丁洁琼.氧化苦参碱长循环纳米粒的制备及体外释药特性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):93-97.

氧化苦参碱长循环纳米粒的制备及体外释药特性研究*

曾子容,丁洁琼**

(湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室,湖北咸宁437100)

摘要:目的 制备包载氧化苦参碱的长循环纳米粒,并研究其体外释药行为。方法 采用W/O/W乳化溶剂蒸发法制备包裹氧化苦参碱的长循环纳米粒,并对纳米粒的外观、粒径、电位、载药量与包封率等质量指标进行考察,通过透析袋法研究纳米粒的体外释药行为,并进行动力学模型拟合。结果 包载氧化苦参碱的长循环纳米粒溶液外观泛有淡蓝色乳光,粒径为 (85.67 ± 2.47) nm,电位为 (-20.725 ± 2.5) mv,载药量平均值为21.09%,包封率平均值为74.39%,在24h内药物体外释放率为80.27%,对其体外释药曲线进行方程拟合,氧化苦参碱长循环纳米粒释药行为符合Ritger-Peppas方程,其拟合方程为 $M_t = 32.1056(t^{0.30518})$, $R^2 = 0.93235$ 。结论 制备的氧化苦参碱长循环纳米粒粒径分布均匀,具有较好的稳定性,并能缓慢释放药物。

关键词:氧化苦参碱;PEG-PLLA;纳米粒;体外释放

中图分类号:R944

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-093-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024110202



Preparation of Long-circulating Nanoparticles Encapsulating Oxymatrine and Study of Its *in vitro* Release Characteristics

ZENG Zi-rong, DING Jie-qiong

(Hubei Key Laboratory of Diabetes and Angiopathy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To prepare and characterize the long-circulating nanoparticles encapsulating oxymatrine and study their release curve *in vitro*. **Methods** Long-circulating nanoparticles encapsulating oxymatrine were prepared by the W/O/W emulsification solvent evaporation method, and the quality indexes of nanoparticles, such as appearance, particle size, potential, drug loading and encapsulation rate were investigated. The *in vitro* drug release behaviour was investigated by dialysis bag method, and the kinetic model was fitted. **Results** The long-circulation nanoparticle solution loaded with oxymatrine had a light blue opalescent appearance, a particle size of (85.67 ± 2.47) nm, a potential of (-20.725 ± 2.5) mv, an average drug loading of 21.09%, an average encapsulation efficiency of 74.39%, and an *in vitro* drug release rate of 80.27% with in 24h. On the basis of the variance analysis of the fitting equation, the drug release behaviour of the long-circulating nanoparticle was consistent with the Ritger-Peppas equation. The fitted equation was $M_t = 32.1056(t^{0.30518})$, $R^2 = 0.93235$. **Conclusion** The prepared long-circulating nanoparticles encapsulating oxymatrine are evenly distributed, have good stability, and can slowly release drugs.

KEY WORDS: Oxymatrine; PEG-PLLA; Nanoparticles; Release *in vitro*

* 基金项目:糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室糖尿病专项基金(2023TNB05);湖北省大学生创新创业训练计划项目(S202310927018)

** 通信作者, E-mail:412608901@qq.com

全球成年人糖尿病(DM)患病率不断攀升,若不采取及时有效的干预措施,预计到2030年,DM患者总数将增加到6.43亿,而至2045年,这一数字将增加到7.83亿^[1]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为糖尿病的一种重要并发症,其概念最早于1974年由Riff等^[2]提出。当前,针对DCM尚缺乏特效治疗手段,存在靶点不明确、疗效不显著及有副作用等局限性问题^[3]。在中医领域,DCM的病因病机复杂,涉及阴虚、气虚、痰浊、瘀血、热邪等多种因素的相互作用,这些因素共同推动了疾病的恶化^[4]。近些年,随着对DCM病因病机的深入研究,中医提出了包括益气养阴、健脾补肾、祛痰化瘀、活血通络等多种治疗方法。在临床上,益气药、滋阴药、活血化瘀药及清热药等类别药物被广泛应用,成为治疗DCM的重要手段。

苦参作为一种常用的中草药,以其清热燥湿、化痰散结等功效而闻名,广泛应用于湿疹热痢、皮肤骚扰等疾病的治疗中^[5]。其中,氧化苦参碱作为苦参的关键活性成分,展现出多样的生物活性,并在多种疾病的治疗中取得了良好的效果,包括缺血性脑卒中、癌症、心脑血管疾病及糖尿病等。在临床上,氧化苦参碱常被用于抗炎、抗过敏、抗病毒、抗纤维化等方面,同时能有效抑制心肌肥大和纤维化发生发展^[6]。

氧化苦参碱作为一种高度亲水性的弱碱性药物^[7],因其难以透过生物膜屏障,导致口服后的生物利用度相对较差。在体内,氧化苦参碱能代谢为苦参碱,但其半衰期很短,仅为2~2.5h^[8],普通制剂需频繁给药,不仅血药浓度波动大,还可能引起恶心、呕吐等不良反应。纳米粒是一种介于10~1000nm的粒径新型药物递送系统^[9],可增加药物溶解度、增强稳定性及提高生物利用度,实现缓释给药,降低药物毒副作用。汪家鼎等^[10]制备了PEG/PLGA复合纳米粒,并通过体外细胞实验和活体动物成像实验验证,PEG的修饰能够有效减缓PLGA纳米粒在血液中的清除速度,促进其体内长循环^[11-12]。

本文以PEG-PLLA为载体材料,氧化苦参碱为药物,采用W/O/W乳化溶剂蒸发法,构建氧化苦参碱的给药系统,并对制备的氧化苦参碱长循环纳米粒的形态、粒径、载药量与包封率进行评价,通过透析袋法考察氧化苦参碱长循环纳米粒的体外释药行为。该研究将为氧化苦参碱缓释制剂提供前期理论基础,通过细胞实验和动物实验

考察氧化苦参碱长循环纳米粒的生物相容性及对糖尿病大鼠心肌的影响研究做准备。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂

丙交酯(纯度>98%,济南岱罡生物有限公司);辛酸亚锡(纯度>95%,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);PEG6000(化学纯,阿拉丁生化科技股份有限公司);氧化苦参碱(纯度≥98%,阿拉丁生化科技股份有限公司);乙醚(国药集团化学试剂有限公司);三氯甲烷(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);司盘80(分析纯,天津市大茂化学试剂厂);SDS溶液(纯度1%,实验室自制);PBS溶液(pH 7.4,自制)。

1.1.2 仪器

FA224电子分析天平(上海舜宇恒平仪器);JY92-IIN超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司);Zetasizer/Nano ZS90激光粒度仪(英国马尔文公司);CARY 60 UV-Vis紫外分光光度计(安捷伦科技有限公司);ZD-85恒温振荡器(国药集团化学试剂有限公司);H1850高速台式离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);3KD超滤管(Millipore);透析袋(分子量8000-14000)(国药集团化学试剂有限公司);水相针式过滤器(13×0.45μm,上海楚定分析仪器有限公司);Bruker Avance-400核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克);PerkinElmer FTIR红外光谱仪(上海珀金埃尔默股份有限公司);X射线衍射仪(日本岛津)。

1.2 方法

1.2.1 聚合物PEG-PLLA的合成及表征

取丙交酯(重结晶3次)、辛酸亚锡和PEG 6000(其物质量之比为100:1:1),置于50mL双口烧瓶中,抽真空充氮气各3次,然后在120℃的条件下反应2h。反应结束后,三氯甲烷溶解产物,溶液沉淀于冷乙醚中。收集沉淀物,并在真空条件下干燥24h。

核磁共振氢谱(1H-NMR):采用Bruker Avance-400核磁谱仪对样品PEG-PLLA进行核磁共振测定。将样品用氘代氯仿(CDCl₃)溶解,以四甲基硅烷(TMS)为内标,采用400MHz共振频率进行测定。

傅里叶变换红外光谱(FTIR):用PerkinElmer FTIR分光光度计对样品进行红外光谱分析。采

用溴化钾(KBr)压片法对PEG-PLLA进行压片处理,在 $4000 \sim 500\text{cm}^{-1}$ 波数范围内扫描分析。

X射线衍射(XRD):用X射线衍射仪(XRD-6100)对PEG-PLLA进行扫描分析其结晶性能。相关操作步骤及测定条件为:将样品倒入样品池,压平后,放入样品座中进行检测,管电压为40KV,管电流为30mA;扫描范围: $5^\circ \sim 100^\circ$;扫描速度: $10^\circ/\text{min}$;扫描步长: 0.1° 。

1.2.2 氧化苦参碱纳米粒的制备

采用乳化-溶剂蒸发法制备氧化苦参碱纳米粒(OMT/NPs)。先称取约0.0500g的载体材料(PEG-PLLA)溶于1mL的三氯甲烷(CHCl_3)中,再称取0.0200g的氧化苦参碱溶于0.5mL的蒸馏水中,将两种溶液混合后加入适量司盘80,移液枪吹打混匀,然后加入1% SDS溶液5mL,用超声细胞破碎仪(功率为35%,时间为5min)超声2次。最后,常温下缓慢搅拌24h即可。

1.2.3 氧化苦参碱标准曲线的绘制

采用紫外分光光度法(UV法)测定药物含量。精确称量0.0150g氧化苦参碱,将其配成0.3mg/mL的氧化苦参碱对照品。准确量取0.2、0.3、0.4、0.6、0.7mL母液分别加入10mL容量瓶中,蒸馏水稀释定容,得到0.006、0.009、0.012、0.018、0.021mg/mL样品。蒸馏水作空白对照调零,200~800nm波长扫描。以氧化苦参碱溶液的浓度为横坐标,对应的吸光度值作为纵坐标,绘制标准曲线。基于所得数据,计算并得出回归方程,用于后续的药物含量测定。

1.2.4 包封率、载药量的测定

采用UV法测定纳米粒的包封率与载药量。用移液枪取 $1000\mu\text{L}$ 氧化苦参碱纳米粒溶液,加入超滤管内管(截留分子量8000~14000)中,将超滤管放入离心机,10000rpm离心2次,每次10min,收集超滤管外滤液,用蒸馏水稀释滤液至10mL,测定其吸光度,通过氧化苦参碱浓度的吸光度标准曲线算出浓度,得到未包入纳米粒中的药物量,从而计算纳米粒中药物含量,以上结果重复3次,取平均值。根据以下公式得到氧化苦参碱纳米粒的包封率和载药量。

$$\text{包封率}(\%) = \frac{m_{\text{纳米粒中的药物}}}{m_{\text{总药物}}} \times 100\%$$

$$\text{载药量}(\%) = \frac{m_{\text{纳米粒中的药物}}}{m_{\text{聚合物}} + m_{\text{药物}}} \times 100\%$$

1.2.5 氧化苦参碱纳米粒体外释放实验

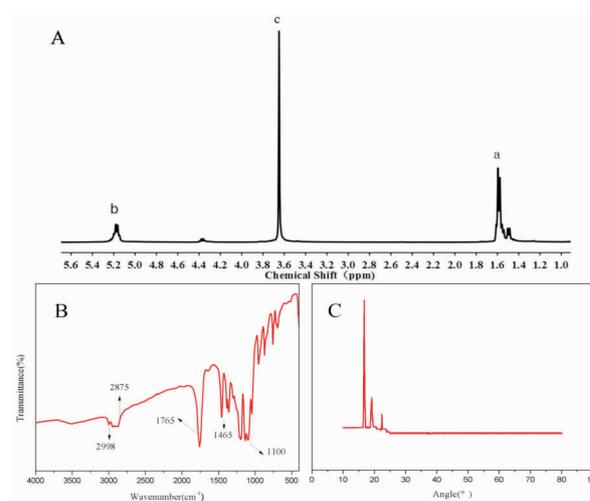
取2mL预先制备好的纳米粒溶液于透析袋

中,两头用夹子夹紧,将透析袋放入装有100mL PBS溶液(pH7.4)的锥形瓶中,使释放介质覆盖透析袋,然后,将锥形瓶放入恒温振荡器中,在 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,振荡速度100r/min条件下恒温振荡,分别于0.5、1、2、4、8、12、24h取样3mL,取液后立即补加3mL的PBS溶液。样品由滤膜($13\text{mm} \times 0.45\mu\text{m}$)滤过,得续滤液,通过氧化苦参碱浓度的吸光度标准曲线,计算氧化苦参碱含量,计算累积释药率 $Q(\%)$ 。

2 结果

2.1 聚合物PEG-PLLA的性质

PEG-PLLA的核磁氢谱如图1(A)所示,-PLLA链段上的 $-\text{CH}_3$ 的化学位移在1.5ppm,而 $-\text{CH}$ 的化学位移在5.2ppm,PEG链段上的亚甲基的化学位移在3.6ppm。红外图谱如图1(B)所示, 2998cm^{-1} , 2875cm^{-1} 出现的峰分别是 $-\text{CH}_3$ 和 CH_2 的伸缩振动峰, 1765cm^{-1} 是羰基的伸缩振动峰。XRD图谱如图1(C)所示,在 $2\theta = 17.9^\circ$, 19.2° 和 22.5° 时出现了特征峰。基于上述数据,可以确认PEG-PLLA聚合物合成成功。

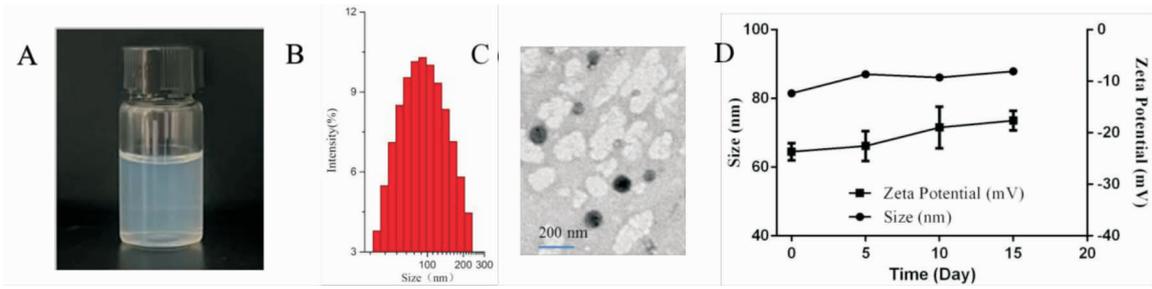


A. $^1\text{H-NMR}$ 谱; B. 红外图谱; C. X射线衍射图谱。

图1 聚合物PEG-PLLA的表征

2.2 氧化苦参碱纳米粒的制备结果

制备得到的纳米粒溶液有较明显的蓝色乳光(图2A);其粒径为 $(85.67 \pm 2.47)\text{nm}$,电位为 $(-20.725 \pm 2.5)\text{mV}$,PDI为0.280(图2B),粒径跨度小,纳米粒外观呈球形结构(图2C),同时记录15d的粒径和电位变化,结果显示二者变化不明显(图2D),且无分层、沉淀等现象,表明纳米粒能在15d内稳定储存。



A. 外观;B. 粒径图;C. 电镜图;D. 粒径和电位随时间变化曲线图

图2 氧化苦参碱纳米粒的理化性质

2.3 氧化苦参碱纳米粒体外分析方法的建立

采用 1.2.3 的检测方法进行分析,测定不同浓度的氧化苦参碱的吸光度,发现波长为 205nm 时氧化苦参碱有吸收峰。对吸光度和氧化苦参碱的浓度(mg/mL)进行线性回归分析,得到回归方程: $y = 32.15x + 0.1021$, $R^2 = 0.9991$,说明氧化苦参碱在 0.006 ~ 0.021mg/mL 范围内线性关系良好。标准曲线如下图 3 所示。

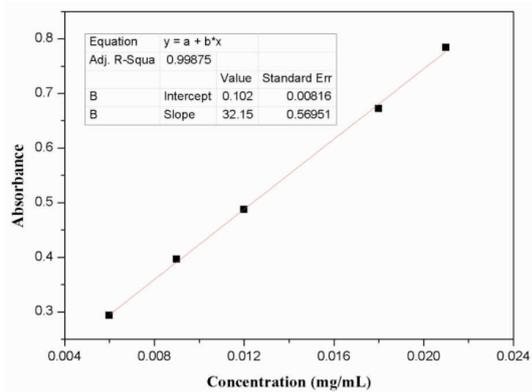


图3 紫外可见光法测定氧化苦参碱的标准曲线图

2.4 氧化苦参碱纳米粒载药量与包封率

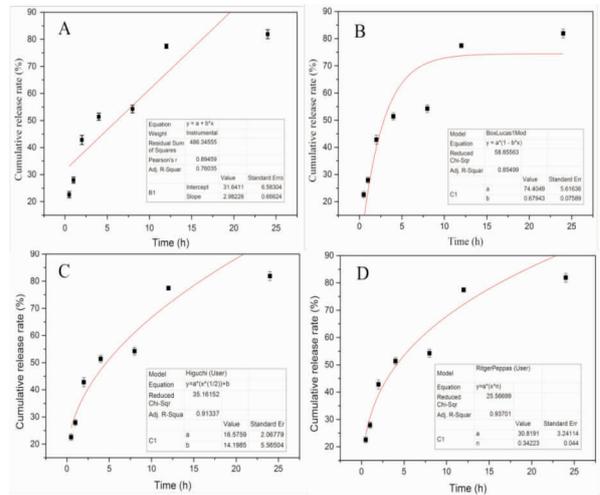
实验过程中,取三批样品 A、B、C,分别放入离心管,通过紫外分光光度法测量数据,计算 A 批样品的包封率为 71.72%,载药量为 20.49%,B 批样品的包封率为 77.78%,载药量为 22.22%,C 批样品的包封率为 73.67%,载药量为 20.56%。将其结果取平均值,计算氧化苦参碱纳米粒的包封率为 74.39%,载药量为 21.09%,结果见表 1。

表1 三批样品 A、B 和 C 的载药量和包封率数据

样品	吸光度/A	溶液中药物量/mg	包进去的药物量/mg	包封率/%	载药量/%
A	0.5177	5.656	14.344	71.72	20.49
B	0.5784	4.444	15.556	77.78	22.22
C	0.6664	5.266	14.734	73.67	20.56
均值	0.5875	0.5122	14.878	74.39	21.09

2.5 药物体外释放曲线

氧化苦参碱纳米粒的体外释放特性呈现出一个初始较快的释放阶段,但在 0.5h 内,药物累积释放量未超过 30%,表明无明显的突释效应。随后,药物释放趋于平稳,直至 24h,氧化苦参碱纳米粒中的药物累积释放量达到 80.27%。为了深入地理解其释放机制,将体外释放曲线与零级方程、一级方程、Higuchi 方程及 Ritger-Peppas 方程进行了拟合,结果如图 4 和表 2 所示。根据表 2 中的拟合结果,Ritger-Peppas 方程的相关系数最高。因此,可以认为该纳米粒的药物释放规律最符合 Ritger-Peppas 方程。



A. 按零级方程拟合;B. 按一级方程拟合;C. 按 Higuchi 方程拟合;D. 按 Ritger-Peppas 方程拟合

图4 纳米粒的体外释放曲线

表2 药物体外释放曲线的方程拟合结果

类别	方程	相关系数
零级方程: $M_t = a + bt$	$M_t = 2.3106t + 34.34204$	$R^2 = 0.73185$
一级方程: $M_t = a(1 - b^t)$	$M_t = 71.6746(1 - 0.65262^t)$	$R^2 = 0.82789$
Higuchi 方程: $M_t = at^{1/2} + b$	$M_t = 14.0658(t^{1/2}) + 18.5627$	$R^2 = 0.89211$
Ritger-Peppas 方程: $M_t = at^b$	$M_t = 32.1056(t^{0.30518})$	$R^2 = 0.93235$

M_t 为 t 时间的释药量, t 为时间, R 为相关系数。

3 讨论

Wang 等人^[13] 研究显示,氧化苦参碱对心肺复苏术后大鼠心肌重塑有显著的抑制作用,能明显减轻心肌组织重构与纤维化程度,对损伤后心肌细胞具有保护作用,进而有助于预防心脏衰竭的发生。此外,氧化苦参碱毒性低,不良反应少,这使得其治疗糖尿病心肌病方面展现出广阔的应用前景。

本文以 PEG-PLLA 为载体材料,氧化苦参碱为目标药物,采用 W/O/W 乳化溶剂蒸发法,构建氧化苦参碱的纳米粒给药体系。最终制得的氧化苦参碱纳米粒外观呈淡蓝色乳光,稳定性好,纳米粒的载药量为 21.09%,包封率为 74.39%。

氧化苦参碱长循环纳米粒的药物含量通过紫外分光光度计进行了测定,结果显示,其线性关系符合要求。采用透析袋法评价了该纳米粒在体外的释放特性,实验发现,在 0.5h 内,氧化苦参碱长循环纳米粒的释放量未超过 30%,表明无突释现象,至 24h,药物的累积释放量达到了 80.27%,这一结果有力地证明了氧化苦参碱长循环纳米粒具备缓慢释放药物的能力。最后,通过对体外释放曲线进行拟合分析,氧化苦参碱长循环纳米粒的药物释放行为遵循 Ritger-Peppas 方程,其释放过程与 Fick 扩散机制相吻合,这一发现有力证明了该纳米粒体系具备良好的缓释性能。

本文目前仅限于探讨氧化苦参碱长循环纳米粒的制备及其体外药物释放特性。未来的研究中,我们将进一步探索该纳米粒对细胞的毒性效应,并考察其在动物体内的药动学特性,旨在明确纳米化技术是否能有效增强氧化苦参碱的生物利用度。

参考文献:

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes

atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119

[2] RIFF E R, RIFF K M. Abnormalities of myocardial depolarization in overt, subclinical and prediabetes: a vectorcardiographic study[J]. *Diabetes*, 1974, 23(7): 572

[3] 吴余, 张红, 陈彦豪, 等. 基于 PI3K/Akt/eNOS 通路探讨黄芪甲苷对糖尿病心肌病大鼠心功能的保护机制[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(10): 2329

[4] 孙榕, 李瑞丰, 赵泉霖. 中医药治疗糖尿病心肌病相关研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(8): 915

[5] LIU X, WANG D, YANG W, et al. Oxymatrine exerts anti-fibrotic effects in a rat model of hepatic fibrosis by suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. *Journal of International Medical Research*, 2020, 48(10): 1

[6] 朱昱娟, 左美玲, 杨中保. 氧化苦参碱抗糖尿病作用的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22(3): 101

[7] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的药动学研究进展[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(9): 1903

[8] 高佩佩, 王珍, 刘静, 等. 氧化苦参碱的药代动力学、毒理学及药理作用[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(7): 898

[9] 朱站站, 王绍仙, 王亚伦, 等. 载阿霉素 PEG-PLGA 纳米粒的制备及优化[J]. *广州化工*, 2022, 50(7): 85

[10] 汪家鼎, 吴青思, 冯佳星, 等. PLGA 与 PLGA-PEG 复合纳米粒的初筛及长循环研究[J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(2): 134

[11] 蒋梦玥, 王彦苏, 杜妍旖, 等. 羟基喜树碱长循环纳米粒的药动学与组织分布研究[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(3): 265

[12] DING J, HE L, YANG L, et al. Novel nanoprobe with combined ultrasonography/chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging for precise diagnosis of tumors[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 1

[13] WANG D, LOU X Q, JIANG X M, et al. Oxymatrine protects against the effects of cardiopulmonary resuscitation via modulation of the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 4747

(收稿日期:2024-11-02)

引文格式:朱琦涛,姜敏生,尹咸森,等. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑药代动力学影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):98-102.

CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑药代动力学影响*

朱琦涛^{1,2},姜敏生^{1,2},尹咸森^{1,2},宋欢^{1,2},丁峰^{1,2},甘方良^{2**}

(1. 湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁 437100;2. 湖北科技学院附属第一医院/咸宁市中心医院 I 期临床研究中心)

摘要:目的 研究中国成人受试者体内不同 CYP2C19 基因型对奥美拉唑镁肠溶片药代动力学影响。方法 招募 32 例中国健康成人受试者空腹单次服用奥美拉唑镁肠溶片参比制剂并进行基因检测,采用单中心、随机、开放、单剂量、两制剂、四周期、两序列完全重复交叉设计,受试者口服受试制剂 20mg 或参比制剂 20 mg,抽取空腹血样至给药后 14h。用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定血样中奥美拉唑镁的浓度,并采用 Phoenix WinNonlin 8.2 统计软件,以非房室模型(NCA 模块)计算奥美拉唑镁主要 PK 参数并评价不同 CYP2C19 基因对于药物代谢的影响。**结果** 服用受试制剂正常代谢组、中间代谢组、慢代谢组的 C_{max} 和 AUC_{0-1} 分别为 $(286.2 \pm 75.7) \mu\text{g/L}$, $(511.9 \pm 198.5) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(542.8 \pm 123.6) \mu\text{g/L}$, $(1075.58 \pm 476.21) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(1209.1 \pm 165.6) \mu\text{g/L}$, $(4539.83 \pm 1064.55) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; 3 组间差异均存在显著性($P < 0.05$)。服用参比制剂空腹条件下,正常代谢组、中间代谢组、慢代谢组的 C_{max} 和 AUC_{0-1} 分别为 $(264.1 \pm 84.7) \mu\text{g/L}$, $(545.11 \pm 229.8) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(538.7 \pm 183.1) \mu\text{g/L}$, $(1110.66 \pm 826.33) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(1234.4 \pm 182.1) \mu\text{g/L}$, $(4308.98 \pm 1500.34) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; 3 组间差异均存在显著性($P < 0.05$)。两制剂主要药动学参数(C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$)的几何均值比 90% 置信区间均落于 80.00% ~ 125.00%。**结论** 不同个体内 CYP2C19 基因存在差异,从而导致 CYP2C19 酶活性的不同,并会影响奥美拉唑镁肠溶片在人体内的血药浓度以及药动学过程。

关键词:奥美拉唑镁;CYP2C19;基因组学;药代动力学;肠溶片

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-098-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024102909



Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Omeprazole

ZHU Qi-tao,JIANG Min-sheng,GAN Fang-liang, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the influence of different CYP2C19 genotypes on the pharmacokinetics of omeprazole magnesium enteric-coated tablets in Chinese adult subjects. **Methods** A total of 32 healthy Chinese adult participants were recruited for this study. Each subject received a single oral dose of the reference formulation of omeprazole magnesium enteric-coated tablets while fasting, followed by genetic testing. The study employed a single-center, randomized, open, single-dose, two-formulation, four-period, two-sequence fully replicated crossover design. Participants were administered either the test formulation (20 mg) or the reference formulation (20mg), and blood samples from those in the fasting state were collected up to 14 hours post-administration. The concentration of omeprazole magnesium in these blood samples was quantified using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Key pharmacokinetic parameters for omeprazole magnesium were calculated utilizing non-compartmental analysis (NCA module) via Phoenix WinNonlin 8.2 software to assess how different CYP2C19 genotypes affect drug metabolism. **Results** After administration of the test formulation, C_{max} and AUC_{0-1} values of the normal metabolizer group, the intermediate metabolizer group, and the slow metabolizer group were $(286.2 \pm 75.7) \mu\text{g/L}$, $(511.9 \pm 198.5) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(542.8 \pm 123.6) \mu\text{g/L}$, $(1075.58 \pm 476.21) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; $(1209.1 \pm 165.6) \mu\text{g/L}$, $(4539.83 \pm 1064.55) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ respectively. There were

* 基金项目:咸宁市科技计划社发类研发重点专项(2021SFYF005)

** 通信作者, E-mail: ganfang9876@163.com

significant differences among the three groups ($P < 0.05$). When taking the reference preparation on a fasting basis, C_{max} and AUC_{0-1} values of the normal metabolizer group, the intermediate metabolizer group, and the slow metabolizer group were (264.1 ± 84.7) $\mu\text{g/L}$, (545.11 ± 229.8) $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; (538.7 ± 183.1) $\mu\text{g/L}$, (1110.66 ± 826.33) $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$; (1234.4 ± 182.1) $\mu\text{g/L}$, (4308.98 ± 1500.34) $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$, respectively, and there were significant differences among the three groups ($P < 0.05$). The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of the main pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$) of the two preparations were all within 80.00% ~ 125.00%. **Conclusion** Variability in CYP2C19 gene polymorphisms among individuals results in differences in CYP2C19 enzyme activity and affecting plasma concentrations and overall pharmacokinetic profiles of omeprazole magnesium enteric-coated tablets in the human body.

KEY WORDS: Omeprazole Magnesium; CYP2C19; Genomics; Pharmacokinetics; Enteric-coated Tablets

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是一种为苯并咪唑类衍生物, 通过与 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的共价结合使其失活, 从而减少胃酸分泌。奥美拉唑 (omeprazole) 又名洛赛克, 是第一代 PPIs 药物, 其为脂溶性弱碱性药物, 易浓集于酸性环境中, 并主要由肝脏代谢。奥美拉唑多用于消化性溃疡 (十二指肠溃疡、胃溃疡)、应激性溃疡、胃泌素瘤 (zollinger-ellison) 综合征等上消化道疾病治疗^[1-3]。有文章^[4]指出奥美拉唑治疗胃溃疡相较于泮托拉唑与兰索拉唑有疗效确定及不良反应小等优点。更重要的是, 由于奥美拉唑能够精准地抑制胃壁细胞中的分泌酶活性, 进而能更高效的阻断胃酸过度产生。这一作用不仅减少了胃内的酸度, 还在胃内创造了一个更加稳定的生理环境。简而言之, 奥美拉唑通过其强大的抑酸、清除 Hp 以及改善胃肠功能等多重作用, 为慢性消化系统疾病患者带来了显著的治疗效果^[5]。CYP2C19 细胞色素 P450 同工酶, 作为 2 家族 C 亚家族中的重要成员 (多肽 19), 在药物代谢中发挥着关键作用。它主要在肝脏中高效表达, 而在小肠中的表达水平则相对较低, 这种表达差异直接影响着药物的生物转化过程。CYP2C19 参与了多种重要药物的临床代谢, 对药效及安全性至关重要。其编码基因坐落于染色体 10 的 q24.1-q24.3 区域, 展现出高度的多态性特征, 已发现超过 49 个变异等位基因, 其中 12 个被明确证实能显著影响体内酶的活性水平^[6]。

本文研究以健康中国志愿者为研究对象, 研究单剂量给药奥美拉唑镁肠溶片受试制剂或参比制剂后的药动学特征, 同时通过基因检测分析奥美拉唑在不同的 CYP2C19 基因型中的药代动力学变化, 为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 药物与仪器

受试制剂 (T): 奥美拉唑镁肠溶片, 20mg/片,

批号: 211104S, 重庆莱美药业股份有限公司生产; 参比制剂 (R): 奥美拉唑镁肠溶片, 洛赛克 MUPS[®], 20mg/片, 批号: 2012142, AstraZeneca AB 生产。Xevo TQD 型质谱仪、UPLC H-Class 超高压相色谱仪、UNIFI 1.9.4.0 数据处理与数据采集软件 (美国 Waters 公司产品); ST16R 与 ST16 型离心机 (美国 Thermo Fisher 公司产品); XPE105 与 MS204TS 型电子天平 (美国 METTLER TOLEDO 公司产品); MSA6.6S-CE 型电子天平 (美国 Sartorius 公司产品)。

1.2 试验方案

1.2.1 试验对象及设计

本研究共入选 32 例受试者, 男 26 例, 女 6 例; 年龄 (31.1 ± 7.0) 周岁, 体质量 (63.3 ± 7.7) kg, 身高 (167.0 ± 6.9) cm, 体质量指数为 (23.0 ± 2.2) kg/m^2 。试验方案经我院医学伦理委员会批准, 伦理批号为咸医伦字-Y[2022]016 号, 参与者均自愿签署知情同意书并通过健康体检检查, 并自愿签署血样基因检测知情同意书。

1.2.2 给药设计与血样本采集

本研究按照空腹、开放、随机、两制剂、四周期、单中心、单剂量、双序列完全重复交叉设计给药。

共四周期进行给药, 每周期间清洗期 7d。所有周期内操作均与第一周期相同。空腹试验受试者于给药前一晚 22:00 前禁食至次日早晨, 禁食时间至少 10h。空腹试验组在给药当天早晨以常温水 240mL 送服受试制剂 (T, 20mg) 与参比制剂 (R, 20mg), 药物需完整吞服, 服药后要受试者进行手口检查以及盛药容器检查。

空腹组试验在给药前 (0h) 与给药后的 0.50、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、5.50、6.00、6.50、7.00、8.00、10.00、12.00、14.00h 共计 19 个时间点采集静脉血。全程在黄光灯下进行, 血样置于内含 K2-EDTA 抗凝管内, 进行低温离心 (1200g , 4°C , 10min), 转移上层血浆 1mL 至 EP 管, 用于测定血药浓度。吸取含白

膜层的血沉渣至2mL冻存管,用于DNA提取和基因分型检测。采用液相色谱仪UPLC H-Class, UPLC-MS/MS分析方法检测试验用药血药浓度。

1.3 血样浓度测定方法

1.3.1 色谱及质谱条件

以Waters ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ 1.7 μ m (2.1 \times 50mm)为色谱柱;以Waters ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ 1.7 μ m为预柱;在流动相A(2mmol/L碳酸氢铵水溶液)与流动相B(乙腈)中进行等度洗脱(A相=65%,B相=35%),运行时间为1.5min,柱温:40 $^{\circ}$ C,流速:0.300mL/min,进样量:5 μ L。

离子源为电喷雾离子源,电离模式为正离子,离子源温度为150 $^{\circ}$ C;毛细管电压为2.5KV,信号采集模式为MRM;用于分析的奥美拉唑镁与内标奥美拉唑镁-D3的碰撞能都为10eV,驻留时间都为0.163s,用于定量分析的离子反应分别为m/z346.21 \rightarrow m/z198.03, m/z349.21 \rightarrow m/z198.03。

1.3.2 血浆样品处理

①空白血浆样品:于96孔板中加入空白血浆50 μ L以及350 μ L乙腈,将板密封后在振荡器上振荡2min,在室温状态下以4000rpm进行离心15min,取100 μ L上清液转移至干净96孔板内,加入500 μ L稀释剂,混匀后将样品转移至进样器中

等待进样;②零浓度血浆样品:于96孔板中加入空白血浆50 μ L,并加入50 μ L内标工作液(OPZ-d3-YYMMDDIS1)和300 μ L乙腈,后续操作与①空白血浆样品一致;③标准血浆样品:于96孔板中加入标准血浆50 μ L,加入50 μ L内标工作液(OPZ-d3-YYMMDDIS1)和300 μ L乙腈,后续操作与①空白血浆样品一致。

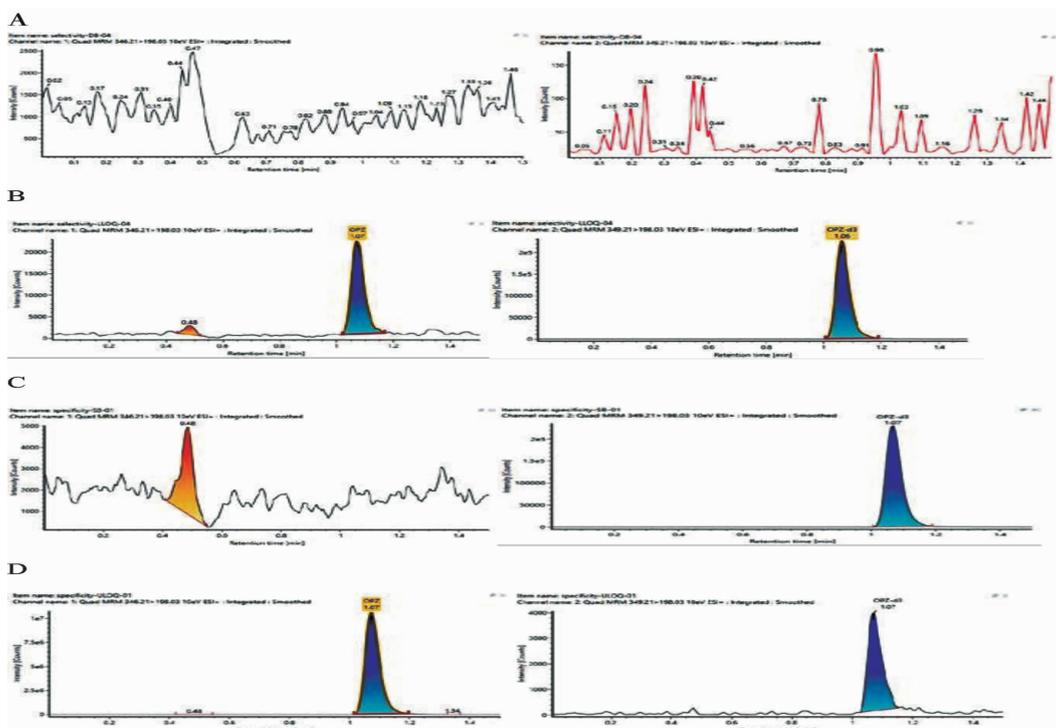
1.4 方法学考察与评价

1.4.1 血浆标准样品曲线与定量下限

将系列标准血浆样品浓度(X)为横坐标,分析物与内标的响应比值(Y)为纵坐标,通过线性回归,既可得到线性回归方程 $Y = 0.0697 * X - 0.00721$, $r = 0.999294$ 及相关系数,结果表明,奥美拉唑镁在2.000~1000.000ng/mL线性关系良好, LLOQ为2.000ng/mL。

1.4.2 选择性

按照“1.3.2”项操作对来自不同个体的空白血浆进样分析,定量上限样品中内标保留时间的平均响应低于零浓度样品中内标响应平均值的5%。零浓度样品中分析物保留时间的平均响应低于定量下限样品中分析物响应平均值的20%。结果表明空白血浆中内源性物质不干扰奥美拉唑的测定,本方法具有较好的选择性,色谱图见图1。



A. 空白基质的图谱;B. 定量下限的图谱;C. 零浓度的图谱;D. 定量上限的图谱。

(左图均为通道1内的分析物奥美拉唑相关图谱;右图均为通道2内的内标奥美拉唑-D3相关图谱)

图1 奥美拉唑的相关色谱图

1.4.3 批内与批间精密度、准确度及其回收率

配置 2.000、5.000、50.000、320.000、750.000ng/mL 的质控样品。按“1.3.2”项的标准血浆样品所述方法操作对相关样品处理,每种质量浓度样本重复 6 次后考察样品的精密度和准确度。各个浓度水平批内和批间精密度与准确度总体准确度偏差均在 $\pm 15\%$ 的范围内。数据结果表明血浆样品中的精密度和准确度良好。计算低、中、高的浓度待测剩余血清样本的平均提取回收率,结果见表 1。

表 1 奥美拉唑在入血浆样品内的批内、批间精密度和准确度

浓度/ (ng/mL)	批内(n=6)		批间(n=6)		平均提取 回收率/%
	测定值/(ng/mL)	CV/%	测定值/(ng/mL)	CV/%	
2.000	2.234 \pm 0.209	4.63	2.069 \pm 0.0207	10.00	-
5.000	5.007 \pm 0.215	2.98	4.882 \pm 0.190	3.90	101.14
50.000	49.589 \pm 0.734	3.60	48.341 \pm 1.445	2.99	-
320.000	309.650 \pm 5.690	0.94	307.256 \pm 7.373	2.40	109.18
750.000	727.990 \pm 10.722	1.93	725.750 \pm 11.458	1.58	102.14

1.4.4 生物样品稳定性

配制低、高浓度奥美拉唑质控样品,每一浓度平行处理 6 份样品,在室温放置 27h,生物基质中分析物在 -20°C 、 -70°C 条件下分别冻存 41d 和 69d,在 -70°C 反复冻融 5 次,全血样品在避光且冰水浴条件下放置 2h 的稳定性,以及处理过样品在自动进样器的温度(10°C)下储存 28h 分析结果可重现。表明奥美拉唑稳定性良好,见表 2。

表 2 奥美拉唑生物样品的稳定性

储存条件	低浓度质控样品(5.000ng/mL)		高浓度质控样品(750.000ng/mL)	
	$\bar{x} \pm s/\%$	CV/%	$\bar{x} \pm s/\%$	CV/%
室温,27h	5.148 \pm 0.211	4.09	736.893 \pm 14.979	2.03
-20°C ,41d	4.604 \pm 0.134	2.91	718.224 \pm 13.570	1.89
-70°C ,69d	4.580 \pm 0.110	2.40	715.292 \pm 3.585	0.50
-70°C 冻融 5 次	4.855 \pm 0.100	2.06	735.667 \pm 14.515	1.97
10°C ,28h	4.554 \pm 0.161	3.54	663.242 \pm 7.916	1.19
避光冰水浴,2h	0.298 \pm 0.008	2.75	45.848 \pm 0.828	1.81

1.4.5 DNA 提取和基因分型

人血沉渣中 DNA 提取:使用自动核酸提取仪及配套试剂盒对冻存管中血沉渣进行 DNA 提取,测量所提取 DNA 的紫外吸收,满足 DNA 浓度 $\geq 20\text{ng}/\mu\text{L}$ 、OD260/280 介于 1.6~1.9,同时满足在进行 1% 的琼脂糖凝胶电泳时,条带单一、清晰不

弥散且 $\geq 10\text{k}$,则认为样本合格。

位点筛选和测序:根据文献查询待研究基因的突变位点,进一步在数据库(1000Genomes Browser)中进行筛选,查询到在中国汉族人群中的突变频率 $> 1\%$ 的位点予以纳入。质检合格样本进行 DNA 提取后,对 3 个位点进行基于 qPCR 平台的 TaqMan MGB 探针法基因分型。

2 结果

2.1 受试者基因分型

在 32 个样本(K004 DNA 提取产物电泳无条带,不进入下游检测)中发现 13 例正常代谢型其基因型为 *1/*1,4 例慢代谢型其基因型为 *2/*2、*2/*3,1 例快代谢型其基因型为 *1/*17,13 例中间代谢型(IMs)其基因型为 *1/*2、*1/*3。

2.2 CYP2C19 基因对奥美拉唑药代动力学影响

由于 K004DNA 提取产物电泳无条带,不进入下游检测,无法检测出 K004 号受试者基因型;31 例已检测样本中仅 1 例基因型为快代谢型,无统计学意义,故不纳入本次研究中。因此,本次空腹试验共研究 30 例受试者体内药代动力学变化。

空腹口服 20mg 奥美拉唑镁肠溶片受试制剂,正常代谢组、中间代谢组、慢代谢组 C_{max} 与 AUC_{0-1} 组间差异均存在显著性($P < 0.05$)。见表 3。

空腹口服 20mg 奥美拉唑镁肠溶片参比制剂,正常代谢组、中间代谢组、慢代谢组 C_{max} 与 AUC_{0-1} 组间差异均存在显著性($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 CYP2C19 基因代谢型对奥美拉唑受试制剂的药代动力学影响

分组	C_{max} /($\mu\text{g}/\text{L}$)	AUC_{0-1} /($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	$t_{1/2}$ /h	T_{max} /h	V_d/F /L	CL/F /(L/h)
正常代谢组(n=13)	286.20 \pm 75.70	511.90 \pm 198.50	0.76 \pm 0.14	3.00 \pm 0.85	48.74 \pm 20.01	47.99 \pm 28.95
中间代谢组(n=13)	542.80 \pm 123.60 *	1075.58 \pm 476.21 *	0.97 \pm 0.23	2.64 \pm 0.91	27.69 \pm 49.29	21.21 \pm 7.21
慢代谢组(n=4)	1209.10 \pm 165.60 ** #	4539.83 \pm 1064.55 ** #	2.42 \pm 0.37	2.75 \pm 1.19	15.08 \pm 1.60	4.23 \pm 0.96

与正常代谢组比较,* $P < 0.05$;与中间代谢组比较,# $P < 0.05$ 。

表 4 CYP2C19 基因代谢型对奥美拉唑参比制剂的药代动力学影响

分组	C_{max} /($\mu\text{g}/\text{L}$)	AUC_{0-1} /($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	$t_{1/2}$ /h	T_{max} /h	V_d/F /L	CL/F /(L/h)
正常代谢组(n=13)	264.10 \pm 84.70	545.11 \pm 229.80	0.78 \pm 0.16	2.66 \pm 1.05	48.09 \pm 19.80	47.02 \pm 30.56
中间代谢组(n=13)	538.70 \pm 183.10 *	1110.66 \pm 626.33 *	0.98 \pm 0.35	2.42 \pm 1.02	29.05 \pm 7.60	29.05 \pm 7.59
慢代谢组(n=4)	1234.40 \pm 182.10 ** #	4908.98 \pm 1500.34 ** #	2.31 \pm 0.62	2.00 \pm 0.41	15.52 \pm 2.16	15.52 \pm 2.16

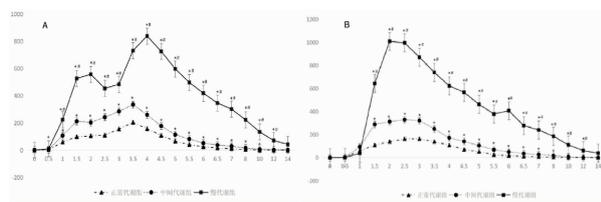
与正常代谢组比较,* $P < 0.05$;与中间代谢组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 CYP2C19 基因型对于奥美拉唑血药浓度影响

空腹口服 20mg 奥美拉唑镁肠溶片受试制剂,从第 0.5h 起,慢代谢组受试者平均血药浓度要高于其他两组($P < 0.05$)。从第 1.5h 开始,慢代谢组平均血药浓度与中间代谢组存在明显差异($P < 0.05$)。以非参数 Kruskal-Wallis 检验表明从第 1h 起,奥美拉唑镁血药浓度存在组间差异($P < 0.05$)。

空腹口服 20mg 奥美拉唑镁肠溶片参比制剂,从第 1.5h 起,慢代谢组受试者平均血药浓度要高于两组($P < 0.05$)。从第 2h 开始,慢代谢组平均血药浓度与中间代谢组存在明显差异($P < 0.05$)。以非参数 Kruskal-Wallis 检验表明从第 1.5h 起,奥美拉唑镁血药浓度存在组间差异($P < 0.05$)。

由上述可知,奥美拉唑血药浓度受不同基因型影响,受试制剂与参比制剂分别第 1h 起与第 1.5h 起,各组间平均血药浓度存在显著差异,变化大小为慢代谢组 > 中间代谢组 > 正常代谢组。变化曲线如图 2 所示。



A. 口服受试制剂; B. 口服参比制剂。

与正常代谢组比较, * $P < 0.05$, 与中间代谢组比较, # $P < 0.05$ 。

图 2 口服奥美拉唑后血药浓度与 3 组不同 CYP2C19 基因之间关系

3 讨论

基因的多态性导致药物代谢酶、转运体、受体等功能和表达存在差异,这与人体吸收、消化、代谢和排泄有着十分紧密的联系^[7]。药物基因检测、治疗药物监测和个体化给药模型是近年来个体化用药的重要手段,个体化给药设计需要综合考虑患者的病理生理特点、遗传、环境等诸多因素,通过建立多因素综合评估模型,可以更加准确地预测患者的药物代谢和反应情况,从而指定更加精准的给药方案^[8-9]。

奥美拉唑等质子泵抑制剂在体内的代谢主要由肝脏内 CYP2C19 介导完成,不同个体间 CYP2C19 携带等位基因情况不同^[7,10],致使体内药物浓度存在差异。有研究表明,将受试者分为正常代谢组与慢代谢组,两组在口服奥美拉唑后,

慢代谢组血药浓度较正常代谢组更高,故慢代谢组能以更小剂量达到临床疗效,而正常代谢组需更大剂量才能达到临床疗效^[11]。本研究中正常代谢组 13 例 C_{max} 分别为 $(286.2 \pm 75.7) \mu\text{g/L}$ 、 $(264.1 \pm 84.7) \mu\text{g/L}$;慢代谢组共 4 例 C_{max} 分别为 $(1209.1 \pm 165.6) \mu\text{g/L}$ 、 $(1234.4 \pm 182.1) \mu\text{g/L}$,药代动力学参数变化与该研究结论相吻合。药代动力学研究表明,正常代谢组、中间代谢组、慢代谢组在奥美拉唑受试制剂与参比制剂中, AUC_{0-t} 与 C_{max} 均存在差异显著性($P < 0.05$),慢代谢组 > 中间代谢组 > 正常代谢组;慢代谢组 $t_{1/2}$ 明显高于中间代谢组与正常代谢组($P < 0.05$);而正常代谢组 T_{max} 、 V_d/F 、 CL/F 则明显高于中间代谢组与慢代谢组,此结果表明:对于携带慢代谢等位基因的个体而言,奥美拉唑在其体内的代谢能力显著减弱。这一现象的根源在于,慢代谢个体的体内 CYP2C19 酶活性显著降低,进而导致了对药物底物(如奥美拉唑)的代谢能力大幅下降^[12]。

本文研究发现,慢代谢组与中间代谢组奥美拉唑 AUC 数值高于正常代谢组,这反应了慢代谢组与中间代谢组对于药物的吸收和利用要高于正常代谢组。且在不同地域、民族、年龄等原因致使 CYP2C19 基因型具有明显差异^[13-15],故在治疗时需综合考虑个体基因与所处环境,针对不同人群选择适合用药方案^[16-17]。

综上所述,本文主要研究两制剂奥美拉唑药物代谢动力学在中国健康成人受试者体内受 CYP2C19 基因型多态性的影响,推测 CYP2C19 基因可能是奥美拉唑在人体内药动学过程关键因素,也是进行个体化治疗提高奥美拉唑临床疗效、减少毒副作用的重要途径。因此,通过基因型检测指导个体化治疗,有望提高奥美拉唑的疗效和安全性。

参考文献:

- [1] 中国药学会医院药学专业委员会,中华医学会临床药学会分会,《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(21):2195
- [2] 黄以治. 胃黏膜保护剂联合质子泵抑制剂治疗消化性溃疡伴出血的临床效果[J]. 中国医药指南,2022,20(35):29
- [3] 卜爱,杜姝. 艾司奥美拉唑镁肠溶片治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡临床研究[J]. 陕西医学杂志,2019,48(10):1381

(下转第 106 页)

引文格式:姜敏生,朱琦涛,华玉,等.盐酸替扎尼定口服液在中国健康人体内的生物等效性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):103-106.

盐酸替扎尼定口服液在中国健康人体内的生物等效性研究

姜敏生^{1,2},朱琦涛^{1,2},华玉^{1,2},尹成森^{1,2},宋欢^{1,2},丁峰^{1,2},郭东生^{2*},甘方良²

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.咸宁市中心医院临床药理机构办公室)

摘要:目的 研究盐酸替扎尼定口服液在中国健康人体内的药动学特征,进一步评价其生物等效性。方法 按照两序列四周期完全重复交叉设计,66例健康志愿者分为空腹36例和餐后30例,每周期分别使用受试制剂(T,100mL:40mg)或参比制剂(R,4mg)的一种,采用UPLC-MS/MS方法检测血浆中替扎尼定的药物浓度,最后使用药动学软件计算其药动学相关参数和评价其生物等效性。结果 空腹试验受试制剂和参比制剂的替扎尼定 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为(4.129±2.538)和(3.980±2.227)ng/mL、(11.4±8.3)和(11.1±8.0)h·ng/mL、(11.6±8.4)和(11.3±8.2)h·ng/mL;餐后试验受试制剂和参比制剂的替扎尼定 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为(3.655±2.065)和(3.073±2.144)ng/mL、(11.2±6.4)和(10.5±5.9)ng/mL、(11.4±6.5)和(10.7±6.0)ng/mL。药动学参数最小二乘几何均值比的90%置信区间均落在80%~125%。结论 盐酸替扎尼定受试制剂和参比制剂在空腹和餐后试验具有生物等效性。

关键词:盐酸替扎尼定口服液;UPLC-MS/MS;生物等效性;药动学

中图分类号:R969.1

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0103-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024070110



Bioequivalence Study of Tizanidine Hydrochloride Oral Liquid in Healthy Chinese Volunteers

JIANG Min-sheng, ZHU Qi-tao, GUO Dong-sheng, et al

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

ABSTRACT: Objective To study the pharmacokinetic characteristics of tizanidine hydrochloride oral solution in healthy Chinese volunteers and further evaluate its bioequivalence. **Methods** According to a two sequence four cycle completely repeated crossover design, 66 healthy volunteers (fasting 36 and postprandial 30) were treated with either the test formulation (T, 100mL: 40mg) or the reference formulation (R, 4mg) per cycle. The drug concentration in plasma was detected using UPLC-MS/MS method. Finally, pharmacokinetic software was used to calculate its pharmacokinetic parameters and evaluate its bioequivalence. **Results** The C_{max} , AUC_{0-1} , and $AUC_{0-\infty}$ of the test and reference formulations of tizanidine in the fasting test were (4.129 ± 2.538) and (3.980 ± 2.227) ng/mL, (11.4 ± 8.3) and (11.1 ± 8.0) h · ng/mL, (11.6 ± 8.4) and (11.3 ± 8.2) h · ng/mL, respectively. The C_{max} , AUC_{0-1} , and $AUC_{0-\infty}$ of tizanidine in the postprandial trial and reference formulation were (3.655 ± 2.065) and (3.073 ± 2.144) ng/mL, (11.2 ± 6.4) and (10.5 ± 5.9) ng/mL, (11.4 ± 6.5) and (10.7 ± 6.0) ng/mL, respectively. The 90% confidence interval of the least squares geometric mean ratio of pharmacokinetic parameters fell within the judgment range of 80% - 125%. **Conclusion** The test and reference formulations of tizanidine hydrochloride have bioequivalence in fasting and postprandial trials.

KEY WORDS: Tizanidine hydrochloride oral solution; UPLC-MS/MS; Bioequivalence; Pharmacokinetics

盐酸替扎尼定为中枢性 α_2 肾上腺受体激动剂,可通过增强运动神经元的突触前抑制作用而降低强制性痉挛状态^[1-3],临床上多用于重症康复、脑卒中、多发性硬化症等神经损伤所致痉挛且存在吞咽困难者^[4-5]。目前,国内盐酸替扎尼定及

同类药物均仅有固体制剂上市,而此药在临床使用中要根据患者需要做出剂量调整,但已上市的口服固体制剂(片剂、胶囊剂、缓释胶囊剂、颗粒剂)在剂量滴定过程中存在计量分割不准确的局限性。盐酸替扎尼定口服液为多剂量包装真溶液

* 通信作者, E-mail: guodongsheng@yahoo.com

制剂,其在剂量滴定过程中不存在这些问题,能很好地填补国内该药物的剂型空白,满足临床上吞咽困难和鼻饲给药患者的用药需求。

根据国家《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》^[6],我们对盐酸替扎尼定口服溶液和盐酸替扎尼定片的原研药进行人体药动学比较研究,以对比本品与原研药物的药代动力学特征,从而上市应用于临床,缓解患者的经济负担与疾病困扰。

1 材料与方法

1.1 药品与仪器

受试制剂(T):四川科瑞德制药股份有限公司生产的盐酸替扎尼定口服溶液;规格:40mg/100mL;批号:230601;含量:96.6%。参比制剂(R):Covis Pharma生产的盐酸替扎尼定片(Zanaflex);规格:4mg;批号:CGNFW;含量:96.3%。

UPLC I-Class液相色谱仪、Xevo TQ-S质谱仪和UNIFI 1.8.0.0数据处理软件均由美国Waters公司生产。

1.2 受试者选择

本次试验研究方案经过咸宁市伦理委员会批准,所有进入筛选的受试者在充分了解给药风险后均自愿签署知情同意书。研究者严格按研究方案和GCP要求进行试验,充分保证受试者的合法权益与安全。伦理批件号:咸医伦字-Y[2023]011号。

入选标准:①年龄 ≥ 18 周岁,男女均可;②男性受试者的体重 ≥ 50.0 kg,女性受试者的体重 ≥ 45.0 kg,体重指数(BMI)19~26kg/m²(含边界值);③受试者自愿签署书面知情同意书。排除标准:①问诊既往或现在正患有严重疾病史、药物食物过敏史,3个月内每日吸烟多于5支、6个月内经常饮酒者、3个月内参加了别的临床试验者、3个月内献血者;②生命体征异常有临床意义者,或体格检查、心电图、实验室检查等研究医生判断异常有临床意义者;③酒精测试不合格或滥用药物筛查阳性(甲基安非他明、吗啡、氯胺酮、四氢大麻酚酸、二亚甲基双氧安非他明)者;④可能因其他原因不能完成本试验或研究者认为不应纳入者。

1.3 试验方案

本次试验采用的单中心、随机、开放、单剂量、两制剂、四周期、两序列完全重复交叉设计,每名

受试者分别服用受试制剂与参比制剂的一种,每周仅给药1次,清洗期为3d,受试期间不离开I期病房。分为空腹给药和餐后给药两部分。空腹给药前禁食至少10h,于给药当天早上单次空腹给药,分别于给药前(0h)及给药后5min、10min、15min、20min、30min、40min、50min、1h、1.25h、1.5h、1.75h、2h、2h20min、2h40min、3h、4h、6h、8h、10h、12h采集静脉血约3mL。餐后试验于给药当天早上开始进食高脂高热量餐(见表1,总热量约800~1000kcal,其中约50%的热量来源于脂肪,四周期试验餐配方保持一致),药物需要进餐后且以开始进餐时间30min内服用。分别于给药前(0h)及给药后5min、10min、15min、20min、30min、40min、50min、1h、1.25h、1.5h、1.75h、2h、2h20min、2h40min、3h、4h、6h、8h、10h、12h采集静脉血3mL。

表1 高脂高热量食物组成

成分	含量	脂肪 /kcal	蛋白质 /kcal	碳水化合物 /kcal	热量合计 /kcal
蒙牛全脂牛奶	250mL	90.00	32.00	48.00	170.00
正大原香盐酥鸡	(140±1)g	168.84	61.04	122.08	351.96
桃李全麦主食面包	(50±1)g	16.20	18.60	108.20	143.00
多美鲜植物黄油	(20±1)g	147.60	0.00	0.00	147.60
煮鸡蛋	(100±3)g	79.20	53.20	11.20	143.60
热量合计(kcal)	-	501.84	164.84	289.48	956.16

注:碳水化合物产生热能=4kcal/g;蛋白质产生热能=4kcal/g;脂肪产生热能=9kcal/g。

1.4 生物样本处理及分析

生物样本采集处理须在冰水浴、分装过程可于室温白光下进行,分离血浆,离心设置为:1200g,4℃,10min;检测管液0.75mL;采集后60min完成离心,120min内放进超低温冰箱。采用UPLC-MS/MS法测定血浆中替扎尼定的浓度。

1.5 统计学方法

根据受试者的个体血药浓度-实际采血结束时点数据,使用Phoenix WinNonlin 8.2统计软件的非房室模型法(NCA模块)对替扎尼定的药动学参数进行计算。

2 结果

2.1 受试者资料

空腹试验共入组36例,最终有35例受试者完成了4周期试验。30例为男性,6例为女性;35例为汉族,1例为其他民族;年龄为(31.0±7.0)

岁;体重为(66.4 ± 7.8) kg;身高为(168.3 ± 7.0) cm,体重指数为(23.4 ± 1.5) kg/m²。

餐后试验共入组 30 例,均完成了 4 周期实验。其中 28 例为男性,2 例为女性;29 例为汉族,1 例为其他民族;年龄为(29.0 ± 5.0) 岁;体重为(67.0 ± 7.5) kg;身高为(170.9 ± 6.2) cm;体重指数为(22.9 ± 2.0) kg/m²。

2.2 药动学参数结果

中国健康志愿者口服替扎尼定受试制剂与参比制剂在空腹状态下的平均血药浓度-时间曲线如图 1,餐后平均血药浓度-时间曲线如图 2,主要药动学参数结果汇总如表 2。

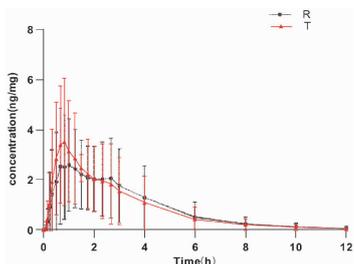


图 1 空腹状态下受试者的平均血药浓度-时间曲线图

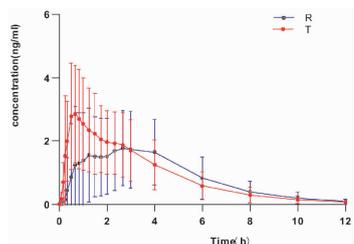


图 2 餐后受试者的平均血药浓度-时间曲线图

表 2 健康志愿者空腹和餐后状态下口服替扎尼定的主要药动学参数汇总表

药动学参数	空腹试验		餐后试验	
	受试制剂(n=35)	参比制剂(n=36)	受试制剂(n=30)	参比制剂(n=30)
$C_{max}/(ng/mL)$	4.129 ± 2.538	3.980 ± 2.227	3.655 ± 2.065	3.073 ± 2.144
T_{max}/h	0.84(0.34,2.67)	1.00(0.34,4.01)	0.67(0.25,3.00)	2.67(0.67,6.03)
$AUC_{0-t}/(h \cdot ng/mL)$	11.4 ± 8.3	11.1 ± 8.0	11.2 ± 6.4	10.5 ± 5.9
$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	11.6 ± 8.4	11.3 ± 8.2	11.4 ± 6.5	10.7 ± 6.0
$\lambda_z/(1/h)$	0.40 ± 0.07	0.41 ± 0.07	0.40 ± 0.06	0.41 ± 0.08
$t_{1/2}/h$	1.79 ± 0.32	1.72 ± 0.29	1.79 ± 0.27	1.75 ± 0.37
CL/F/(mL/h)	574576.0 ± 453372.4	605203.2 ± 487359.5	493864.4 ± 363385.3	521927.2 ± 434963.2
$V_d/F/mL$	1431629.5 ± 1072172.7	144146.1 ± 1101437.9	1234806.1 ± 794087.6	1267277.6 ± 882089.5

2.3 生物等效性分析

本试验中,针对替扎尼定,在空腹条件下,受试制剂和参比制剂 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 药动学参数最小二乘几何均值比 90% 置信区间分别为 93.66% ~ 114.61%、97.11% ~ 108.43%、97.40% ~ 108.69%。在餐后条件下,受试制剂和参比制剂 C_{max} , AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 药动学参数最小二乘几何均值比的 90% 置信区间分别为 107.84% ~ 138.41%、100.31% ~ 111.81%、99.83% ~ 111.04%。空腹和餐后试验其最小二乘几何均值比的 90% 置信区间均落在 80.00% ~ 125.00% 判定范围内,两制剂具有生物等效性。结果见表 3。

表 3 健康志愿者空腹和餐后状态下口服替扎尼定主要药动学参数的生物利用度分析

状态	药动学参数	最小二乘几何均值及比值			90% CI	个体内变异	采用方法
		受试制剂(T)	参比制剂(R)	T/R 比值/%			
空腹	$C_{max}/(ng/mL)$	3.504	3.382	103.61	93.66 ~ 114.61	31.33	RSABE
	$AUC_{0-t}/(h \cdot ng/mL)$	8.900	8.700	102.61	97.11 ~ 108.43	19.69	ABE
	$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	9.000	8.800	102.89	97.40 ~ 109.86	19.75	ABE
餐后	$C_{max}/(ng/mL)$	3.082	2.523	122.18	107.84 ~ 138.41	33.59	RSABE
	$AUC_{0-t}/(h \cdot ng/mL)$	9.600	9.000	105.90	100.31 ~ 111.81	33.59	ABE
	$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng/mL)$	9.700	9.200	105.29	99.83 ~ 111.04	19.54	ABE

2.4 安全性分析

空腹受试制剂组不良事件发生率为 37.1% (13/35),参比制剂组不良事件发生率为 38.9% (14/36)。餐后受试制剂组不良事件发生率为 40.0% (12/30),参比制剂组不良事件发生率为 40.0% (12/30)。不良事件严重程度均为 1 级,无严重不良事件,无导致脱落的不良事件。不良事

件主要有低血压、高甘油三酯血症、尿管型检出、尿蛋白检出、尿白细胞阳性等。

3 讨论

3.1 受试者例数的确定

依据 NMPA 颁布的《生物等效性研究的统计学指导原则》及《高变异药物生物等效性研究技术

指导原则》^[7],以及既往文献报道^[8-10],经参比制剂调整后个体内变异系数 $CV_w = 30.00\%$,计算得空腹和餐后正式试验满足统计学检验效能需求的受试者例数为 28 和 24 例。另考虑约 20% 的脱落率,空腹和餐后正式试验所需的最终受试者例数确定为 36 和 30 例。

3.2 采血点设计

根据原研药说明书的药动学描述,其血浆药物浓度出现在给药后 1 ~ 1.5h,半衰期约为 2.5h,整体采样持续时间为 3 ~ 5 个半衰期,12h 已超过 3 个半衰期。因此,空腹和餐后状态下采集血样至 12h。

3.3 不良事件分析

餐后试验有 11 位受试者出现 16 次低血压的症状,空腹试验 6 位受试者出现 11 次低血压症状。说明替扎尼定给药后应密切监测血压,当合用抗高血压药物时更要警惕,不应该与其他的 α_2 受体激动剂合用,这与 Farrell 等^[11]报道一致,所以在本次给药后所有受试者均平躺于床上。

空腹和餐后试验受试制剂及参比制剂中不良事件发生情况相当,未观察到受试制剂与参比制剂在安全性上的明显差异,受试制剂不良事件均未超出参比制剂说明书的安全性范围,表明空腹状态下,受试制剂与参比制剂整体安全性良好。

参考文献:

- [1] OTERO-ROMERO S, SASTRE-GARRIGA J, COMI G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(11): 1386
- [2] WAGSTAFF A J, BRYSON H M. Tizanidine[J]. *Drugs*, 1997, 53(3): 435
- [3] ZHU L L, WANG Y H, ZHOU Q. Tizanidine: advances in pharmacology & therapeutics and drug formulations[J]. *J Pain Res*, 2024, 17: 1257
- [4] 黄淑伟, 田红杰, 郭志勇, 等. 颈痛颗粒联合替扎尼定治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(8): 1948
- [5] NAIR A, RANGAIAH M, BORKAR N. Efficacy and safety of oral tizanidine premedication as pre-emptive analgesia in adult patients undergoing elective surgeries- A systematic review[J]. *Saudi J Anaesth*, 2023, 17(2): 214
- [6] 刘冬, 哈莉莉, 李芳, 等. 我国化学仿制药一致性评价进展与展望[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16): 2381
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2018-10-29) [2024-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181029173101911.html>
- [8] 梅和坤, 王瑾, 柴栋, 等. 仿制药生物等效性试验样本量估算探讨[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(24): 2898
- [9] 代骏豪, 郑强. 生物等效性研究中的受试者例数确定和事后统计功效[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(24): 2892
- [10] 杨漫, 杜爱华, 张娅喃, 等. 对药物制剂平均生物等效性试验样本量的探讨[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(23): 2692
- [11] FARRELL M C, BIAGGIONI I, SHIBAO C A. Neurogenic orthostatic hypotension induced by tizanidine[J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30(2): 173

(收稿日期:2024-07-01)

(上接第 102 页)

- [4] SIENKIEWICZ-OLESKIEWICZ B, WIELA-HOJENSKA A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(11): 619
- [5] 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(22): 2461
- [6] 王静. 黄连温胆汤联合艾司奥美拉唑肠溶胶囊治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效及安全性分析[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(2): 141
- [7] 莫延红, 牛璇, 张兆辉. CYP2C19 基因多态性对临床常见药物代谢的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(4): 499
- [8] 中国药理学学会药物基因组学专业委员会, 中国遗传会遗传咨询会. 个体化用药遗传咨询指南[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 31(5): 321
- [9] 石鲁月, 罗一夫, 张治然, 等. 基于基因多态性致药物代谢差异的临床个体化用药剂量调整[J]. *精准医学杂志*, 2020, 35(6): 548
- [10] 刘晓东, 柳晓泉. 药物代谢动力学教程[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2015: 292
- [11] 王芬, 张蓉, 姚亚维, 等. CYP2C19 基因多态性对质子

泵抑制剂治疗 NVUGIB 疗效的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(5): 595

- [12] 温伟杰. CYP2C19 多态性对奥美拉唑和阿莫西林、克拉霉素三联疗法治疗幽门螺杆菌疗效的影响[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(19): 35
- [13] 马文兵, 张李婷, 任晓东, 等. 陕西地区 CYP2C19 基因多态性在不同性别、年龄、民族冠心病患者中的分布特征以及与国内其他地区的对比分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(5): 568
- [14] 陈红芳, 潘小玲, 程兴, 等. 金华地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布特征[J]. *心电与循环*, 2022, 41(1): 33
- [15] 肖旋浩, 曾涛, 雷秀霞, 等. 广州地区老年汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布及不同人群间的比较研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(2): 307
- [16] 闵旻, 叶燕丽, 杨春艳, 等. 生活方式对心血管病高危人群血压控制的影响-基于 5 年面板数据[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2024, 38(2): 165
- [17] 黄晓晖, 刘雪姣, 周国华. 氯吡格雷个体化用药研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(4): 443

(收稿日期:2024-10-29)

引文格式:李其会,赵银利,赵辛元.小檗碱对脂多糖诱导的胸主动脉环损伤的保护作用[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):107-110.

小檗碱对脂多糖诱导的胸主动脉环损伤的保护作用*

李其会¹,赵银利²,赵辛元^{2**}

(1.咸宁市咸安区横沟桥镇中心卫生院,湖北咸宁437000;2.湖北科技学院医学部)

摘要:目的 研究小檗碱(BBr)对脂多糖(LPS)诱导的胸主动脉环损伤的影响,并初步探讨其作用机制。方法 快速分离昆明小鼠胸主动脉并固定于多通道血管张力测试系统中,以乙酰胆碱(Ach)或硝普钠(SNP)检测内皮或非内皮依赖的血管功能,使用不同浓度BBr(0.1~10 μ mol/L)刺激离体胸主动脉环30min,然后用1 μ g/mL LPS处理2h。记录LPS诱导的血管张力变化情况,使用试剂盒检测胸主动脉匀浆中的一氧化氮(NO)和丙二醛(MDA)水平变化情况。用左旋硝基精氨酸甲酯(L-NAME)1mmol/L或Tempol 1mmol/L预孵育小鼠胸主动脉环30min,重复上述药物处理步骤,记录血管张力的变化。**结果** LPS能显著降低NO含量,增加MDA含量,LPS使Ach诱导的内皮依赖性舒张作用受损。BBr处理后,呈剂量依赖性缓解上述情况。L-NAME可以阻断BBr的此种作用,Tempol对BBr的作用无影响。然而,SNP诱导的非内皮依赖性舒张作用在所有组中都没有改变。**结论** BBr通过调节NO信号,对LPS诱导的主动脉内皮功能障碍的氧化应激损伤具有保护作用。

关键词:小檗碱;氧化应激;一氧化氮;血管损伤

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0107-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024082010



The Protective Effect of Berberine on Lipopolysaccharide-induced Thoracic Aortic Ring Injury

LI Qi-hui, ZHAO Yin-li, ZHAO Xin-yuan

(Henggouqiao Town Central Health Center, Xian'an District, Xianning Hubei 437000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect and mechanism of berberine (BBr) on lipopolysaccharide (LPS)-induced impairment of thoracic aortic rings. **Methods** The Kunming mice thoracic aortic rings were quickly isolated and suspended in a Multi Myograph System. The isolated rings were pretreated with different concentration of BBR (0.1~10 μ mol/L) for 30 min, and then treated with 1 μ g/mL LPS for 2 hours. The changes of isometric tension were recorded induced by LPS. The Nitric Oxide (NO) and malondialdehyde (MDA) levels of thoracic aorta ring homogenate were measured by the kits. Aortic rings isolated from mice were preincubated with L-nitroarginine methyl methyl (L-NAME) 1 mmol/L or Tempol 1 mmol/L for 30 minutes. The above drug treatment steps were repeated, as well as the record of isometric tension. **Results** LPS dramatically decreased the content of NO and increased the level of MDA. LPS dramatically impaired acetyl choline (Ach)-induced endothelium-dependent relaxation (all $P < 0.05$). After the treatment of BBr, the above situation was alleviated in a dose-dependent manner. L-NAME blocked the function of BBr. Tempol had no effect on the function of BBr. However, sodium nitroprusside (SNP)-induced endothelium-independent relaxation was not altered in all groups. **Conclusion** BBr plays a protective role in LPS-induced oxidative stress injury of endothelial dysfunction in aortic arteries isolated from Kunming mice ex vivo by regulating NO signaling.

KEY WORDS: Berberine; Oxidative stress; NO; Vascular injury

* 基金项目:湖北省中医药科研项目(ZY2023F149);湖北科技学院药学重点学科专项科研项目(2019-20YZ01);湖北科技学院2019年度五官学院专项科研基金项目(2020XZ41)

** 通信作者, E-mail: zxy780103@163.com

维持血管稳态最重要因素是一氧化氮(NO),它由L-精氨酸在一氧化氮合酶(eNOS)的催化作用中产生。血管内皮功能障碍的特征是eNOS活性降低,从而使NO的生成减少,产生更多的活性氧(ROS)。研究^[1]显示,脂多糖(LPS)导致ROS产生增多。ROS不仅会降低NO的生物利用度,还会导致eNOS解偶联,从而形成更多的ROS^[2]。小檗碱(BBr)具有心血管保护作用,其通过调节高血压患者的肠道微生物群来降低氧化三甲胺,部分改善血管功能障碍^[3]。BBr对LPS诱导的人脐静脉内皮细胞和人肺微血管内皮细胞损伤具有保护作用,其可能的机制是减少细胞的凋亡^[4]。本研究拟在离体水平初步探讨BBr对LPS诱导的主动脉环损伤的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 仪器与试剂

多通道血管张力测试系统 DMT620M(丹麦 Myo Technology 公司)。

苯甲肾上腺素(Phe,批号 031M1736V)、乙酰胆碱(acetyl choline,Ach,批号 BCBG2401V)、左旋硝基精氨酸甲酯(L-nitroarginine methyl methyl,L-NAME,批号 BCBF4375V)、硝普钠(sodium nitroprusside,SNP,批号 228710)、NaCl(批号 S-3014);KCl(批号 P-9541);NaHCO₃(批号 S-5671);KH₂PO₄(批号 P-9791);MgCl₂·6H₂O(批号 M-2393);CaCl₂·2H₂O(批号 C-7902);D-glucose(批号 200-075-1)和Tempol(批号 WXBC3452V)等均购于Sigma公司;LPS(索莱宝,批号 34231201011);BBr(阿拉丁,批号 B139120);NO和MDA试剂盒(南京建成生物公司)。

1.1.2 实验动物

6只昆明小鼠,雄性,体重25~30g,购自湖北省疾控中心,编号:SCXK2015-0018。

1.1.3 实验溶液的配制

Kreb's溶液:NaCl 118mmol/L、KCl 4.7mmol/L、NaHCO₃ 25mmol/L、KH₂PO₄ 1.2mmol/L、MgCl₂·6H₂O 1mmol/L、CaCl₂·2H₂O 2.5mmol/L、D-glucose 11mmol/L,往溶液中通入O₂/CO₂(95:5)的混合气体使其氧饱和。高钾溶液(60mmol/L)的Kreb's溶液配制方法是用等摩尔量的KCl替换掉原溶液中的NaCl。

1.2 实验方法

1.2.1 血管环制备

将小鼠麻醉后迅速分离胸主动脉置于冰冷的

氧饱和Kreb's溶液中,小心去除主动脉周围结缔组织,将其剪成3~4mm的血管环并用钨丝固定于多通道血管张力测试系统中。设定初始张力为5mN,平衡60~90min,期间每隔15min换一次Kreb's液。平衡之后,用60mmol/L KCl收缩血管,用Kreb's液洗至基线,平衡15min,保持初始张力不变。加入1μmol/L Phe收缩血管,待收缩平衡后加入10μmol/L Ach,若Ach对血管舒张率大于70%,则认为血管内皮细胞完整。用Kreb's液洗脱血管张力至基线,平衡。加入1μg/mL LPS孵育血管环2h,用Kreb's液洗至基线,加入1μmol/L Phe收缩血管,待收缩平衡后加入累计浓度的Ach,检测内皮依赖的血管功能。用Kreb's液洗至基线,加入1μmol/L Phe收缩血管,待收缩平衡后加入累计浓度的SNP,检测非内皮依赖的血管功能。

1.2.2 BBr对LPS诱导的血管张力的影响

血管环制备步骤同上,使用不同浓度(0、0.1、1和10μmol/L)BBr刺激离体主动脉环30min,然后用1μg/mL LPS处理2h。

1.2.3 NO和MDA含量的测定

不同浓度(0、0.1、1和10μmol/L)BBr刺激离体主动脉环30min,然后用1μg/mL LPS处理2h。按试剂盒说明书测定血管环匀浆中NO和MDA含量。

1.2.4 L-NAME或Tempol对BBr作用的影响

用一氧化氮合酶抑制L-NAME(1mmol/L)或超氧化物歧化模拟物Tempol(1mmol/L)预孵育小鼠主动脉环30min,重复上述1.2.2药物处理步骤,记录血管张力的变化。

1.3 统计学方法

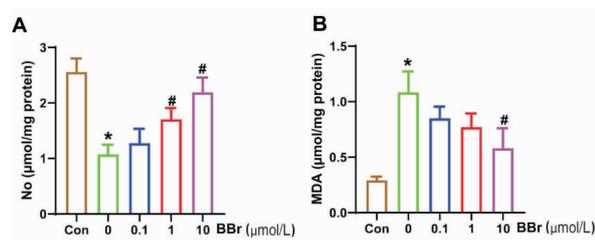
各组数据用($\bar{x} \pm s$)表示,舒张程度以血管张力降低的百分率来表示。量效曲线应用GraphPad Prism(Version 5.01)进行绘制和分析。数据组之间的显著性差异应用t双侧检验进行分析, $P < 0.05$ 时表示有显著性差异。

2 结果

2.1 BBr对LPS诱导的小鼠主动脉血管环中NO和MDA含量的影响

eNOS衍生的NO是内皮依赖性松弛因子的主要成分,NO缺乏是内皮功能障碍的早期标志。因此,我们在离体实验中通过检测NO和MDA水平来检测BBr是否在离体胸主动脉环中重新耦

eNOS。如图1所示,LPS能显著降低NO含量,显著增加MDA含量。BBr处理后,呈剂量依赖性缓解上述情况。



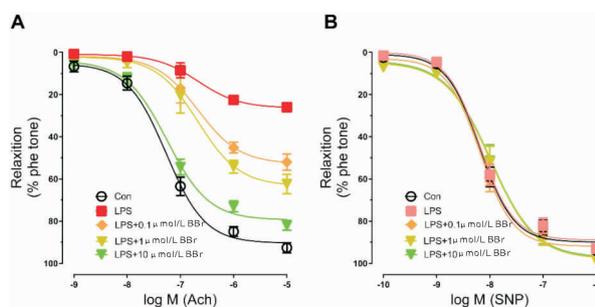
A. 主动脉组织NO水平;B. 主动脉组织MDA水平。

与对照组比较,* $P < 0.05$;与0 $\mu\text{mol/L}$ BBr组比较,# $P < 0.05$, $n = 6$ 。

图1 BBr对LPS诱导的小鼠主动脉血管环中NO和MDA含量的影响

2.2 BBr对LPS诱导的血管张力的影响

通过LPS处理体外培养胸主动脉环来检测BBR是否保护血管内皮功能。如图2所示,LPS使Ach诱导的内皮依赖性舒张作用受损。BBr处理后,呈剂量依赖性缓解上述情况。然而,SNP诱导的非内皮依赖性舒张作用在所有组中都没有改变。综上所述,这些数据表明BBR对血管内皮具有保护作用。

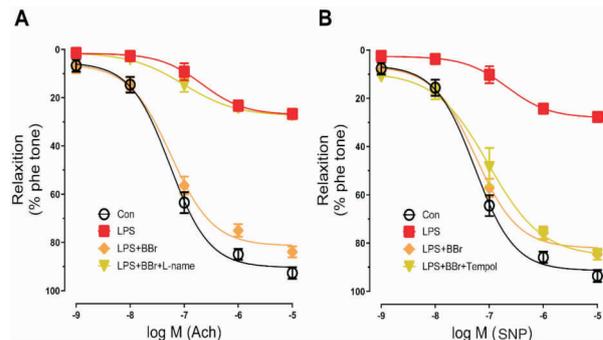


A. 内皮依赖的血管功能;B. 非内皮依赖的血管功能

图2 BBr对LPS诱导的血管张力的影响

2.3 L-NAME或Tempol对BBr作用的影响

使用L-NAME抑制eNOS来确定eNOS偶联在BBR对血管内皮具有保护作用,如图3A所示,L-NAME(1mmol/L)预孵育小鼠主动脉环后,阻断了BBR内皮依赖的血管舒张作用。Tempol是一种具有膜渗透性和不依赖金属的低分子量化合物,在细胞内和细胞外以及膜水平上起作用,可以清除细胞内和细胞外的超氧化物。如图3B所示,Tempol(1mmol/L)预孵育小鼠主动脉环,其对BBR内皮依赖的血管舒张作用无影响。



A. 内皮依赖的血管功能;B. 非内皮依赖的血管功能

图3 L-NAME或Tempol对BBr作用的影响

3 讨论

血管内皮细胞在维持血管结构和功能的过程中起着至关重要的作用。在生理状态下,内皮细胞同时释放NO、前列环素、内皮素等舒张和收缩因子,这些因子对血管张力和凝血起到局部调节作用。研究显示,LPS导致ROS增多^[1]。ROS不仅会降低NO的生物利用度,还会导致eNOS解偶联,从而形成更多的ROS^[2]。过量ROS会导致氧化应激损伤,氧化应激损伤导致心血管事件、糖尿病、中风、动脉粥样硬化等血管功能障碍,氧化应激可促进大血管并发症的发生。内皮功能障碍的机制主要是由于氧化应激导致内皮源性NO的生物利用度降低。NO是内皮依赖性舒张因子,是动脉粥样硬化内皮功能的早期标志^[2]。

BBR是一种异喹啉生物碱,存在于多种植物中,具有抗炎作用,用于治疗炎症性疾病和糖尿病^[5-6]。BBR通过下调腹腔巨噬细胞中p65Lys310乙酰化来抵抗急性LPS刺激小鼠的炎症反应。在肥胖小鼠中,BBR通过降低白色脂肪组织中p65Lys310的乙酰化来缓解代谢紊乱和炎症^[7]。一项治疗随机对照试验的系统回顾和荟萃分析研究^[8]提示,BBR可能是一种很有希望的心血管疾病的药物替代品,没有严重的不良反应。BBR通过调节转录因子、酶、生长因子、细胞存活/增殖蛋白、转移/侵袭分子、血小板活化、炎症细胞因子、蛋白激酶、凋亡蛋白、受体等相关基因/蛋白的表达来发挥其药理作用^[9-13]。通过靶向这些分子,BBR可以预防多种心血管和代谢疾病的发展。内皮功能障碍及其相关并发症通常由局部NO生物利用度降低和过度氧化应激引起;NADH/NADPH和黄嘌呤氧化酶活性升高是内皮细胞氧化应激的重要因素。eNOS衍生的NO是内皮依赖性松弛因子的主要成分,NO缺乏是内皮功能障碍的早期

标志。BBr 通过调节 ROS/NO 平衡改善内皮功能障碍,其可改善由低密度脂蛋白、棕榈酸和血管紧张素 II 等引起的内皮损伤^[6]。本研究与之前研究结果类似,BBr 处理后,呈剂量依赖性缓解 LPS 对 NO 和 MDA 的影响。eNOS 解偶联与许多血管疾病有关,使用 eNOS 抑制剂 L-NAME 阻断了 BBr 的内皮依赖的血管舒张作用,而超氧化物歧化酶模拟物 Tempol 对 BBr 的内皮依赖的血管舒张作用无影响。

总之,本研究显示,BBr 通过调节 NO 信号,对 LPS 诱导的主动脉内皮功能障碍的氧化应激损伤具有保护作用。本研究为 BBr 治疗心血管疾病提供了一定的实验基础。

参考文献:

- [1] ZHANG Z, ZHANG Y, CAI Y, et al. NAT10 regulates the LPS-induced inflammatory response via the NOX2-ROS-NF- κ B pathway in macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870(7):119521
- [2] YAO L, LIANG X, LIU Y, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone ameliorates mitochondrial dysfunction via PI3K/Akt/eNOS signaling pathway in diabetic tubulopathy[J]. *Redox Biol*, 2023, 68:102946
- [3] WANG Z, SHAO Y, WU F, et al. Berberine ameliorates vascular dysfunction by downregulating TMAO-endoplasmic reticulum stress pathway via gut microbiota in hypertension[J]. *Microbiol Res*, 2024, 287:127824
- [4] GUO J, CHEN W, BAO B, et al. Protective effect of berberine against LPS-induced endothelial cell injury via the JNK signaling pathway and autophagic mechanisms[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):1324
- [5] IZADPARAST F, RIAHI-ZAJANI B, YARMOHAMMADI F, et al. Protective effect of berberine against LPS-induced injury in the intestine; a review[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(22):2365
- [6] FENG X, SUREDA A, JAFARI S, et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7):1923
- [7] ZHANG S, XU P, ZHU Z, et al. Acetylation of p65(Lys310) by p300 in macrophages mediates anti-inflammatory property of berberine[J]. *Redox Biol*, 2023, 62:102704
- [8] YANG L, ZHU W, ZHANG X, et al. Efficacy and safety of berberine for several cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112:154716
- [9] ARAJ-KHODAEI M, AYATI M H, AZIZI Z A, et al. Berberine-induced glucagon-like peptide-1 and its mechanism for controlling type 2 diabetes mellitus: a comprehensive pathway review[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(6):678
- [10] LI D, YANG C, ZHU J Z, et al. Berberine remodels adipose tissue to attenuate metabolic disorders by activating sirtuin 3[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5):1285
- [11] 李博洋, 闵清, 王刚, 等. 小檗碱治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(5):448
- [12] 马徐民, 罗斌华, 胡美纯, 等. 小分子化合物小檗碱靶向 CDK2 抑制 C6 神经胶质瘤细胞生长的分子机制研究[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2020, 34(5):390
- [13] 万彬彬, 张月, 何昂, 等. 小檗碱抑制 JAK2/STAT3 信号通路改善糖尿病大鼠前额叶皮层神经元损伤[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2023, 37(4):292

(收稿日期:2024-08-20)

引文格式:胡伟,黄瑶,黄阳,等.弥散峰度成像与T2定量成像对大鼠早期失神经骨骼肌的检测[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):111-115.

弥散峰度成像与T2定量成像对大鼠早期失神经骨骼肌的检测*

胡伟,黄瑶,黄阳,殷伟**

(咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院放射科,湖北咸宁437100)

摘要:目的 本研究旨在评估弥散峰度成像(DKI)和T2定量在肌肉去神经早期检测中的作用,并通过多模态影像参数的结合,提高早期诊断的准确性。方法 本研究对神经损伤组和对照组的大鼠腓肠肌进行MRI扫描,评估4个影像学参数--均值峰度(MK)、均值弥散率(MD)、分数各向异性(FA)和T2弛豫时间,并构建线性图模型。为了进一步提升模型的诊断性能,采用了AdaMCCA算法,对神经损伤组的影像参数进行加权分析,并与MCCA算法进行了相关性验证。结果 本研究发现,基于MK的线性图模型在术后四周的诊断表现中显示出最佳的曲线下面积(AUC)为0.806。此外,整合四个影像学参数后,AdaMCCA算法的加权模型也取得了较好的效果,AUC为0.667(95%CI:0.388~0.945),并且在特征选择方面表现出较强的可靠性,最终模型的平均一致性相关系数(CCC)为0.7。结论 研究表明,基于DKI和T2定量的多模态影像学参数能够有效检测肌肉去神经,尤其是在术后早期。MK作为关键影像特征,展示了较高的诊断价值。通过结合AdaMCCA算法,本研究不仅提供了一个新的肌肉去神经早期检测方法,还为相关疾病的影像学研究提供了新的思路,具有重要的临床应用前景和科学价值。

关键词:失神经骨骼肌;弥散峰度成像;多模态成像

中图分类号:R445

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0111-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024081308



Diffusion Kurtosis Imaging and T2 Quantitative Imaging in Detecting Early Denervated Skeletal Muscle in Rats

HU Wei, HUANG Yao, YIN Wei, et al

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

ABSTRACT: Objective To investigate the role of diffusion kurtosis imaging (DKI) and T2 quantification in the early detection of muscle denervation and to improve the accuracy of early diagnosis by combining multimodal imaging parameters. **Methods** MRI scans were performed on the gastrocnemius muscles of rats within 4 weeks post-surgery in the nerve injury group and the control group, and four imaging parameters--mean kurtosis (MK), mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA), and T2 relaxation time were evaluated, and linear graph models were constructed. In order to further improve the diagnostic performance of the model, the AdaMCCA algorithm was used to perform weighted analysis on the imaging parameters of the nerve injury group, and the correlation was verified with the MCCA algorithm. **Results** The MK-based linear graph model showed the highest diagnostic performance four weeks after surgery with an area under the curve (AUC) of 0.806. In addition, after integrating the four imaging parameters, the weighted model of the AdaMCCA algorithm also achieved good results, with an AUC of 0.667 (95% CI: 0.388 ~ 0.945), and showed strong reliability in feature selection, with an average consistency correlation coefficient (CCC) of 0.7 for the final model. **Conclusion** Multimodal imaging parameters based on DKI and T2 quantification can effectively detect muscle denervation, especially in the early postoperative period. MK, as a key imaging feature, showed high diagnostic value. By combining the AdaMCCA algorithm, this study not only provides a new early detection method for muscle denervation, but also provides new ideas for imaging research on related diseases, which has important clinical application prospects and scientific value.

KEY WORDS: Muscle denervation; Diffusion kurtosis imaging; Multimodal imaging

* 基金项目:咸宁市级科技计划项目(2023ZRKX089);咸宁中心医院研究项目(2021XYB030);湖北省自然科学基金项目(2022CFB551)

** 通信作者, E-mail: 598768554@qq.com

肌肉失神经支配可由多种原因引起,包括创伤、肿瘤、神经病变、感染、自身免疫过程和血管炎^[1-3]。传统上,失神经骨骼肌(denervated skeletal muscle, DSM)的诊断是基于临床检查和肌电图(electromyography, EMG)。EMG是诊断神经损伤的有用工具。然而,EMG在检测失神经支配的骨骼肌时,其诊断结果对操作者依赖性较大并且难以发现深部肌肉改变,而且有一定的滞后性,一般在2~3周以后才出现肌电图的异常^[4-5]。超声检查虽然具有经济、方便并且无创,但超声对软组织对比度欠佳,常不能早期发现DSM。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可用于客观和非侵入性地识别失神经肌肉^[6-7]。MRI的各种技术已被开发用于评估神经损伤后骨骼肌的变化。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是唯一能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创性方法,它基于微环境呈均质状态且水分子扩散分布服从高斯分布的假设,通过表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来定量表征水分子扩散运动能力,进而从分子水平层面反映组织内微观结构变化特征。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是在DWI基础上利用水分子在组织扩散,量化肌纤维的方向各向异性和肌肉结构参数。弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)可通过评估组织中水扩散的程度和方向性来提供各向异性肌肉组织的结构表征^[8-9]。DTI参数如各向异性分数(FA)、相对各向异性(RA)和表观扩散系数(ADC)已用于评价骨骼肌损伤、去神经支配、缺血、营养不良和炎症^[10-11]。DKI是扩散张量成像的扩展,并且探测非高斯水扩散。从理论上讲,DKI可以提供有关组织成分的异质性和不规则性的信息,可以反应更真实、更复杂的组织扩散信息。既往对胶质瘤、乳腺癌、直肠癌和肾癌的研究表明,与传统DWI参数相比,使用DKI参数对肿瘤进行表征和分级的性能更好。本研究旨在前瞻性评价DKI和T2定量成像在检测早期失神经骨骼肌中的潜在作用。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

戊巴比妥钠、异氟烷试剂购自上海碧云天生物技术有限公司;多聚甲醛购自北京中科院生物技术研究所;7.0 T动物MRI机器Agilent VnmrJ 3

Imaging 购自 Agilent Technologies 公司;Rm 2016 切片仪购自 LEICA Microsystems 公司。

1.2 实验动物

本实验使用的12只雌性Sprague-Dawley大鼠(体重180~220g)购自汕头大学动物实验中心。

1.3 方法

1.3.1 操作步骤

本实验使用12只雌性Sprague-Dawley大鼠(体重180~220g),随机分为两组:观察组(A组,6只)和对照组(B组,6只)。在A组大鼠中,通过显微外科手术在无菌环境下横断左侧胫神经,并用5-0尼龙缝线紧密结扎近端残端以防止修复;B组则进行假手术,仅切开和探查神经。所有伤口采用分层闭合技术,肌肉和皮肤用3-0丝线缝合。手术期间,所有大鼠通过腹腔注射3%戊巴比妥钠(50mg/kg)进行麻醉。术后0、3、6、12、21d和28d进行磁共振成像(MRI)扫描,使用DWI和T2定量成像序列在配备有63mm内径1H容积线圈的7.0T(Agilent VnmrJ 3 Imaging, USA)动物MR机器上进行MR图像采集和评价。

1.3.2 磁共振采集与评估

在配备有63mm内径1H容积线圈的7.0T(Agilent VnmrJ 3 Imaging, USA)动物MR机器上进行MR图像采集和评价MRI研究。用4%异氟烷与1L/min氧气混合麻醉动物,将其固定在特殊支架上的俯卧位,并用2%异氟烷维持。使用常规T2WI成像进行3平面(横断面、矢状面和冠状面)定位确保小腿处于准确位置,获取腓肠肌的MR图像。常规T2WI成像参数如下:重复时间(TR)=2000ms、回波时间(TE)=10ms、层数=5、层厚=3mm、层间距=0.2mm、分辨率=128×128,扫描时间3min。T2加权成像用于定位DKI和T2mapping视野。DKI扫描参数如下:采用单次激发平面回波成像(SS-EPI)序列,TR=2000.0ms,TE=36ms,层厚=3mm,层间距=0.2mm,分辨率=256×256,激励次数4次,b值为0、800、1000、1600、2400s/mm²,30个扩散敏感梯度方向;扫描时间约为13min。T2定量成像扫描参数如下:TR=2000ms、回波时间(TE=10.8、21.5、31.2、45.2、65.2、65.6、95.1、137.9、199.9ms)分辨率=128×128;FOV 25mm;层厚=3mm,扫描时间约为5min。匀场对MR图像质量非常重要。因此,仅选择在重复匀场尝试中实现线带宽小于40Hz的图像。获得所有图像后,立即

通过接受过量戊巴比妥钠处死动物进行组织学检查。取腓肠肌,用4%多聚甲醛固定48h。固定后,将腓肠肌包埋在石蜡中,并在切片机(Rm 2016,LEICA,德国)上切下连续的5 μ m切片。然后用苏木精和伊红(HE)对切片进行染色。

1.3.3 图像分析

用MATLAB(the mathworks, natick, MA, USA)和ImageJ软件(neuropsychology lab, 哥伦比亚, SC, USA)处理平均峰度(mean kurtosis, MK)、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和平均扩散率(mean diffusivity, MD)图。此外,由于DKI数据集通常包括DTI数据集作为总测量值的一部分,因此,FA和MD值是通过使用公式中的部分DKI模型计算的(仅使用b值=1000s/mm²)。

1.3.4 自适应多视角典型相关分析

稀疏多视图典型相关分析(SMCCA)算法是由Witten等^[12]提出,并已成功应用于多模态数据的集成分析。假设有n个受试者,SMCCA对配对数据进行相关性分析,并将所有目标作为一个整体进行优化。SMCCA的定义如下。

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}_1, \mathbf{w}_2, \dots, \mathbf{w}_K} & \sum_{i < j} -\mathbf{w}_i^T \mathbf{X}_i^T \mathbf{X}_j \mathbf{w}_j + \sum_k \|\mathbf{w}_k\|_1 \\ \text{s.t.} & \|\mathbf{X}_k \mathbf{w}_k\|_2^2 = 1, \forall k = 1, \dots, K. \end{aligned}$$

本文涉及不同模态数据的特征矩阵,分别表示为 \mathbf{X}_i 和 \mathbf{w}_i (每行表示一个行为样本,每列表示一个特征)。 $\|\mathbf{w}_k\|_1$ 表示 \mathbf{w}_k 的L1标准。该标准适用于在高维数据中进行特征选择。由于本文中涉及的特征数量相对较少,因此,未利用该约束。没有这种约束的算法称为MCCA。此外,由于不同特征在尺度上的显著差异,简单的数据归一化策略可能无法解决梯度优势问题。因此,为了减轻该问题对结果的影响,本文引入了自适应参数选择策略^[13-14],其表达式如下。

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}_1, \mathbf{w}_2, \dots, \mathbf{w}_K} & \sum_{i < j} \kappa_{ij} \|\mathbf{x}_i \mathbf{w}_i - \mathbf{x}_j \mathbf{w}_j\|_2^2 \\ \text{s.t.} & \|\mathbf{X}_k \mathbf{w}_k\|_2^2 = 1, \kappa_{ij} = \frac{1}{\|\mathbf{x}_i \mathbf{w}_i - \mathbf{x}_j \mathbf{w}_j\|_2}, \forall k = 1, \dots, K. \end{aligned}$$

1.3.5 列线图模型的构造

本研究引入柱线图模型,综合分析各模态特征变量对肌肉去神经支配效果的预测作用。该模型根据logistic回归模型提供的回归系数,为每个变量计算评分。通过计算变量的总分来计算结局发生的概率。基于校准曲线对柱线图模型的性能进行了评估。该分析使用R语言中的“rms”包实现。此外,引入受试者工作特征(ROC)曲线和ROC曲线下面积(AUC)来评估柱形线图模式的预测准确性。

1.3.6 决策曲线分析

决策曲线分析(DCA)是另一种评估诊断性能的方法。该方法可以描述模型的预测值和净效益随阈值的变化情况。

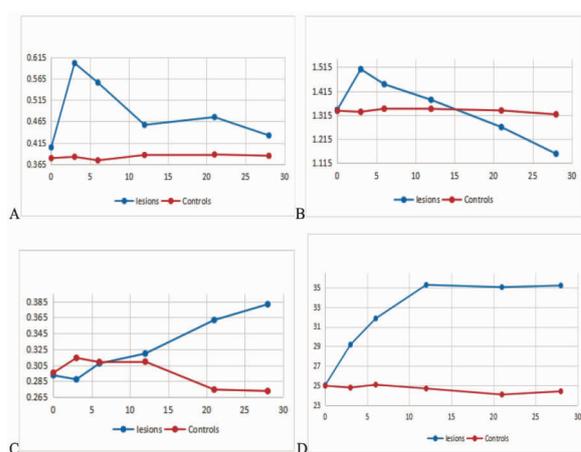
1.4 统计学方法

采用配对样本Wilcoxon符号等级检验比较对照组和实验组各参数(MK、MD、FA和T2值)平均值的差异,然后进行了Dunn程序。使用SPSS软件(版本23.0)进行统计分析。当 $P < 0.05$ 时,认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 各参数随时间变化的描述

将所有大鼠腓肠肌进行MR扫描,统计两组间MK、MD、FA和T2值。结果显示,在对照组中,MK值稳定在0.38,MD值维持在1.33,FA值为0.30,T2值平均为24.66ms,各参数在观察期间均未出现显著变化。而在神经损伤组中,MK值在术后前3天显著升高,随后逐渐下降,于第4周达到最低值0.43;MD值则在术后一周内轻微升高至峰值1.50,随后持续下降,最低降至1.15。FA值在术后一周略降至0.28,尽管无统计学显著性差异,但随后开始回升,至第4周达到0.381,显著高于术前及对照组。T2值表现出明显的动态变化,早期信号强度显著升高,术后1周从中等强度上升至高强度,2周时达峰值,并在术后4周的随访中持续保持高水平,见图1。



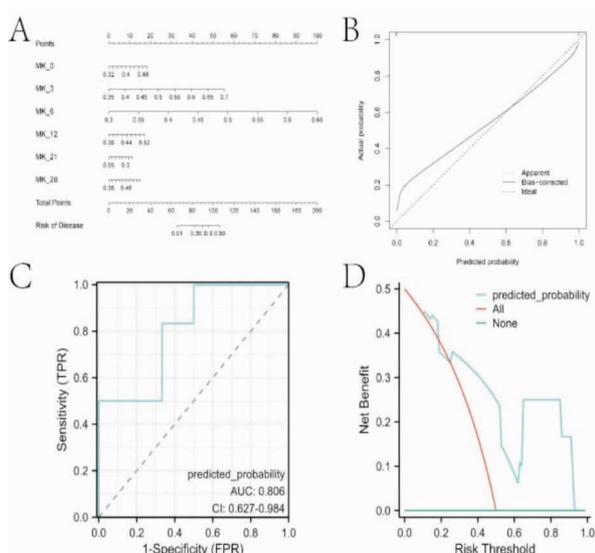
A, B, C和D分别代表损伤组和对照组中MK、MD、FA和T2值变化的线图。

图1 各参数随时间变化的趋势结果

2.2 基于参数的柱形线图模型构建结果

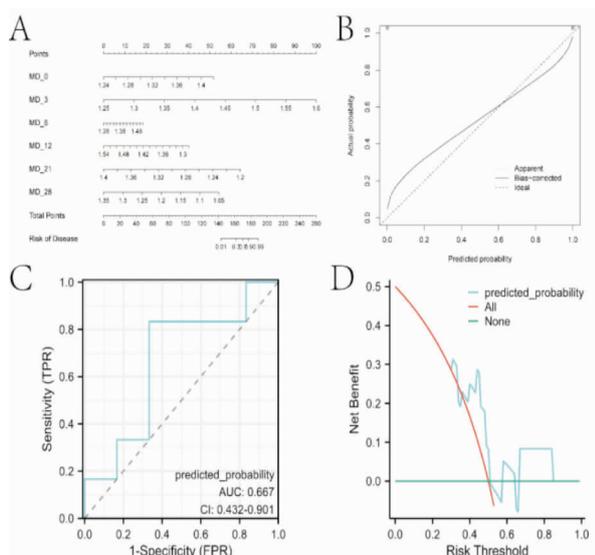
根据术后4周内MK、MD、FA和T2值的变化

构建了柱形线图模型(图2~图5)。使用MK构建柱形线图模型时,使用手术当天和术后3、6、12、21、28d MK值构建的柱形线图模型的AUC达到0.806(95% CI:0.627~0.984)。用MD、FA和T2建立的柱线图模型的AUC分别为0.667(95% CI:0.432~0.901)、0.639(95% CI:0.392~0.886)和0.514(95% CI:0.261~0.766)。根据DCA曲线的结果,患者可以从使用MK参数构建的列线图模型的预测值中获得更大的临床益处。因此,MK参数更适合失神经骨骼肌损伤的诊断。



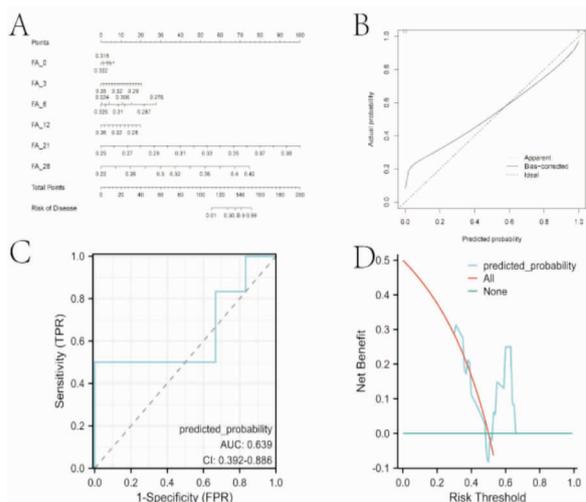
A. 基于术后4周内MK参数构建的列线图模型;B. 柱线图模型的校准曲线;C. 列线图模型的ROC曲线;D. 基于MK参数的DCA结果。

图2 基于MK参数的诺模图构建



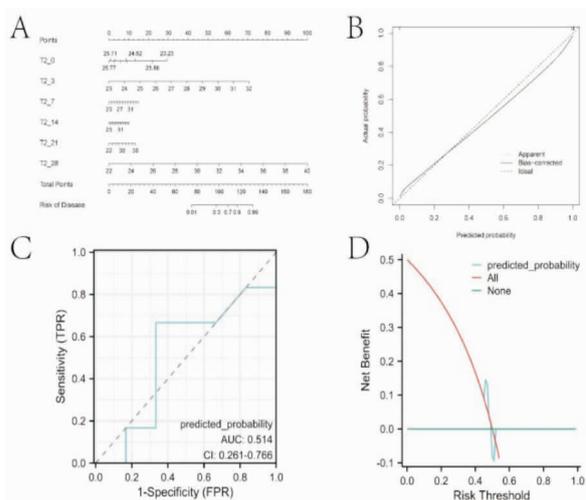
A. 基于术后4周内的MD参数构建的柱线图模型;B. 柱线图模型的校正曲线;C. 柱线图模型的ROC曲线;D. 基于MD参数的DCA结果。

图3 基于MD参数的诺模图构建



A. 术后四周内基于FA参数构建的柱线图模型;B. 柱线图模型的校准曲线;C. 柱线图模型的ROC曲线;D. 基于FA参数的DCA结果。

图4 基于FA参数的列线图构建



A. 术后四周内基于T2参数构建的柱线图模型;B. 柱线图模型的校准曲线;C. 柱线图模型的ROC曲线;D. 基于T2参数的DCA结果。

图5 基于T2参数的列线图构建

2.3 基于自适应多视角规范相关分析的积分结果

为了评估多模态成像参数在肌肉去神经诊断中的作用,本研究采用AdaMCCA对病变组术后28d内的MK、MD、FA和T2值进行整合。在术后不同时期评估这4个参数的权重,见图6。

此外,为了验证AdaMCCA算法的关联分析性能,将该算法的CCC与MCCA算法的CCC进行了比较,其CCC平均值分别为0.7257和0.4325。取权值的绝对值后,将特征值从大到小进行排序。柱线图模型是使用从四个成像参数中选择的最大权重对应的特征来构。

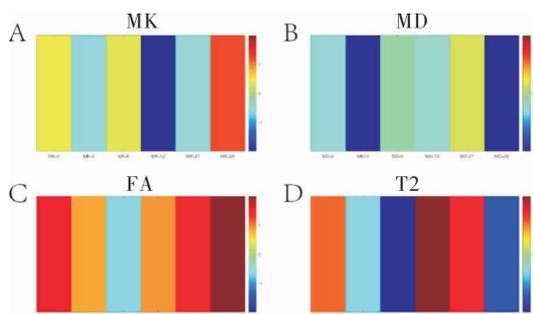


图6 不同成像参数的权重热图

3 讨论

MRI 具有无创、高组织分辨率及多参数等特点,可较早期地发现软组织细微结构变化。近些年来磁共振功能成像越来越多地应用于疾病诊断、治疗及预后评估。目前 DWI 和 DTI 多用于特发性肌炎、骨肌肿瘤等肌肉疾病研究与应用,在肌肉创伤方面有待进一步探究^[12]。DKI 作为一种基于非高斯分布模型的磁共振成像技术,通过引入峰度(kurtosis)的概念来量化真实水分子扩散位移与高斯分布扩散位移的偏移大小,表征其受限程度及扩散的非均质性,评估生物组织微观结构的复杂程度^[13]。相比 DWI 和 DTI,DKI 技术从理论上可更准确、真实地反映组织内水分子扩散运动。它不仅可以得到 DTI 所有的数据,如 FA 和 MD,同时还能得到额外的表观弥散峰度信息,如 MK,为临床应用提供更多有用价值^[14]。

研究发现 MK 和 T2 值在失神经骨骼肌实验病变组中显著高于对照组差异有统计学意义,而 MD 和 FA 值两组间差异无统计学意义。这高度提示 MK 和 T2 值与组织微观结构复杂程度相关。因此,MK 参数的定量分析可反映失神经骨骼肌的细微结构的不同,提供与病变微环境相关的水分子弥散信息,从而有助于二者的鉴别。

另一方面,我们构建了列线图模型的 4 个参数,包括 MK、MD、FK、T2 的特征值,在术后 28d 内,并分析这些模型的诊断性能。其中,基于 MK 构建的列线图模型获得的 AUC 最高,证实 MK 参数在肌肉去神经诊断中发挥了更好的作用。此外,为了评价不同模态图像参数的综合对肌肉去神经支配诊断的影响,我们基于 AdaMCCA 算法对术后 28d 内的 4 个成像参数进行了相关性分析,并选择各组中权重排序最高的成像参数用于柱线图模型,其 AUC 达到 0.667。

本研究的结果表明,DKI 和 T2mapping 技术

可以在神经损伤的早期阶段提供有效的诊断信息。DKI 衍生参数在检测失神经骨骼肌方面表现出优异的性能,解决了传统 DWI 的局限性,并为临床使用提供了更全面和准确的诊断工具。

参考文献:

- [1] ASLAN A, HARLOW L, LIU X H, et al. Denervation atrophy of skeletal muscle is not influenced by numb levels in mice[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(3):376
- [2] SHEFNER J M, MUSARO A, NGO S T, et al. Skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2023, 146(11):4425
- [3] NICOLETTI C, WEI X Q, ETXANIZ U, et al. Muscle denervation promotes functional interactions between glial and mesenchymal cells through NGFR and NGF[J]. *iScience*, 2023, 26(7):107114
- [4] BEKDIK P, BASLO M B. Investigation of ongoing denervation and reinnervation in amyotrophic lateral sclerosis by using concentric needle electrode with single fiber electromyography method[J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2023, 60(4):298
- [5] WIJNTJES J, GERRITSEN J, DOORDUIN J, et al. Comparison of muscle ultrasound and needle electromyography findings in neuromuscular disorders[J]. *Muscle Nerve*, 2024, 69(2):148
- [6] TAN E T, ZOCHOWSKI K C, SNEAG D B. Diffusion MRI fiber diameter for muscle denervation assessment[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(1):80
- [7] MATSUDA N, MINEMURA H, KOBAYASHI S, et al. MRI mapping of muscle denervation in metastatic myelopathy[J]. *Intern Med*, 2020, 59(8):1113
- [8] HA D H, CHOI S, KANG E J, et al. Diffusion tensor imaging and T2 mapping in early denervated skeletal muscle in rats[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(3):617
- [9] BERRY D B, YOU S, WARNER J, et al. A3D tissue-printing approach for validation of diffusion tensor imaging in skeletal muscle[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(17-18):980
- [10] AHAD M A, NARAYANASWAMI P, KASSELMAN L J, et al. The effect of subacute denervation on the electrical anisotropy of skeletal muscle: implications for clinical diagnostic testing[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(6):882
- [11] YAMABE E, NAKAMURA T, OSHIO K, et al. Line scan diffusion spectrum of the denervated rat skeletal muscle[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(6):1585
- [12] WITTEN D M, TIBSHIRANI R J. Extensions of sparse canonical correlation analysis with applications to genomic data[J]. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2009, 8(1):Article28
- [13] DU L, ZHANG J, LIU F, et al. Identifying associations among genomic, proteomic and imaging biomarkers via adaptive sparse multi-view canonical correlation analysis[J]. *Med Image Anal*, 2021, 70:102003
- [14] HU W, LIN D, CAO S, et al. Adaptive sparse multiple canonical correlation analysis with application to imaging (Epi) genomics study of schizophrenia[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2018, 65(2):390

(收稿日期:2024-08-13)

引文格式:安渤宇,吴春风. BDG 联合 mNGS 在非 HIV 感染儿童耶氏肺孢子菌肺炎中的诊断价值[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):116-120.

BDG 联合 mNGS 在非 HIV 感染儿童耶氏肺孢子菌肺炎中的诊断价值*

安渤宇¹,吴春风^{1,2**}

(1. 长春中医药大学临床医学院,吉林 长春 130117;2. 吉林省人民医院呼吸与危重症科)

摘要:目的 评价血清 1,3- β -D 葡聚糖(BDG)联合宏基因组二代测序(mNGS)在非人类免疫缺陷病毒(HIV)感染儿童中耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)的诊断价值。方法 回顾性收集4所医院确诊为非HIV感染PJP的21例儿童和41例非PJP儿童,总结PJP患儿的临床特征,采用血清BDG法联合支气管肺泡灌洗液(BALF)的mNGS评价PJP的诊断效能,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),分析二者的相关性。结果 BALF的mNGS法曲线下面积为0.907(95%CI 0.772~0.963),血清BDG的曲线下面积为0.869(95%CI 0.743~0.971),区分PJP是否感染BALF的mNGS和血清BDG最佳截断值分别是12个序列数(灵敏度83.2%,特异度94.3%)和64.6ng/L(灵敏度79.2%,特异度93.1%)。Spearman秩相关分析显示,mNGS序列数和血清BDG有显著相关性($r=0.718, P<0.001$)。当BALF的mNGS序列数 ≥ 12 个和血清BDG ≥ 64.6 ng/L联合诊断时,灵敏度为95.2%(95%CI 74.1%~99.8%),特异度为85.3%(95%CI 70.1%~93.9%),阳性预测值为76.9%(95%CI 55.9%~90.2%),阴性预测值为97.2%(95%CI 83.8%~99.9%)。结论 在非HIV感染PJP的儿童患者中,早期行血清BDG联合BALF mNGS有助于PJP诊断。

关键词:耶氏肺孢子菌肺炎;宏基因组二代测序;诊断效能;儿童

中图分类号:R446

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0116-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024082206



Diagnostic Value of BDG Combined with mNGS in Non-HIV Infected Children with PJP

AN Bo-yu, WU Chun-feng

(School of Clinical Medicine, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun Jilin 130117, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the diagnostic value of serum 1,3-beta-D glucan (BDG) combined with metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in with non-human immunodeficiency virus (HIV) infected children. **Methods** A retrospective collection was conducted on 21 PJP children and 41 non PJP children from 4 hospitals. The clinical characteristics of PJP patients were summarized, and the diagnostic efficacy of PJP was evaluated using serum 1,3-beta-D glucan (BDG) combined with BALF-mNGS. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and spearman analysis was used to analyze the correlation between the two group. **Results** The area under the BALF-mNGS curve of was 0.907 (95% CI 0.772~0.963), and the area under the curve of serum BDG was 0.869 (95% CI 0.743~0.971). The optimal cut-off values for BALF-mNGS and serum BDG to distinguish whether PJP was infected were 12 sequence numbers (sensitivity 83.2%, specificity 94.3%) and 64.6 ng/L (sensitivity 79.2%, specificity 93.1%), respectively. Spearman correlation analysis showed a significant correlation between the mNGS sequences and serum BDG ($r=0.718, P<0.001$). When the number of mNGS sequences in BALF was ≥ 12 and serum BDG was ≥ 64.6 ng/L, the sensitivity was 95.2% (95% CI 74.1%~99.8%), the specificity was 85.3% (95% CI 70.1%~93.9%), the positive predictive value was 76.9% (95% CI 55.9%~90.2%),

* 基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目(2021LC069)

** 通信作者, E-mail: feng1218@sohu.com

and the negative predictive value was 97.2% (95% CI 83.8%-99.9%) for joint diagnosis. **Conclusion** Early BALF mNGS combined with serum BDG is helpful for the diagnosis of PJP children with non-HIV infected.

KEY WORDS: Pneumocystis jiroveci pneumonia; Metagenomic next-generation sequencing; Diagnostic efficacy; Children

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)是由耶氏肺孢子菌(pneumocystis jiroveci, PJP)寄生于患者肺部的一种机会性的肺部真菌感染,通常见于免疫力低下的儿童和老年群体,疾病发展快,病死率高^[1]。近年来,随着儿童原发性免疫缺陷发病率和接受免疫抑制治疗的人数增加,使得儿童中非 HIV 免疫功能低下的 PJP 发病率逐渐上升^[2]。此外,儿童群体的免疫功能发育不完全,免疫系统相对脆弱也是感染 PJP 的危险因素^[2]。

非 HIV 感染的 PJP 患者临床特征特异度较差,故其确诊需要依靠病原体的检出^[3]。传统的检验方法体外培养困难、灵敏度不高,使得大部分患者不能准确、快速的确诊^[4]。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)是一种高通量基因测序技术,具有快速、全面、高灵敏度等优点,可用于检测下呼吸道感染中的病原微生物^[5],尤其是混合性肺部感染。已有文献^[6]报道 mNGS 用于支气管肺泡灌洗液(BALF)的检测,但是尚无文献报道血清 1,3- β -D 葡聚糖(BDG)法联合支气管肺泡灌洗液(BALF)的 mNGS 在 PJP 中的诊断潜力。因此,本文旨在研究 BDG 联合 mNGS 技术在非 HIV 感染 PJP 儿童中的诊断价值,从而提高临床医生对该病的早期识别,减少病死率。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:参照 2007 年“肺真菌病诊断和治疗专家共识”的诊断标准^[7]:①未感染 HIV;②年龄 28d 至 18 岁;③PJP 典型临床症状:出现明显发热、咳嗽、干咳、呼吸困难等;④PJP 肺部 CT 影像学表现:弥漫性磨玻璃影,早期典型表现为肺内多发粟粒状小结节,进展期以对称性弥漫性分布为主,转归期肺内病变以间质纤维化为主;⑤有病原学证据:采集 BALF 和血液样本进行 mNGS 诊断和血清 BDG 检测。排除标准:①HIV 感染者;②临床资料不全者;③未使用 mNGS 检测。

1.2 一般资料

回顾性分析吉林省人民医院、长春中医药大学附属医院等 4 家医院 2016 年 1 月至 2024 年 7

月收治的 21 例非 HIV 感染肺孢子菌肺炎儿童患者建立电子数据库。同时纳入 41 例因肺部感染入院病在同一时间段内诊断为非 PJP 肺炎的患者作为对照组。由两位临床经验丰富的高级职称医生对 PJP 和非 PJP 共同做出复合诊断。收集临床数据,包括患者的一般资料、临床症状、实验室检查、肺部 CT 影像学、微生物检查、治疗等。本研究已通过医学伦理委员会审核,符合赫尔辛基宣言,所有数据均进行了去标识化和匿名处理。

1.3 研究方法

1.3.1 血清 BDG 检测

采用 Fungitell 测定法检测血清 BDG (Dynamiker Biotechnology, 天津)。操作步骤完全按照试剂盒要求进行。取血浆 0.2mL 直接加入酶反应主剂中,震荡溶解转移至标准无热原平底试管中,插入微生物快速动态检测系统(DOX-30F/60F, Bio-Theta)中进行反应,反应结束后检测系统自动计算出待测血浆中 BDG 葡聚糖含量。

1.3.2 BAL mNGS 检测法

按照标准流程采集患者支气管肺泡灌洗液,通过样本处理、核酸提取、文库构建和测序、生物信息学分析以及结果解读获得 mNGS 检测阳性结果,检测采用基于 Illumina 二代高通量测序平台测序技术,提取样本中的所有微生物(包括细菌、真菌、病毒、寄生虫等)核酸序列进行测序,再通过比对病原体专用数据库及智能生物信息学算法,分析出致病微生物的种属信息。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件处理,计数资料采用频数和百分比表示,计量资料中符合正态分布使用(均数 \pm 标准差)表示,不符合正态分布使用上下四分位 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。采用 Mann-Whitney U 检验和 t 检验比较 PJP 组与非 PJP 组间连续变量的差异,采用卡方检验分类变量。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估 mNGS 与血清 BDG 区分 PJP 和非 PJP 感染的价值,计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度、最佳截断值来评估血清 BDG 和 BALF mNGS 对 PJP 组的诊断准确性。以临床符合诊断为参考标准,计算阳

性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV),使用 Wilson 方法确定临床诊断试验指标的 95% 置信区间。采用 Spearman 秩相关分析 mNGS 与血清 BDG 相关性。 $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。

2 结果

2.1 临床资料

纳入本研究的患者一般特征见表 1。共有 21 例非 HIV 感染 PJP 的儿童患者(PJP 组)和 41 例未感染 PJP 的儿童患者(对照组)。PJP 儿童的年龄为 17 个月(IQR:5.0~37.0),其中男童 14 例,女童 7 例,在性别与对照组未见显著性差异($P > 0.05$),年龄显著低于对照组($P < 0.05$)。在住院时间、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、乳酸脱氢酶(LDH)、CRP、以及免疫标志物(CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)等各种实验室检测指标上与对照组均存在明显差异($P < 0.05$)。PJP 组与非 PJP 组在是否发热、机械通气时间、氧合指数(OI)、血小板、降钙素原(PCT)没有显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 PJP 组和对照组的一般资料、实验室检查和影像学特征

特征	PJP(n=21)	非 PJP(n=41)	P
性别[n(%)]			
男	14(66.7)	25(61.0)	0.661
女	7(33.3)	16(39.0)	
年龄/月	17.0(5.0~37.0)	35.0(8.0~66.0)	0.011
发热[n(%)]	18(85.7)	27(65.9)	0.097
合并其他感染[n(%)]	17(81.0)	26(63.4)	0.156
住院时间/d	28(17.46)	18(11.43)	0.013
机械通气时间/d	9(6~22)	8(4~21)	0.639
OI/(mm/Hg)	249.4±36.7	269.5±49.8	0.087
白细胞/(×10 ⁹ /L)	7.0(5.2~10.2)	9.9(7.7~15.9)	0.042
中性粒细胞/(×10 ⁹ /L)	6.1(4.2~8.9)	7.7(5.2~11.3)	0.015
淋巴细胞/(×10 ⁹ /L)	0.5(0.2~0.8)	0.8(0.6~1.6)	0.042
血红蛋白/(g/L)	99(87~119)	110(90~121)	0.043
血小板/(×10 ⁹ /L)	115(68~220)	178(106~286)	0.105
乳酸脱氢酶/(U/L)	576(405~811)	405(258~534)	0.044
ALB/(g/L)	27.5(25.0~31.0)	30.8(29.3~34.9)	0.061
CRP/(mg/L)	84.6(34.2~166.6)	45.4(26.8~59.7)	0.039
PCT/(ng/mL)	0.30(0.07~1.05)	0.43(0.10~1.33)	0.273
CD3 ⁺ /(×10 ⁶ /mL)	232.7(109.3~622.4)	889.3(467.2~1829.6)	<0.001
CD4 ⁺ /(×10 ⁶ /mL)	89.3(21.6~201.7)	345.6(179.0~537.2)	<0.001
CD8 ⁺ /(×10 ⁶ /mL)	70.4(23.3~398.2)	555.1(341.7~1057.9)	<0.001
CD4 ⁺ 比率/%	20.6(6.3~38.8)	36.0(28.2~45.1)	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.9(0.5~1.9)	1.6(1.1~2.3)	0.034

2.2 mNGS 与 BDG 诊断病原体种类比较

mNGS 共检测出 22 种病原体,其中细菌 13 种(59.1%),真菌 2 种(9.0%),病毒 5 种(22.7%),结核分枝杆菌 1 种(4.5%),非结核分枝杆菌 1 种(4.5%)。其中 5 例(21.7%)单一 PJP 感染,18 例(78.3%)PJP 混合其他致病微生物感染。除耶氏肺孢子菌外,检出最多的细菌、真菌和病毒分别为肺炎克雷伯杆菌、烟曲霉、人疱疹病毒 7 型。传统病原学共检测出 12 种病原体,其中细菌 9 种,真菌 3 种。

2.3 BALF mNGS 和血清 BDG 在两组患者中诊断价值

BALF mNGS 和血清 BDG 诊断 PJP 的 ROC 曲线下面积 AUC 分别为 0.907(95% CI 0.772~0.963)和 0.869(95% CI 0.743~0.971),BALF mNGS 的最佳截断值为 12 个,血清 BDG 最佳截断值是 64.6ng/L,灵敏度分别为 83.2%和 79.2%,特异度分别为 94.3%和 93.1%,图 1。

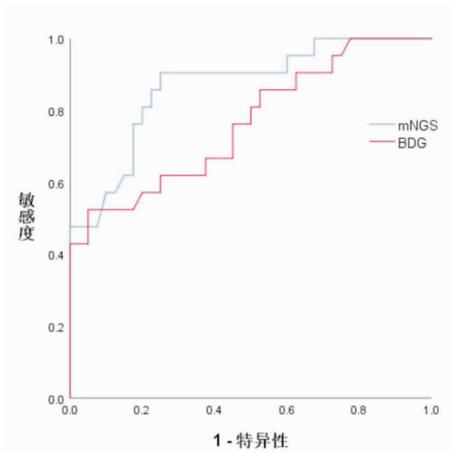


图 1 BALF mNGS 序列数与血清 BDG 对 PJP 诊断的 ROC 曲线

2.4 BALF mNGS 和血清 BDG 在两组患者中相关性

将 mNGS 序列数分为低(<10)、中位数(10~100)和高(>100)读数时,PJP 患者的比例分别为 14.3%(3/21)、33.3%(7/21)和 52.4%(11/21)($\chi^2 = 11.71, P = 0.003$;图 2A)。当 BDG 水平分为低(<80ng/L)、中(80~200ng/L)和高(>200ng/L)时,PJP 患者的比例分别为 9.5%(2/21)、19.0%(4/21)和 71.4%(15/21)($\chi^2 = 22.71, P < 0.001$;图 2B)。进一步观察 mNGS 阳性患者的 mNGS 序列数与 BDG 水平之间的相关性,见图 3。回归模型显示,德滨-沃森值为 2.221,说

明该模型独立性符合,mNGS 序列数与 BDG 水平二者有显著相关性($r=0.718, P<0.001$)。

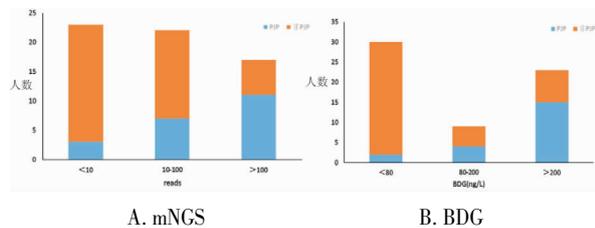


图2 BALF mNGS 和血清 BDG 在两组患者中的诊断比例

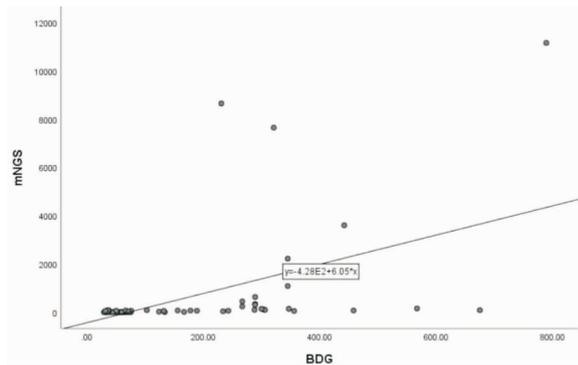


图3 mNGS 检出序列数与血清 BDG 的相关性分析

2.5 BALF mNGS 与血清 DBG 联合诊断 PJP 的效能分析

评估将 12 个序列数最佳截断值的 BALF mNGS 与 64.6ng/L 最佳截断值的血清 DBG 联合诊断 PJP 的性能。BDG ($\geq 64.6\text{ng/L}$) 为阳性 (+), BDG ($<64.6\text{ng/L}$) 为阴性 (-), PJP mNGS 序列数 ≥ 12 为阳性 (+), PJP mNGS 序列数 < 12 为阴性(-)。对 PJP 患者和非 PJP 患者采用并联形式的联合诊断。结果显示联合诊断的灵敏度为 95.2% (95% CI 74.1% ~99.8%), 特异度为 85.3% (95% CI 70.1% ~93.9%), 阳性预测值为 76.9% (95% CI 55.9% ~90.2%), 阴性预测值为 97.2% (95% CI 83.8% ~99.9%), 见表 2。

表2 BALF mNGS 与血清 DBG 联合对 PJP 和非 PJP 的诊断效能

BDG	mNGS	PJP 组	非 PJP 组
+	+	16	0
+	-	3	6
-	+	1	0
-	-	1	35
合计		21	41

3 讨论

肺孢子菌为条件致病菌,易在各类免疫功能

低下的人群中引起感染^[2],肺孢子菌肺炎则是由其引发的一种非化脓性间质性炎症,常常感染于艾滋病患者。近几年,由于糖皮质激素及免疫抑制剂的使用频率增加,使得此病在非艾滋病患者中的发病率逐年增加^[8],且与艾滋病患者相比,病情更易发展为呼吸衰竭,若不得到及时的治疗,预后情况极差。儿童免疫功能发育不全,是耶氏疟原虫的主要宿主之一,在未感染 HIV 感染儿童中的临床表现往往更隐匿,容易漏诊或延迟诊断^[9]。虽然 mNGS 是一种高度敏感的肺孢子菌检测方法,但是肺孢子菌 mNGS 阳性结果准确性受到质疑,特别是当检测到肺孢子菌读数低时。因此,本文评估了 BAL mNGS 联合血清 BDG 在辅助诊断 PJP 方面的表现。

PJP 的早期诊断和治疗与风险评估密切相关。既往研究报道^[9-11],尿素氮升高、基础肺部疾病、高龄、白细胞计数和淋巴细胞计数低是 PJP 感染的危险因素的指标。本文结果发现 PJP 儿童的年龄、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、乳酸脱氢酶(LDH)、CRP、以及免疫标志物(CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值)等与非 PJP 儿童均存在明显差异($P<0.05$)。PJP 组患者中的乳酸脱氢酶及 BDG 水平明显升高,有研究^[12]表明乳酸脱氢酶在疾病进展较快时,会明显升高,可以动态的反应 PJP 患者疾病演变过程,其灵敏度和特异度分别为 63% 和 43%,有助于帮助 PJP 的诊断,具有一定临床价值。淋巴细胞计数与非 HIV 患者感染 PJP 风险之间的关系尚不清楚,但是本研究发现免疫标志物(CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)是 PJP 感染的危险因素,这与 Tang 等^[13]的研究结果一致。

mNGS 鉴定病原体类型更广,单次可检出多种混合感染的共病原体。21 例 PJP 患者共检出细菌 13 种,真菌 2 种,病毒 5 种,结核分枝杆菌 1 种,非结核分枝杆菌 1 种,检出率远高于传统病原体检测。78.3% 的患者检出混合病原体,其中病毒和细菌、细菌和真菌混合感染最为常见,mNGS 作为无偏倚广谱检测可为抗菌治疗提供有效指导。当患者怀疑 PJP,病情严重且进展迅速时,应考虑到此检查手段。但需要注意的是,当患者的 mNGS 报告提示其他病原菌,仍需临床医生来进行综合分析,判读 mNGS 报告,确定致病菌。

血清(1-3)- β -D-葡聚糖(BDG)检测广泛用于 PJP 的微生物学诊断^[14],但是这些方法有其本身

的局限性,肺孢子菌在体外极难培养,传统染色依赖于标本的质量、肺孢子菌载量和观察者的主观性,对 PJP 早期诊断十分困难^[15]。BDG 虽然是 PJP 诊断的非侵入方法,但是 BDG 的灵敏度和特异度较差,限制了其应用。此外,BDG 无法与广泛的真菌病原体区分开来,仅从 BDG 水平无法确认 PJP 的存在,必须结合临床发现来解释结果。mNGS 是一种对临床样本进行高通量测序的新型病原学检测技术,具有快速、灵敏、高效的特点,能够涵盖多种感染源和病原菌,对临床样本中的各种可能致病性菌加以识别,将检出时限减少在 48h 之内^[16-17]。多项临床研究^[18-19]显示,mNGS 在 PJP 患者中有一定的诊断价值,其灵敏度及特异度都远高于传统检测方法。但是 mNGS 在采样或测序过程中,样本可能很容易被环境微生物或人类寄生细菌污染,又难以确定原因。目前,也没有权威的指南,使临床医生难以解释结果^[20]。因此,必须建立有效和统一的标准。

本研究结果发现 BALF mNGS 和血清 BDG 的最佳截断值是 12 个和 64.6ng/L, AUC 分别为 0.907 和 0.869,灵敏度分别为 83.2% 和 79.2%,特异度分别为 94.3% 和 93.1%。有研究^[14]显示 BDG 对于诊断 PJP 以及判断治疗效果有一定的价值,其敏感度为 87%,特异度为 70%。本研究结果说明 BALF mNGS 和血清 BDG 在儿童中可能诊断效能更高,但是仍需要进一步大规模的样本研究。

为了获得更准确的临床样本,本研究仍然选择纤维支气管镜检查获得的 mNGS 样本。当我们使用 64.6ng/L 的 BDG 最佳截断值与 12 个序列数最佳截断值的 mNGS 联合诊断 PJP 时,灵敏度非常好(95.2%),强烈支持二者联合对 PJP 的诊断。当与低于 64.6ng/L 的 BDG 和 mNGS < 12 个序列数相结合诊断 PJP 时,阳性预测值高达 76.9%。结果表明,血清 BDG 联合 BALF mNGS 对耶氏假单胞菌感染的鉴别表现出优异的性能。张彩霞等^[4]采用 mNGS 和血清 G 试验对 PJP 感染和定制的区别诊断中,认为血清 G 试验及 mNGS 检出 PJ 序列数的最佳截断值分别为 106.7ng/L 和 24 个。而在 Liu 等^[21]的研究中血清 G 试验及 mNGS 检出 PJ 序列数的最佳截断值分别是 88.6pg/mL 和 14 个。本研究的两个最佳截断值略低于张彩霞等和 Liu 等的结果,可能是因为儿童对 PJP 病毒载量更为敏感。本研究还发现 mNGS 检出 PJ 序列数与血清 G 试验水平呈正相

关,与 Jiang 等^[22]研究一致。但是也有文献报道了二者没有相关性^[21],可能是与样本人群不同导致,本研究首次选择儿童作为研究对象,而其他报道都是成年患者。

本研究还存在一定的局限性,首先,这是一项回顾性研究,容易受到未测量和未注意的偏倚和混杂因素影响;其次,本研究的样本量小,需要更大规模的研究来验证;最后,PJP 感染的 mNGS 检测缺乏权威的序列数截断值,缺乏诊断标准,故可能存在一定选择偏倚。

综上,BALF mNGS 与血清 BDG 法相结合,有助于鉴别耶氏疟原虫感染,为临床人员的治疗决策提供支持。

参考文献:

- [1] 薛婷,杜伟勤,王晶.肺孢子菌发育过程及繁殖方式研究进展[J].中国血吸虫病防治杂志,2023,35(5):522
- [2] ZHANG Z,LIU T,MING M,et al. Metagenomic next-generation sequencing promotes diagnosis and treatment of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV infected children:a retrospective study[J]. BMC Pulm Med,2024,24(1):338
- [3] 王青,朱锦琪,刘胜岗.肺孢子菌肺炎 21 例临床特征分析[J].湘南学院学报,2021,23(2):26
- [4] 张彩霞,刘新年,杜川. mNGS 技术和血清 G 试验在判断耶氏肺孢子菌感染与定植中的价值及二者相关性研究[J].中国全科医学杂志,2023,26(11):1355
- [5] LI X,LI Z,YE J,et al. Diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing for pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. BMC Infect Dis,2023,23(1):455
- [6] 黄汉莲,代小燕,周林涛. 6 例耶氏肺孢子菌肺炎的临床特征和实验室检测分析[J].热带医学杂志,2021,21(2):181
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821
- [8] 任腾,刘伟,焦娇.耶氏肺孢子菌肺炎的临床特征分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(4):473
- [9] DE FIGUEIREDO I R,ALVES R V,BORGES D D,et al. Pneumocystosis pneumonia:a comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients[J]. Pulmonology,2019,25(5):271
- [10] KIM S J,LEE J,CHO Y J,et al. Prognostic factors of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients without HIV infection[J]. Journal of Infection,2022,69(1):88
- [11] CRONSETH S,ROGNE T,HANNULA R,et al. Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with pneumocystis jirovecii in a twelve-year retrospective study from Norway[J]. BMC Infect Dis,2021,21(1):659

引文格式:胡庆岩,夏群,赵冰.多西环素联合甲泼尼龙对儿童重症支原体肺炎症状转归及血清炎症相关指标的影响[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):121-125.

多西环素联合甲泼尼龙对儿童重症支原体肺炎症状转归及血清炎症相关指标的影响*

胡庆岩,夏群,赵冰

(蚌埠医科大学第一附属医院儿科,安徽蚌埠 233004)

摘要:目的 探究多西环素与甲泼尼龙联合对重症支原体肺炎患儿症状转归及血清炎症相关指标的影响。**方法** 将2023年3月至2024年4月于我院儿科接受治疗的86例重症支原体肺炎患儿通过随机数字表法分为观察组与对照组各43例。于常规治疗基础上,观察组予以多西环素联合甲泼尼龙,对照组予以阿奇霉素联合甲泼尼龙,均连续治疗7d。比较两组临床疗效、症状改善时间、治疗前后血清炎症相关指标[乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)]变化情况、肺功能[第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)]及不良反应。**结果** 观察组总有效率较对照组高,各症状改善时间较对照组短,组间差异显著($P < 0.05$);观察组治疗后LDH、IL-6、CRP低于对照组,FEV1、FVC、PEF高于对照组,组间差异显著($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 儿童重症支原体肺炎采用多西环素联合甲泼尼龙治疗效果确切,可缩短症状改善时间、降低炎症水平、改善肺功能,短期使用相对安全。

关键词:支原体肺炎;重症;多西环素;甲泼尼龙;阿奇霉素

中图分类号:R969

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0121-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024071906



Effect of Doxycycline Combined with Methylprednisolone on the Symptom Progression and Serum Inflammation Related Indicators in Children with Severe Mycoplasma Pneumonia

HU Qing-yan, XIA Qun, ZHAO Bing

(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233004, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the effects of combined treatment with doxycycline and methylprednisolone on symptom progression and serum inflammation related indicators in children with severe mycoplasma pneumonia. **Methods** 86 children with severe mycoplasma pneumonia who received treatment in the pediatrics department of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University from March 2023 to April 2024 were randomly divided into an observation group and a control group, with 43 cases in each group, using a random number table method. On the basis of conventional treatment, the observation group was treated with doxycycline combined with methylprednisolone, while the control group was treated with azithromycin combined with methylprednisolone for 7 consecutive days. The clinical efficacy, symptom improvement time, changes in serum inflammation related indicators [lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP)] before and after treatment, lung function [forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow rate (PEF)], and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the improvement time of each symptom was shorter than that of the control group, with significant differences between the two groups ($P < 0.05$); After treatment, the LDH, IL-6, and CRP levels in the observation group were lower than those in

* 基金项目:蚌埠医科大学自然科学基金重点项目(2023byzd085)

the control group, while the FEV1, FVC, and PEF levels were higher than those in the control group, with significant differences between the two groups ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of doxycycline and methylprednisolone is effective in treating severe mycoplasma pneumonia in children. It can shorten the time for symptom improvement, reduce inflammation levels, improve lung function, and is relatively safe for short-term use.

KEY WORDS: Mycoplasma pneumonia; Severe illness; Doxycycline; Methylprednisolone; Azithromycin

支原体肺炎是由肺炎支原体引发的儿童常见肺部感染性疾病,占儿童肺炎的10%~40%^[1]。肺炎支原体侵袭儿童肺部后,患儿可出现发热、咳嗽、咽部疼痛等症状,若病情难以控制则可发展至重症支原体肺炎,疾病进展过程中重症患儿常出现大叶性肺炎、肺实变、胸腔积液及神经系统、血液系统、消化系统病变,甚至出现急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭等,可危及生命^[2]。大环内酯类抗生素是支原体肺炎的首选治疗药物,其中阿奇霉素应用较为广泛,但随着病原菌耐药率升高,部分患儿治疗效果欠佳^[3]。因此,对重症支原体肺炎患儿尽早使用敏感抗菌药物,对缩短病程、改善症状、减少并发症,阻断肺炎支原体传播具有重要意义。儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)^[4]将新型四环素类抗菌药物作为治疗支原体肺炎的替代药物,明确指出多西环素可用于重症支原体肺炎,但在我国多西环素目前临床仅适用于8岁以上儿童,8岁以下儿童目前仍属超说明书用药,需充分评估利弊,并取得家长知情同意。而美国CDC和儿科学会则推荐多西环素作为所有年龄段儿童疑似立克次体病的首选治疗方法,允许对所有年龄儿童使用疗程 ≤ 21 d的多西环素治疗^[5]。因此,多西环素在儿童阶段使用有其安全基础,本研究将多西环素用于儿童重症支原体肺炎,观察其应用效果与安全性,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 入选标准

诊断标准:支原体肺炎符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中相关诊断要点;重症支原体肺炎在支原体肺炎诊断基础上参考儿童重症社区获得性肺炎标准^[7],符合以下任意一条即可诊断为重症支原体肺炎:①一侧肺浸润 $\geq 2/3$ 、多叶肺浸润、气胸、肺不张、胸腔积液、肺脓肿、肺坏死;②存在意识障碍;③一般情况差;④超高热,持续高热超过5d;⑤拒食/有脱水征;⑥呼吸加快,1岁以上患儿呼吸频率 ≥ 50 次/min,婴儿 ≥ 70 次/min,紫绀,辅助

呼吸(鼻扇、呻吟、三凹征),间歇性呼吸暂停,氧饱和度 $< 92\%$;⑦存在肺外并发症。

纳入标准:年龄4~14岁;符合上述诊断标准;经红霉素或阿奇霉素正规治疗至少48h后疗效不佳或大环内酯类抗生素耐药基因检测阳性;家属对相关诊疗方案及研究内容知情同意,并签署书面协议。

排除标准:对本研究所使用药物过敏;合并肺结核、自身免疫系统、血液系统、重要脏器功能不全;合并其他病原感染;近1个月内接受过手术或服用过免疫调节、抗生素、糖皮质激素药物。

1.2 一般资料

将2023年3月至2024年4月于我院儿科接受治疗的86例重症支原体肺炎患儿通过随机数字表法分为观察组与对照组各43例。观察组基线资料与对照组对比,无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究项目经医院伦理委员会审核批准。

表1 两组基线资料比较($n=43, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	体质量/kg	发病至入院 时间/d	SBP/mmHg	DBP/mmHg
观察组	8.79 \pm 1.66	24/19	30.25 \pm 5.53	5.18 \pm 1.37	111.37 \pm 6.58	85.48 \pm 5.31
对照组	8.57 \pm 1.78	22/21	29.46 \pm 5.49	5.21 \pm 1.23	112.62 \pm 6.67	84.54 \pm 5.49

1.3 方法

所有患予以常规对症治疗,如止咳化痰、退热、平喘、吸氧等。若患儿合并大量胸腔积液使用胸腔引流,出现大叶性肺炎、肺实变、肺不张者予以支气管肺泡灌洗治疗。于此基础上,观察组、对照组分别予以如下治疗。

观察组:予以多西环素联合甲泼尼龙。针对8岁以下儿童,权衡患儿应用多西环素的获益与风险,当获益大于风险时,与患儿家属充分沟通,签署超说明用药知情同意书后进行治疗。静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司;国药准字H20030727,规格:40mg)1次/d,每次2mg/kg,连续治疗5d后调整剂量为1mg/kg,继

续治疗 2d 后停药。同时口服盐酸多西环素片(开封制药集团有限公司;国药准字 H41022186,规格:0.1g)2次/d,每次 2mg/kg,连续治疗 7d。

对照组:予以阿奇霉素联合甲泼尼龙。甲泼尼龙治疗方案同观察组,同时静脉滴注阿奇霉素注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司;国药准字 H20000197,规格:0.125g)1次/d,每次 10mg/kg,连续治疗 7d。

1.4 观察指标

(1)临床疗效^[8]。显效:症状显著改善,胸部 CT 检查示肺部阴影明显吸收、基本消失;有效:症状有所改善,肺部阴影部分消失;无效:未达上述标准或加重。显效、有效计入总有效。

(2)症状改善时间。包括咳嗽好转时间、退热时间、气喘消失时间、肺部啰音消失时间。

(3)血清炎症相关指标。治疗前(入院时)、治疗后(用药结束后第 1d)采集患儿静脉血 3mL,以 3500r/min 离心 10min,以生化分析仪测定乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)。

(4)肺功能。包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF),治疗前后以肺功能检测仪检测。

(5)不良反应。观察治疗期间恶心呕吐、腹痛腹泻、皮疹等相关不良反应。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 分析数据,计数资料以百分数(%)描述,采用 χ^2 检验。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,以 t 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

两组临床疗效相比有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	43	25(58.14)	16(37.21)	2(4.65)	41(95.35)*
对照组	43	15(34.88)	20(46.51)	8(18.60)	35(81.40)

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组症状改善时间比较

观察组各症状改善时间更短,组间差异显著($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组症状改善时间比较($n = 43, \bar{x} \pm s, d$)

组别	咳嗽好转时间	退热时间	气喘消失时间	肺部啰音消失时间
观察组	5.19 ± 0.48*	3.28 ± 0.59*	5.26 ± 0.75*	6.49 ± 0.51*
对照组	7.34 ± 1.27	5.45 ± 0.47	7.18 ± 0.64	8.27 ± 0.63

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清炎症相关指标比较

治疗前,两组血清炎症相关指标比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组指标均降低($P < 0.05$),且观察组较对照组低,组间差异显著($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清炎症相关指标比较($n = 43, \bar{x} \pm s$)

组别	LDH/(U/L)		IL-6/(mg/L)		CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	358.57 ± 65.49	185.69 ± 50.51*#	68.05 ± 7.82	25.16 ± 4.49*#	48.53 ± 6.67	17.36 ± 3.49*#
对照组	362.61 ± 67.52	210.73 ± 52.63*	67.12 ± 6.91	36.43 ± 5.62*	47.49 ± 6.18	24.58 ± 3.67*

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

2.4 两组肺功能比较

治疗前,两组肺功能指标比较无显著差异($P > 0.05$);治疗后,两组肺功能指标均高于同组治疗前,组间差异显著(P 均 < 0.05)。见表 5。

表 5 两组肺功能比较($n = 43, \bar{x} \pm s$)

组别	FEV1/L		FVC/L		PEF/(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.10 ± 0.21	1.63 ± 0.25*#	1.23 ± 0.19	1.68 ± 0.31*#	1.56 ± 0.32	2.63 ± 0.74*#
对照组	1.12 ± 0.23	1.35 ± 0.20*	1.24 ± 0.22	1.43 ± 0.27*	1.59 ± 0.41	2.28 ± 0.43*

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

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	皮疹	腹泻腹痛	总发生率
观察组	43	1(2.33)	1(2.33)	0(0.00)	2(4.65)
对照组	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	4(9.30)

3 讨论

对于支原体肺炎重症和危重症患儿,临床治疗多采用联合用药方案^[9-10]。甲泼尼龙属于糖皮质激素类药物,具有良好的抗感染效果,可降低气

道黏液分泌,改善通气功能,缩短患儿病程,提高疗效^[11]。故本研究中两组患儿均予以联合甲泼尼龙静脉滴注治疗,以增强治疗效果。肺炎支原体是一种只有细胞膜,没有细胞壁,介于细菌和病毒之间的物质,且蛋白质丰富,故临床治疗支原体肺炎常选用对蛋白质合成具有干扰作用的大环内酯类抗生素,其中阿奇霉素在抑制细菌蛋白质合成的同时还能调节机体免疫功能,因此,被广泛应用于临床^[12]。但随着大环内酯类药物耐药问题日益增多,阿奇霉素治疗效果欠佳。

依据2023年最新发布的儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南指导^[4]意见,本研究选择多西环素作为替代药物,多西环素通过作用于肺炎支原体核糖体30s亚基,对蛋白质合成的肽链延长进行抑制,以发挥抗肺炎支原体的作用^[13]。结果显示,观察组临床疗效高于对照组,各症状改善时间短于对照组,提示多西环素联合甲泼尼龙可促进重症支原体肺炎患儿症状转归,提升治疗效果。原因可能在于相较于阿奇霉素,肺炎支原体对多西环素较为敏感,抗感染作用更强。目前,尚无肺炎支原体对四环素类抗菌药物临床耐药的报道。支原体肺炎发病机制与细胞免疫所介导的炎症反应密切相关,因此,抑制机体炎症反应,对改善病情意义重大^[14]。在本研究中,治疗后观察组LDH、IL-6、CRP水平均低于对照组,提示多西环素联合甲泼尼龙在抑制机体炎症方面具有显著优势。阿奇霉素虽具有广谱抗菌、稳定性好等特点,但其作用机制在于直接消灭支原体,抑制体内炎症因子释放的作用具有局限性^[15]。多西环素不仅具有广谱抗菌作用,且在体内的作用时间较短,半衰期较长,可有效抑制细菌的DNA复制,且几乎无耐药性,抗感染效果更好,对机体炎症反应抑制作用更明显,这可能也是观察组患儿症状改善更快,临床疗效更高的重要原因之一^[16]。研究显示,支原体肺炎常伴随肺功能异常,因此,改善肺功能是治疗的重要目标^[17]。本研究发现,观察组FVC、FEV₁、PEF高于对照组,提示多西环素联合甲泼尼龙能更好地改善重症支原体肺炎患儿肺功能,其原因也可能与肺炎支原体对多西环素较为敏感,抗感染、抑制炎症反应效果更好有关。

多西环素作为新型四环素类药物,目前在儿童疾病上的使用场景尚不多,传统意义上四环素可能会导致牙齿发黄和牙釉质发育不良,因此,我国药品监管对于多西环素在8岁以下儿童的使用仍十分谨慎。庞英等^[18]将多西环素应用于8岁

以上儿童,随访期间未发现患儿骨骼发育异常、牙齿黄染等现象。在本研究治疗期间,两组患儿不良反应发生率相比无明显差异,且使用多西环素患儿均未出现牙齿黄染现象,可见短期使用多西环素治疗儿童重症支原体肺炎相对安全。对于8岁以下儿童,在应用多西环素时需综合评估患儿病情,权衡利弊,并取得患儿家长知情同意,制定最有利于患儿的治疗方案。

综上所述,针对儿童重症支原体肺炎采用多西环素与甲泼尼龙联合治疗效果确切,可有效抑制机体炎症反应,改善肺功能,促进症状转归,且短期使用相对安全。但本研究只观察了患儿药物治疗期间的不良反应,未进行长期随访,且纳入的病例数有限,对多西环素安全性的探究具有一定局限性,有待开展大样本、长时间的随访研究作进一步探讨。

参考文献:

- [1] 杨梅,王晓玲,钱素云. 莫西沙星治疗儿童重症肺炎支原体肺炎的安全性和有效性分析[J]. 中华急诊医学杂志,2021,30(8):982
- [2] LUO X Q, LUO J, WANG C J, et al. Clinical features of severe mycoplasma pneumoniae pneumonia with pulmonary complications in childhood: a retrospective study [J]. *Pediatr Pulmonol*,2023,58(10):2815
- [3] JIANG Y, DOU H W, XU B, et al. Macrolide resistance of mycoplasma pneumoniae in several regions of China from 2013 to 2019 [J]. *Epidemiol Infect*,2024,152:e75
- [4] 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 传染病信息,2023,36(4):291
- [5] BIGGS H M, BEHRAVESH C B, BRADLEY K K, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—united states [J]. *MMWR Recomm Rep*,2016,65(2):1
- [6] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2022:1390
- [7] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2019,12(1):6
- [8] 陈玲,胡荆江,覃军. 低剂量甲泼尼龙琥珀酸钠对重症支原体肺炎患儿T淋巴细胞亚群及炎症因子水平的影响[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(5):63
- [9] 段娜娜,荣伟强,郑茂东,等. 不同剂量糖皮质激素与克拉霉素联合应用治疗小儿重症肺炎支原体肺炎的效果[J]. 中国医药导报,2022,19(23):89
- [10] 张文,房红娟,童仁香,等. 杏贝止咳颗粒联合甲泼尼

- 龙治疗小儿重症支原体肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2024,39(2):387
- [11] SUN L L, YE C, ZHOU Y L, et al. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of high-and low-dose methylprednisolone in the treatment of children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*,2020,39(3):177
- [12] 徐建玲,张吉娥. 头孢他啶联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效[J]. 中外女性健康研究,2024(2):84
- [13] LEE H, CHOI Y Y, SOHN Y J, et al. Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. *Antibiotics (Basel)*,2021,10(2):192
- [14] ZHOU X J, JIANG W, ZHOU Q Y, et al. The role of serum inflammatory in mycoplasma pneumonia infection with respiratory asthma[J]. *J Asthma*,2023,60(8):1535
- [15] 苏然,刘佳慧. 多西环素联合甲泼尼龙对难治性支原体肺炎患儿症状改善和肺功能的影响[J]. 当代临床医刊,2023,36(6):26
- [16] CHEN Y, ZHANG Y, TANG Q N, et al. Efficacy of doxycycline therapy for macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in children at different periods [J]. *Ital J Pediatr*,2024,50(1):38
- [17] DENG F, CAO H L, LIANG X H, et al. Analysis of cytokine levels, cytological findings, and MP-DNA level in bronchoalveolar lavage fluid of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Immun Inflamm Dis*,2023,11(5):e849
- [18] 庞英,雷勋明,江南静,等. 多西环素在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值[J]. 儿科药理学杂志,2021,27(10):9

(收稿日期:2024-07-19)

(上接第120页)

- [12] 梁毅,申颖. 肺孢子菌肺外感染的临床表现和诊治研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2022,17(2):163
- [13] TANG G, TONG S, YUAN X, et al. Using routine laboratory markers and immunological indicators for predicting pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients [J]. *Front Immunol*,2021,(12):652383
- [14] 王莹. (1,3)- β -D 葡聚糖检测与半乳甘露聚糖抗原检测诊断侵袭性真菌感染的临床价值分析[J]. 中国现代药物应用,2023,17(14):79
- [15] 段艳,徐媛,雷雯朴. 非 HIV 人群感染耶氏肺孢子菌肺炎的诊治研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2022,17(5):435
- [16] 吴瑞珊,刘婉婷,龙天娣,等. 宏基因组二代测序技术在呼吸系统感染病原学诊断中的应用价值[J]. 热带医学杂志,2024,24(2):171
- [17] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组,中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组,中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2021,44(2):107
- [18] JIANG J, BAI L, YANG W, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients: a retrospective study [J]. *Infect Dis Ther*,2021,10(3):1733
- [19] 官原,宋新宇. 20 例耶氏肺孢子菌肺炎的临床特点及宏基因组二代测序在其诊断中的价值[J]. 中国真菌学杂志,2023,18(4):296
- [20] CORPO O D, BUTLER-LAPORTE G, SHEPPARD D C, et al. Diagnostic accuracy of serum (1-3)- β -D-Glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*,2020,26(9):1137
- [21] LIU L, YUAN M, SHI Y, et al. Clinical performance of BAL metagenomic next-generation sequence and serum (1,3)- β -D-Glucan for differential diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia and pneumocystis jirovecii colonisation [J]. *Front cell infect microbiol*,2021,11:784236
- [22] JIANG J, BAI L, YANG W, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients: a retrospective study [J]. *Infect Dis Ther*,2021,10(3):1733

(收稿日期:2024-08-22)

引文格式:田卓,马金春.前列地尔联合参麦注射液治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清炎症指标的影响[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):126-129.

前列地尔联合参麦注射液治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清炎症指标的影响

田卓,马金春*

(湖北理工学院附属黄石爱康医院消化内科,湖北黄石435000)

摘要:目的 探讨前列地尔联合参麦注射液治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)的影响。方法 选取就诊于本院的急性重症胰腺炎患者122例,利用随机数字表将其分别纳入对照组和观察组,每组61例,前者行参麦注射液治疗,后者在此基础上增加前列地尔治疗,对两组临床疗效、症状恢复、血生化结果以及不良反应进行观察和分析。结果 观察组治疗总有效率同对照组相比,前者更高(90.16% VS 75.41%)($P < 0.05$);观察组腹痛、腹胀、恶心呕吐及胃肠功能恢复时间均较对照组短($P < 0.05$);两组治疗后淀粉酶(AMY)、乳酸脱氢酶(LDH)、脂肪酶(LPS)、肌酐(Cr)水平均较治疗前下降,白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)水平较治疗前升高,且观察组AMY、LDH、LPS、Cr水平较对照组低,ALB、PA水平较对照组高($P < 0.05$);观察组治疗后CRP、PCT、IL-6水平相对对照组更低($P < 0.05$);观察组不良反应发生率较对照组无明显差异(9.84% VS 8.20%)($P > 0.05$)。结论 前列地尔有利于加强参麦注射液在急性重症胰腺炎中的临床疗效,改善患者临床症状、血清生化结果,且安全性好,值得临床推广。

关键词:急性重症胰腺炎;前列地尔;参麦注射液;C反应蛋白;降钙素原

中图分类号:R576

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0126-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024102001



Efficacy of Alprostadil Combined with Shenmai Injection in the Treatment of Acute Severe Pancreatitis and its Effect on Serum Inflammatory Markers

TIAN Zhuo, MA Jin-chun

(Department of gastroenterology, Huangshi Aikang Hospital affiliated to Hubei Institute of Technology, Huangshi Hubei 435000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the efficacy of alprostadil combined with Shenmai injection in the treatment of acute severe pancreatitis (SAP) and its effect on serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). **Methods** 122 patients with SAP admitted to the hospital were enrolled and divided into control group and observation group by random number table method with 61 patients in each group. The control group was treated with Shenmai injection, and the observation group was treated with alprostadil based on the treatment of the control group. The clinical effects, recovery time of clinical symptoms, serum biochemical indicators, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the total effective rate of treatment in the observation group was higher (90.16% vs 75.41%) ($P < 0.05$), the recovery time of abdominal pain, bloating, nausea and vomiting and gastrointestinal function in the observation group was shorter ($P < 0.05$). After treatment, the levels of amylase (AMY), lactate dehydrogenase (LDH), lipase (LPS) and creatinine (Cr) were decreased, and the levels of albumin (ALB) and prealbumin (PA) were increased in the two groups. Compared with the control group, the levels of AMY, LDH, LPS and Cr in the observation group were lower, and the levels of ALB and PA in the observation group were higher ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, PCT and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (9.84%) and the control group (8.20%) were nosignificantly difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Alprostadil can help strengthen the clinical efficacy of Shenmai injection

* 通信作者, E-mail: 1440321262@qq.com

in acute severe pancreatitis, improve the clinical symptoms and serum biochemical improvement effect, and has good safety and is worthy of clinical promotion.

KEY WORDS: Severe acute pancreatitis; Alprostadi; Shenmai injection; C-reactive protein; Procalcitonin

急性胰腺炎为胰酶在胰腺内被激活后所发生的一系列炎症反应,可导致胰腺组织发生自身消化、出血甚至坏死等,其发病主要与胆石症、暴饮暴食等有关^[1-2],临床以急性上腹痛、恶心呕吐、发热、血胰酶增高等为主要表现。急性重症胰腺炎是以胰腺局部炎症反应为典型特征的急腹症,为急性胰腺炎特殊类型,病情变化复杂,常合并多种并发症,严重者可继发败血症,死亡率高^[3-4]。临床急性重症胰腺炎以非手术治疗为主,参麦注射液是常用治疗药物之一,其主要成分为红参和麦冬,相关研究显示其在急性重症胰腺炎患者中可增强免疫功能^[5]。前列地尔主要成分为前列腺素E1,可调节机体微循环功能障碍,具有抗炎、抗血小板凝集作用,也是急性重症胰腺炎的治疗药物之一^[6]。本研究将两者结合使用,探讨其在急性重症胰腺炎患者中的疗效,并分析两者联合对患者血清C反应蛋白和降钙素原的影响,旨在为临床治疗提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月至2024年4月122例就诊我院的急性重症胰腺炎患者,纳入标准:①存在上腹痛、恶心呕吐、发热等症状,符合急性重症胰腺炎相关诊断标准^[7];②年龄>18岁;③发病至入院时间<48h。排除标准:①心、肝、肾、肺等重要器官功能障碍者;②合并肠梗阻、上消化道溃疡穿孔、急性胆囊炎、急性阑尾炎者;③合并免疫系统疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤者;④对前列地尔、参麦注射液过敏者;⑤妊娠或哺乳期者。纳入患者按随机数字表法均分为两组,两组一般资料比较无显著差异($P>0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别 (男/女)	年龄 /岁	急性生理学及慢性健康状态II (APACHE II)评分	发病至入院 时间/h
观察组(n=61)	33/28	45.39±5.73	20.67±2.20	9.75±1.38
对照组(n=61)	35/26	46.12±5.81	20.59±2.31	9.63±1.59

1.2 方法

两组均给予胃肠减压,减少胰腺分泌、抗炎、

抗感染、禁食、禁水、营养支持、维持水电解质/酸碱平衡、抑酸等常规治疗,并在此基础上给予参麦注射液(大理药业股份有限公司,国药准字Z20093648,规格50mL/瓶)治疗,用药方法为取50mL药物,用5% 250mL葡萄糖溶液进行溶解,然后以静脉滴注形式注入患者体内,1次/d。观察组在上述基础上给予前列地尔(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字H20100179,规格2mL:10 μ g)治疗,用药方法为在0.9% 100mL氯化钠溶液中溶入10 μ g药物后以静脉滴注形式注入患者体内,1次/d。两组均连续干预7d。

1.3 观察指标

①临床疗效:参照《中国急性胰腺炎诊治指南》^[7]制定。显效:干预5d后,患者胰腺以及肝肾功能均已恢复正常,无上腹痛、恶心呕吐等症状;有效:治疗7d后,患者胰腺及肝肾功能基本恢复正常,且腹痛、恶心呕吐等症状明显改善;无效:治疗7d后上腹痛、恶心呕吐、发热等症状无改善甚至加重。总有效率计算方式为显效率与有效率之和。②临床症状:即对患者腹痛、腹胀、恶心呕吐以及胃肠功能改善时间进行记录和对比。③血清生化指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血5mL,采用Olympus AU5400全自动生化分析仪检测淀粉酶(amyase, AMY)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、脂肪酶(lipase, LPS)、肌酐(creatinine, Cr)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)水平。④炎症指标:分别于治疗前后对患者血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平进行检测,方法上同。⑤不良反应:比较两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 20.0软件对数据进行处理,对计数资料以(%)描述,采用卡方检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,采用t检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组治疗总有效率同对照组相较,前者更

高(90.16% vs 75.41%)($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=61)	42(68.85)	13(21.31)	6(9.84)	55(90.16)*
对照组(n=61)	30(49.18)	16(26.23)	15(24.59)	46(75.41)

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床症状恢复时间

观察组腹痛、腹胀、恶心呕吐及胃肠功能恢复时间均较对照组短($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床症状恢复时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	恶心呕吐消失时间	胃肠功能恢复时间
观察组(n=61)	5.38±0.61*	5.80±0.64*	2.33±0.59*	3.56±0.38*
对照组(n=61)	6.24±1.17	6.49±1.14	3.02±0.80	4.05±0.57

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清生化指标

两组治疗后 AMY、LDH、LPS、Cr 水平均较治疗前下降,ALB、PA 水平较治疗前升高,且观察组 AMY、LDH、LPS、Cr 水平较对照组低,ALB、PA 水平较对照组高($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AMY(U/L)		LDH(U/L)		LPS(U/L)		Cr($\mu\text{mol/L}$)		ALB(g/L)		PA(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=61)	664.10±79.23	120.68±12.24**	379.92±20.31	140.01±10.42**	458.54±27.52	219.61±11.88**	203.63±38.08	80.07±21.12**	28.19±3.45	36.57±2.91**	163.46±8.38	291.20±10.36**
对照组(n=61)	666.83±80.22	130.73±13.40*	378.54±21.56	147.33±12.19*	459.31±26.79	234.59±13.37*	204.46±37.28	104.13±23.39*	28.24±2.85	34.64±2.21*	164.62±7.11	283.78±9.13*

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

2.4 两组炎症指标比较

观察组与对照组 CRP、PCT、IL-6 治疗后水平均较治疗前低,且观察组相对更低($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		PCT(pg/ml)		IL-6(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=61)	287.42±36.26	73.57±20.04**	44.81±12.59	25.23±6.95**	107.43±10.22	45.63±5.68**
对照组(n=61)	289.38±35.12	90.60±22.18*	44.85±12.30	29.42±7.86*	108.05±10.14	54.58±6.34*

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

2.5 两组不良反应比较

观察组治疗期间不良反应共出现6例(2例颜面潮红、4例头晕),总发生率为9.84%,而对照组共出现5例(2例头晕、2例头痛、1例发热),总发生率为8.20%,两组相较无明显差异($\chi^2 = 0.100, P > 0.05$)。

3 讨论

急性重症胰腺炎可由微循环功能障碍、细胞凋亡、凝血功能障碍等导致^[8],从而引起胰腺及周围组织弥漫性出血甚至坏死,还可因炎性因子反应引起全身炎症反应综合征以及多器官功能障碍^[9-10],故临床对此类疾病多采取非手术治疗。前列地尔属于高生物活性物质,为前列腺素 E1 的

脂微球载体制剂,用药中药物活性下降速度慢,以脂微球为载体快速作用于病变位置^[11]。有研究^[12]反映,前列地尔可通过抑制胰腺消化酶释放,减轻胃酸对胰腺外分泌功能的刺激,从而阻断急性重症胰腺炎的病情发展。参麦注射液是生脉散的衍变方,主治益气固脱、养阴生津、生脉,主要成分为人参皂苷、人参多糖、有机酸等,对机体抗应激能力具有加强作用,并可促进内皮细胞释放血管舒张因子,同时可扩张血管,改善微循环。本研究将前列地尔、参麦注射液联合应用于急性重症胰腺炎治疗中,且取得良好成效。

本研究结果中,观察组相较存在更高疗效及更短恢复时间,提示前列地尔有助于加强参麦注射液对急性重症胰腺炎的疗效,促进恢复。分析其原因可能为参麦注射液中含有黄酮、铁、维生素 A 等抗氧化物质,可清除自由基,提升胰腺组织对缺氧的耐受性,促进微循环改善;而前列地尔主要成分前列腺素 E₁ 对单核巨噬细胞膜上的环磷酸腺苷酶具有激活作用,可促进细胞内环磷酸腺苷酶活性提高,从而对活性氧产生进行抑制,并可维持机体血栓素 A1 与前列环素 I2 平衡,同时对血栓素 A2 释放具有抑制作用,从而使肾血流量增加、降低肾血管阻力,防止血小板凝集进而抑制微循环。二者联合治疗发挥协同作用,改善胰腺组织微循环障碍,促进良好转归。酶在人体分布较为广泛,如肌酸激酶、同工酶、AMY、LPS 等,而临

床研究表明急性胰腺炎患者其 AMY 水平较高,并在发病后 12~72h 内达到峰值,3~5d 逐渐恢复正常,是急性胰腺炎常用诊断指标^[13]。LPS 由机体胰腺泡合成,急性胰腺炎患者发病后 4~8h 其水平明显升高,并于 24h 达到峰值,其特异性较好^[14]。LDH 是临床常见生化指标,广泛存在于骨骼肌、心脏、肺等组织中,是心肌损伤判断常用指标,研究指出急性重症胰腺炎患者可出现心功能障碍,此时 LDH 水平上升^[15]。Cr 是肌肉在人体内代谢产物,为肾功能检查常见指标,急性肾损伤是急性重症胰腺炎常见并发症,研究显示在其发病 12h 后可达到峰值^[16]。ALB、PA 是急性重症胰腺炎患者评估机体炎性反应的重要指标,全身炎性反应综合征可使毛细血管通透性增加,造成血浆蛋白渗漏。本研究中,观察组 AMY、LDH、LPS、Cr 等生化指标均得到明显改善,且优于对照组,表明在参麦注射液基础上加用前列地尔有利于加强对具体代谢水平的改善。CRP 通过于炎症急性期出现分泌水平异常升高,因此,检测水平异常可对疾病活动期具有提示。PCT 由 116 个氨基酸组成,正常情况下机体血液中含量基极低,而当机体发生细菌侵袭等感染时,其分泌水平可异常升高,导致其血液浓度快速上升^[17]。IL-6 可分泌于多种细胞,如单核/巨噬细胞等,在机体炎性反应、应激反应以及免疫调节等过程中均参与重要作用^[18]。本研究结果中观察组 CRP、PCT、IL-6 治疗后水平同对照组相较均更低,结果表明在参麦注射液基础上加用前列地尔对有利于进一步改善患者炎性水平。其原因可能为前列地尔对患者机体微循环改善明显,促进局部血流速度,从而促进血液吸收炎性因子。可对单核、巨噬细胞产生抑制作用,进而对 IL-6 生成进行抑制。此外,本研究中观察组不良反应发生率相较对照组无明显差异,提示前列地尔并未增加药物不良反应发生风险。

综上所述,在参麦注射液治疗基础上使用前列地尔,可增强对急性重症胰腺炎的治疗效果,改善 AMY、LDH、LPS、Cr、ALB、PA 等血清生化指标,减轻炎性反应,安全性好,可推广应用。

参考文献:

[1] 赵腾飞,费爱华.糖化血红蛋白对急性胰腺炎危险分层及预后评估的应用价值[J].医学研究杂志,2024,53(4):166
[2] 陈俊飞,王笑笑,胡景卉,等.CT 影像学对急性胰腺炎严重性预测价值[J].临床放射学杂志,2023,42(2):279

[3] 高翔,刘梅梅,姚琪琪,等.大承气汤联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J].中华中医药学刊,2023,41(2):238
[4] 段荣,赵晨,唐飞飞.qSOFA 联合血小板平均体积对老年急性重症胰腺炎预后的预测价值[J].中国老年学杂志,2023,43(6):1336
[5] 王建刚,王玉波,孔娜.参麦注射液联合肠内营养治疗高脂血症性重症急性胰腺炎的临床研究[J].中国医药导报,2019,16(29):136
[6] 吴林,孔晓霞,郑桂贞,等.早期 CRRT 联合前列地尔治疗高脂血症性急性重症胰腺炎[J].西部医学,2022,34(2):270
[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会.中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2706
[8] 徐家丹,戴笠,王中新.全身免疫炎症指数对中度重症和重症急性胰腺炎的预测价值[J].重庆医学,2023,52(14):2175
[9] 曹海明,李昌平.急性胰腺炎并发全身炎症反应综合征列线图预测模型的构建[J].安徽医药,2024,28(3):576
[10] 魏学军,李柏林,孙高云,等.升降散辅助血液净化治疗重症急性胰腺炎继发多器官功能障碍临床观察[J].中国中医急症,2024,33(2):306
[11] 韩晓环,李梅霞,吴娜娜.低分子肝素联合前列地尔治疗高脂血症性 SAP 患者的临床疗效[J].医学临床研究,2024,41(3):389
[12] 信然然,霍丽丽,刘岩.前列地尔联合血必净治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-6 降钙素原的影响[J].山西医药杂志,2020,49(2):137
[13] 许彬彬,于蓉,李兴.血清降钙素原,淀粉酶,白蛋白和乳酸脱氢酶水平在急性重症胰腺炎临床诊断及病情评估中的作用[J].中国医师进修杂志,2024,47(2):107
[14] 汪涛,丁娟娟,冒秀宏,等.MSCT 与超声联合 S-AMY, LPS 检测对重症急性胰腺炎的诊断价值研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(11):132
[15] 曹子君,潘日虹,徐广民,等.NLR,LDH,WBC 水平与合并脂肪肝的急性胰腺炎严重程度的相关性以及对预后的预测价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(2):220
[16] 李晓玲,李芳芳,尹佳萌,等.血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,核转录因子- κ B 及血清肌酐对重症急性胰腺炎伴急性肾损伤的预测价值[J].中华生物工程医学杂志,2022,28(1):49
[17] 王磊,陈丽莉,谢树金,等.老年重症急性胰腺炎继发胰腺感染的病原菌分布及其与血清 PCT,PA,FIB,HSP70 和 HMGB1 的相关性[J].海南医学,2024,35(3):358
[18] 张友华,蔡天斌,吕光宇.外周血 CD64 感染指数和 IL-6 水平联合检测对急性重症胰腺炎的预后评估价值[J].热带医学杂志,2023,23(8):1095

(收稿日期:2024-10-20)

引文格式:刘嵘,陈炜,张巧,等.参甲胶囊联合谷维素对糖尿病患者心脾两虚型阳痿的临床疗效[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):130-132.

参甲胶囊联合谷维素对糖尿病患者心脾两虚型阳痿的临床疗效*

刘 嵘¹,陈 炜^{2**},张 巧³,王 文⁴

(1.咸宁市中医医院糖尿病肾病科,湖北 咸宁 437100;2.咸宁市中医医院药剂科;
3.咸宁市中医医院糖尿病肾病科;4.咸宁市中医医院检验科)

摘要:目的 研究院内制剂参甲胶囊联合谷维素对糖尿病患者心脾两虚型阳痿的临床疗效观察。方法 选取我院收治的糖尿病并发阳痿患者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组各 30 例。对照组采用一般西药治疗,观察组在西药治疗的基础上,用院内制剂参甲胶囊联合谷维素治疗,比较两组血液生化指标、阳痿改善情况。结果 治疗后,观察组空腹血糖、餐后 2h 血糖显著低于对照组($P < 0.05$);心脾两虚型阳痿的主要典型症状倦怠乏力、纳呆食少、尿频、心悸失眠、阳痿,观察组与对照组相比有显著性改善($P < 0.05$),国际勃起功能指数(IIEF-5)评分情况观察组较对照组有显著提升($P < 0.05$)。结论 参甲胶囊联合谷维素治疗心脾两虚型阳痿的糖尿病患者,血糖水平稳定,心脾两虚型阳痿情况得到改善,值得临床推广应用。

关键词:糖尿病;心脾两虚型;阳痿;参甲胶囊;谷维素

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0130-003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024092904



Clinical Effects of Shenjia Capsule Combined with Oryzanol on the Impotence of Diabetes Mellitus Patients with Deficiency of Both Heart and Spleen

LIU Rong, CHEN Wei, ZHANG Qiao, et al

(Department of diabetic nephropathy, Xianning hospital of traditional Chinese medicine, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Objective To study the clinical effect of hospital preparation Shenjia capsule combined with oryzanol on patients with diabetes impotence of heart and spleen deficiency. **Methods** 60 cases of diabetes mellitus complicated with impotence in our hospital were chosen and randomly divided into control group and observation group, with 30 cases in each group. The control group were treated with general western medicine, the observation group were received Shenjia capsule based on the treatment of the control group, The improvement of blood biochemical indexes and impotence were compared between the two groups. **Results** The fasting blood glucose and 2-hour postprandial blood glucose in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the main typical symptoms of impotence with deficiency of both heart and spleen, such as fatigue, lack of appetite, frequent urination, palpitation, insomnia and impotence were significantly improved in the observation group ($P < 0.05$). The scores of international index of erectile function (IIEF-5) of the patients in the observation group was significantly higher than those in the control group. **Conclusion** Shenjia capsule combined with oryzanol is an effective treatment for maintaining the blood glucose level of diabetic patients and improving the impotence due to deficiency of both heart and spleen, and worthy of clinical application.

KEY WORDS: Diabetes; Deficiency of both heart and spleen; Impotence; Shenjia capsule; Oryzanol

糖尿病易引起并发症,男性功能障碍就是其中之一,主要原因是糖尿病患者血糖控制不佳,体内的高糖状态导致男性的性功能紊乱^[1]。阴茎是

由自主神经支配,自主神经是由交感、副交感神经两大系统组成,受大脑皮质和下丘脑的支配和调节,主要支配平滑肌、心肌、腺体分泌、内脏活动,

* 基金项目:2023年湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2023M055)

** 通信作者, E-mail: 51906668@qq.com

不受主观意志所控制。男性的性功能障碍在中医属于阳痿范畴,其临床症状有阳痿不举、遇劳加重,心悸失眠、多梦,食少纳呆、腹胀便溏,舌质淡暗苔白,脉细弱^[2]。若糖尿病患者出现了阳痿的症状,一方面需要积极调节控制血糖,避免自主神经功能紊乱加重,另一方面及时服用营养神经的药物。

院内制剂参甲胶囊是我院名老中医在临床使用了30余年的降糖药。前期是散剂,后改为胶囊剂,我院糖尿病肾科在临床中发现参甲胶囊联合谷维素对糖尿病患者心脾两虚型阳痿有显著疗效。因此,本研究选取我院60例糖尿病并发心脾两虚型阳痿患者为研究对象,用院内制剂参甲胶囊联合谷维素治疗,并进行对比,为临床糖尿病并发心脾两虚型阳痿提供新的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 诊断及纳入排除标准

中医以《实用中医内科学》的心脾两虚型阳痿诊断标准^[3]:主症为坐卧不安、多梦、心悸不宁、善惊;次症为脉细,胸闷气短。患者出现阴茎不举或者举而不坚的临床症状称之为阳痿。

西医以《诊断学》男性的性功能障碍诊断标准^[4]:临床表现为性欲低下或亢进,或勃起困难、早泄、射精过快或迟缓等。

纳入标准:①所有患者均符合《内科学》糖尿病诊断的2型糖尿病诊断标准^[5];②符合以上诊断标准;③年龄40岁以上;④病程1年以上。排除标准:①有精神分裂、心境障碍等疾病;②有内脏器质性病变;③有认知障碍;④外生殖器外伤、畸形。

1.2 一般资料

选取了2023年1~4月我院收治的糖尿病并发心脾两虚型阳痿患者60例为研究对象,随机分两组。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者知情同意。

对照组30例,年龄40~55岁,平均(49.19±6.43)岁;病程1~8年,平均(7.27±0.43)年。

观察组30例,年龄40~55岁,平均(47.87±6.06)岁;病程1~8年,平均(6.98±0.88)年。

1.3 方法

两组患者均常规糖尿病治疗及维持糖尿病饮食,对照组患者采用西药治疗,如阿卡波糖胶囊(绿叶制药,国药准字H20020391),50mg/次,3次/d,配食物同吃;盐酸二甲双胍缓释片(广东赛

康制药厂有限公司,国药准字H20178002),早、晚各一次,2次/d,常用初始剂量为0.5g/次。然后,根据糖尿病患者实际情况个体化用药。观察组患者在西药治疗的基础上加用院内制剂参甲胶囊(咸宁市中医医院制剂室生产,生产批号:科研制剂20230112)5粒/次,3次/d。联合谷维素(济宁市安康制药有限责任公司,批号:20230127)3片/次,3次/d。两组均连续治疗2个月。

参甲胶囊处方组成:太子参30g,知母10g,炒白术10g,葛根15g,鳖甲30g,苍术15g,丹参15g,地龙15g,茯苓20g,广木香6g,红花6g,黄芪40g,山药15g,熟地黄15g,淫羊藿20g,肉桂5g。

1.4 评价指标

两组糖代谢情况观察指标^[6-7]:空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(GHb)。

两组治疗效果判定标准:根据《中国中西医结合男科科学》^[2]以及本次研究60位患者的实际情况,来确定患者共性的临床特征,心脾两虚型阳痿整理后有“倦怠乏力、纳呆食少、尿频、心悸失眠、阳痿”,在治疗中通过电子问卷的方式每日收集患者反馈的信息,倦怠乏力显效评判标准是患者治疗后说话、走路、做事等力不从心、无力感明显减轻,反之就是无效;纳呆食少显效评判标准是患者明显感觉有胃口食欲好,反之就是无效;尿频显效评判标准是患者明显感觉小便的次数比没治疗前明显减少,反之就是无效;心悸失眠显效评判标准是患者心中悸动,失眠感觉比治疗前减少,反之无效;阳痿显效评判标准是男士患者会阴部有举起的明显改善,反之为无效,收集回馈信息进行分析总结^[8];比较治疗前后患者国际勃起功能指数(IIEF-5)评分情况^[9],大于22分为正常勃起^[10]。

1.5 统计学方法

用SPSS 23.0分析,数据采用(均数±标准差)表示;组间数据采用两样本均数 t 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 糖代谢指标比较

治疗前两组FPG、2hPBG、GHb均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组糖代谢指标均显著改善($P < 0.05$),其中观察组各指标显著低于对照组,有显著性差异($P < 0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后糖代谢指标($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG/(mmol/L)		2hPBG/(mmol/L)		GHb/(mg/dL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	10.5±0.4	6.1±0.6*	10.7±1.1	7.8±0.8*	8.7±1.2	7.4±0.9*
观察组	30	10.7±0.1	5.4±0.1*#	11.1±1.0	6.6±0.5*#	8.9±1.0	6.5±0.5*#

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

2.2 治疗效果比较

观察组与对照组相比,临床症状(倦怠乏力、纳呆食少、尿频、心悸失眠、阳痿)有显著改善($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗效果比较($n = 30$)

组别	倦怠乏力		纳呆食少		尿频		心悸失眠		阳痿	
	显效	无效	显效	无效	显效	无效	显效	无效	显效	无效
对照组	10	20	8	22	9	21	9	21	1	29
观察组	24*	6	25*	5	17*	13	26*	4	27*	3

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 IIEF-5 评分比较

通过治疗,对照组痊愈1例,观察组痊愈11例,两组治愈率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。IIEF评分治疗前无显著差异,治疗后观察组较对照组明显提升($P < 0.05$),见表3。

表3 两组治疗前后 IIEF-5 评分比较($n = 30$)

组别	治疗前($\bar{x} \pm s$,分)	治疗后($\bar{x} \pm s$,分)	治愈率/%
对照组	10.73±2.55	11.50±2.73	1(3.33)
观察组	10.63±2.22	16.96±2.13*	11(36.67)*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

单纯西药治疗已无法满足广大患者对高效诊疗糖尿病的愿望,目前,临床合理规范的中医诊疗方案是糖尿病患者迫切需求的。我院的院内制剂“参甲胶囊”主要功效是益气健脾、滋阴清热、活血化瘀、温肾壮阳。对糖尿病患者并发心脾两虚型阳痿疗效显著,处方中太子参益气健脾,生津润肺;鳖甲具有滋阴潜阳,归肝肾经滋阴,两味均为君药,主要治疗气阴两虚,滋补脾肾经;炒白术、苍术、茯苓、淫羊藿为臣药助君药燥湿健脾、补肾,又

能利水渗湿;知母、葛根等均有滋阴生津的作用,治疗兼证津亏,而丹参、红花、僵蚕、地龙、广木香主要以活血行气、通经络为主,治疗络脉瘀阻,经失养,以上都为佐药,既能协助君、臣药以加强治疗作用,又直接治疗兼证;肉桂为使药,引火归元,入心、脾、肝、肾经。

本次研究中发现观察组使用了参甲胶囊配合谷维素以后与对照组相比血糖控制稳定($P < 0.05$),倦怠乏力、纳呆食少、尿频、心悸失眠、阳痿症状得到了很好的改善,IIEF-5评分较对照组有显著提升($P < 0.05$)。该研究证明我院院内制剂参甲胶囊不仅能调节血糖稳定,还能改善男性的性功能障碍,特别是谷维素本身就有营养神经的作用,两者配合使用对糖尿病心脾两虚型阳痿改善显著。

参考文献:

- [1] 李丽乐,张征宇,倪京丽,等. 中药足浴治疗糖尿病胃肠植物神经功能紊乱的临床疗效观察[J]. 中国现代医生,2019,57(31):26
- [2] 贾金铭. 中国中西医结合男科学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2005:113
- [3] 王永炎,严世芸. 实用中医内科学[M]. 第2版. 上海:上海科学技术出版社,2009:198
- [4] 陈文彬,潘祥林. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:156
- [5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2018:779
- [6] 邢登洲,王志刚,马小军,等. 加味百合地黄汤加减联合西药对更年期糖尿病便秘女性糖代谢及植物神经功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(11):2649
- [7] 李涛. 参芪降糖颗粒治疗150例2型糖尿病患者临床疗效[J]. 求医问药(下半月),2012,10(11):1010
- [8] 颜俊锋,吕伯东. 阴茎海绵体内压测定技术在阴茎勃起功能障碍动物模型中的应用[J]. 中华男科学杂志,2016,22(4):352
- [9] 孙国海,汪珣,韩友峰,等. 2568例勃起功能障碍患者阴茎海绵体动脉血流分析[J]. 中华男科学杂志,2023,29(5):436
- [10] 李振,李向团,王昊,等. 针药并用治疗气阴两虚兼瘀型糖尿病性勃起功能障碍的疗效观察及对血管内皮功能及相关生长因子的影响[J]. 上海针灸杂志,2024,43(1):24

(收稿日期:2024-09-09)

引文格式:徐方蔚,姚翠婵.基于系统评价的二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):133-137.

基于系统评价的二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性研究

徐方蔚,姚翠婵

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心,广东 广州 510620)

摘要:目的 基于从痰论治的理论,对二陈汤为基本方治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床试验进行 Meta 分析,为其治则治法及临床疗效提供循证医学证据。方法 全面搜索国内外公开发表的以二陈汤为基本方治疗 CVA 的临床试验,进行文献筛选和数据提取,应用 Cochrane 系统评价方法,对其临床总疗效、患儿随访期间复发率等进行 Meta 分析。结果 二陈汤加减方治疗儿童 CVA 在临床总疗效优于单纯西医疗疗;同时,采用二陈汤加减方单用或联合西医疗疗后复发率较低。结论 从痰论治儿童 CVA 在临床具有一定准确性和合理性。

关键词:咳嗽变异性哮喘;二陈汤;中医药;儿童;Meta 分析

中图分类号:R725.6

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0133-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024071811



Efficacy and Safety of Er Chen Tang Plus and Minus Formula for the Treatment of Cough Variant Asthma in Children Based on Systematic Evaluation

XU Fang-wei, YAO Cui-chan

(Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510620, China)

ABSTRACT: Objective Based on the theory of phlegm-based treatment, a meta-analysis was conducted on the clinical randomized controlled trials of using Er Chen Tang as the basic formula for treating cough variant asthma (CVA), to provide evidence-based medical evidence of its treatment principle and therapeutic efficacy. **Methods** We comprehensively searched for domestic and overseas published clinical trials on the treatment of CVA with Er Chen Tang as the basic formula, conducted literature screening and data extraction, and applied the Cochrane systematic evaluation method to conduct meta-analysis on the total clinical efficacy, recurrence rate during the follow-up period of the affected children, and so on. **Results** The treatment of CVA in children with Er Chen Tang plus and minus formula was better than the treatment with western medicine alone in terms of total clinical efficacy, at the same time, the relapse rate was lower after using Er Chen Tang plus and minus treatment alone or in combination with western medicine. **Conclusion** The phlegm-based treatment of CVA in children has certain accuracy and rationality in clinical treatment.

KEY WORDS: Cough variant asthma; Er Chen Tang; Traditional Chinese medicine; Children; Meta-analysis

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是以咳嗽为唯一或主要症状的特殊类型哮喘,也是儿童慢性咳嗽中最常见的疾病之一^[1-2],目前医学界普遍认为 CVA 是支气管哮喘的一个亚型,其发病机制与典型哮喘相似,是由多种炎性细胞共同参与的气道慢性炎症引起的气道高反应^[3-4]。我国古代医籍中并没有与 CVA 相对应的病名记

载,现代医家根据其咳嗽反复发作、迁延难愈的临床特点,可将其归属于“咳嗽”“久咳”“呛咳”“顽咳”等范畴。从小儿生理病理特点考虑,小儿肺脾肾常不足,认为咳嗽变异性哮喘长期咳嗽,病程长,迁延难愈,具有发作性,反复性的特点,与哮喘“伏痰”病机相似,其病机根本在于脏腑功能失调,主要责之肺脾肾三脏,导致津液代谢障碍,而致痰

湿内伏。二陈汤作为治疗痰证的祖方,其加减应用的临床治疗作用十分确切。本研究旨在通过全面搜集有关二陈汤类方及加减方治疗小儿咳嗽变异性哮喘的随机对照试验,运用 Cochrane 系统评价方法^[5],为二陈汤类方及加减方治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效和安全性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型。临床随机对照实验,检索文章类型为中文或英文。该系统综述及 Meta 分析的研究方案已经在 PROSPERO 国际系统综述注册平台注册,注册号为 CRD42020164307 (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>)。该系统综述及 Meta 分析优先报告的条目为 PRISMA 指南进行报告。

(2)研究对象。患儿年龄 < 18 岁,诊断符合中华医学会儿科呼吸学组制定的标准^[2],无其他器质性疾病。

(3)干预措施。试验组采用二陈汤类方或其基本方加减的治疗方案治疗,对照组为常规西药治疗。

(4)结局指标。①总有效率:将显效与有效合并为总有效人数,总有效率 = (显效人数与有效人数之和)/总人数;②复发率:复发率 = 复发人数/有效人数 × 100%;③不良反应。

1.2 排除标准

①动物实验、名老中医经验、理论探讨、个案报道、非临床随机对照试验。②非咳嗽变异性哮喘患儿,如典型哮喘患儿、上气道咳嗽综合征、过敏性鼻炎、感染后咳嗽等引起慢性咳嗽患儿。③治疗组在采用中西医结合或联合中医外治法如针刺、艾灸、推拿、贴敷等治疗。④结局指标不完整,试验未进行明确统计处理。⑤重复发表的文献,纳入最为详细报道的文献进行分析。

1.3 检索策略

以主题词联合自由词为总的检索原则,计算机检索英文网站: PUBMED 及四大中文网站:中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)及万方数据库(Wan Fang Data),检索时限为各数据库建库日期至 2023 年 10 月 1 日。

中文检索词为:咳嗽变异性哮喘、咳嗽变异性哮喘、咳嗽性哮喘、哮喘性咳嗽、中医、中药、中医

药、中草药、中成药。

英文检索词为: Chinese plant drugs、Chinese herbal drugs、Chinese traditional medicine、Chinese medicine、Children、Child。

1.4 文献质量评价与资料提取

严格依据 Cochrane 评价员手册评价纳入文献的偏倚风险评估目录逐条对最终纳入研究的方法学的质量进行评价,资料提取前制作统一的资料数据提取表格,提取数据包括:文献名称,发表时间,试验组和对照组基线资料(总人数、男女人数、平均年龄、性别匹配、结局指标)。审查内容包括:文献的纳入、排除标准,对照组的设置情况。

1.5 统计学方法

根据提取的资料,总结每个纳入研究的特征。如果纳入研究提供的数据不能进行 Meta 分析,则只进行描述性定性分析。如果能进行 Meta 分析,应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料用比值比(OR),以 95% 可信区间(CI)表示。若合并研究间存在异质($P < 0.1, I^2 \geq 50%$),寻找异质性原因,并采用亚组分析,若未找到异质性原因,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,若合并研究间无异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型。潜在的发表性偏倚用漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献纳入情况

共检索获得 3064 篇,通过排除重复的题录 1144 条,剩余 1920 条。通过阅读题名,排除无关文献 1564 篇,获取 356 篇摘要。通过阅读摘要,获取全文 56 篇。仔细阅读全文后,依据纳入排除标准,排除 38 篇,排除的原因分别为:5 篇为慢性咳嗽而非单纯咳嗽变异性哮喘;24 篇干预措施非二陈汤加减方;3 篇干预措施兼有外治疗法;2 篇对照组亦用中药;4 篇随机方案为按就诊先后顺序随机,被认为并不是真正的随机方法,予以排除。最终纳入 18 篇研究进行分析,其中 1 个研究有 3 个组别。

2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入研究均由中文发表,5 篇(27.78%)学位论文,13 篇(72.22%)期刊论文。研究设计为两组者 17 个 RCT,研究设计为三组的 1 个 RCT。纳入的 18 个 RCT,共包含咳嗽变异性哮喘

患儿 1623 例。详见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

RCT 编号	发表时间	样本量	男/女	年龄/岁 (试验组/对照组)	病程/年	干预措施	
						试验组	对照组
苟旭蕾 ^[6]	2016	30/26	1:1/5:8	8.02±1.71/8.07±1.84	--	加味六安煎	孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁)
王艳平 ^[7]	2009	30/30	17:13/8:7	5.29±1.74/4.73±1.58	--	温肺化痰饮	氨茶碱
谭建新 ^[8]	2014	42/42	27:15/25:17	5.53±1.06/6.03±0.54	6.14±0.32/5.84±0.16	温肺化痰饮	氨茶碱
黄洋 ^[9]	2012	39/40	11:9/3:2	8.25±4.87/8.92±4.35	5.4±3.7/5.7±3.2	桑贝保金汤	酮替芬和氨茶碱片
田瑜 ^[10]	2010	77/49	42:44/34:36	6.3±1.5/6.1±1.3	4.2±1.0/4.5±1.0	加味二陈汤	氯溴特罗口服溶液(重者加用丙卡特罗片)
王力宁 ^[11]	2005	54/45	31:23/23:22	4.78±1.56/4.63±1.70	--	麻杏二陈汤	酮替芬+氨茶碱
张月平 ^[12]	2010	117/58	--	6~12	--	射干麻黄汤加减	酮替芬+氨茶碱+布地奈德
李妮 ^[13]	2004	29/21	38/22	2岁5个月~14岁3个月	--	甘梅汤	酮替芬
陶洪 ^[14]	2017	30/30	17:13/13:17	6.50±1.09/6.57±1.27	--	温肺化痰饮	布地奈德加复方异丙托溴铵
袁方 ^[15]	2018	46/46	25:21/24:22	4.5±0.5/4.6±0.7	1.4±0.5/1.3±0.4	温肺化痰饮	布地奈德
严飞飞 ^[16]	2017	39/39	21:18/20:19	7.26±2.79/7.32±2.85	6.26±1.29/6.37±1.34	健脾益气汤	孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁)
徐曼曼 ^[17]	2012	60/60	24:36/41:19	6.1±2.31/5.7±1.95	1.57±0.69/1.16±0.83	健脾益金汤	酮替芬+丙卡特罗
刘翠真 ^[18]	2014	30/30	15:15/16:14	9.23±2.17/9.37±2.26	2.17±0.52/2.21±0.47	泻白温胆汤	布地奈德
张涵 ^[19]	2015	32/33	15:17/6:5	9.73±2.30/9.53±2.25	1.95±0.67/1.90±0.65	温胆白果汤+顺尔宁	孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁)
朱旭强 ^[20]	2019	45/45	24:21/24:21	4.53±1.98/4.23±2.13	--	青龙二陈汤+孟鲁司特	孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁)
桑果 ^[21]	2020	50/50	31:19/29:21	6.3±1.1/6.5±1.2	1~12个月	麻黄咳宁汤+易坦静	氯溴特罗口服溶液
杜方纯 ^[22]	2007	48/47	27:21/26:21	5.8±1.9/5.3±1.5	2.3±1.1/2.5±1.2	中药自拟方+酮替芬	特布他林
徐曼曼 ^[17]	2012	60/60	32:28/41:19	4.9±2.53/5.7±1.95	1.39±1.03/1.16±0.83	健脾益金汤+西药治疗	酮替芬+丙卡特罗
关洋洋 ^[23]	2012	30/30	7:8/1:1	9.53±2.97/9.57±2.84	--	泻白温胆汤+丙卡特罗	盐酸丙卡特罗片(美普清)

2.3 纳入研究的方法学质量

最终纳入的 18 篇文献中,所有研究均提到“随机”,但大多未提及具体随机方法,采用随机数字表法的仅有 7 篇,有 1 篇采用抽签法随机,其余均未说明具体随机方法;2 篇文献报告采用盲法(单盲),易被破盲,具有偏倚高风险,其余均未提及是否采用盲法;所有试验皆未报告是否采用分配隐藏;有 4 篇文献提及脱落及剔除病例,其中 3 篇说明脱落及剔除原因,但未使用意向性分析(ITT 分析),其余文献未见脱落及剔除病例;有 6 篇文献提及“随访”,6 篇文献均明确指出具体随访时间;有 11 篇文献提及不良反应。18 篇文献的总体质量评价结果见图 1 及图 2。

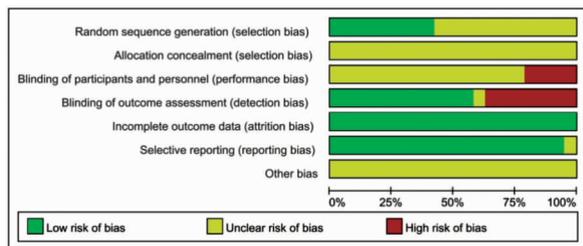


图 1 以二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的 RCT 研究偏倚风险评估

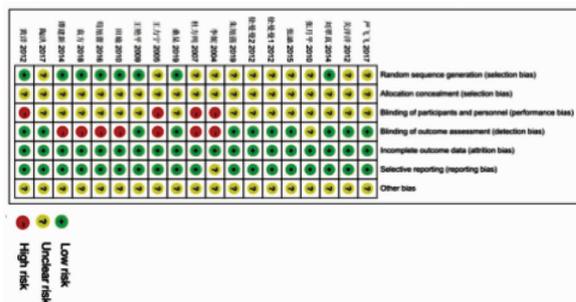


图 2 以二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的 RCT 研究偏倚风险概括

2.4 二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性探讨

2.4.1 二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床总有效率的 Meta 分析

18 篇文献均报道了临床总有效率,有 1 篇文献包含三个组别,分析时将其作为 2 个研究,因此,该 Meta 分析中共有 19 个研究,其中 13 个研究试验组为二陈汤加减方口服,6 个研究试验组为二陈汤加减方口服联合西医治疗,对照组均为相应西医治疗。对纳入的 19 个研究进行总有效率的 Meta 分析。结果显示:与西医治疗相比较,采用二陈汤加减方单用或联合西医治疗儿童 CVA

总体的总有效率优于单纯西医治疗($OR = 3.44$, $95\% CI [2.42, 2.88]$, $P < 0.00001$)。见图3。

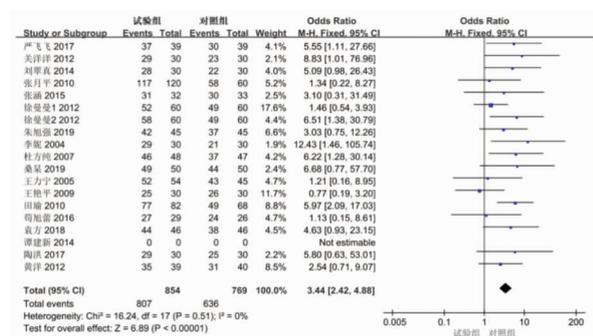


图3 以二陈汤为基本方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的总有效率 Meta 分析森林图

2.4.2 二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘随访复发率的 Meta 分析

共6篇文献报道了试验随访复发率,其中4个研究试验组为二陈汤加减方口服,2个研究试验组为二陈汤加减方口服联合西医治疗,对照组均为相应西医治疗。对纳入的6个研究进行总有效率的 Meta 分析。结果显示:与西医治疗相比较,采用二陈汤加减单用或联合西医治疗后复发率较低,且差异有统计学意义;提示二陈汤加减治疗儿童 CVA 在降低患儿复发率方面优于单纯西医治疗 [$OR = 0.35$, $95\% CI (0.22, 0.55)$, $P < 0.00001$]。见图4。

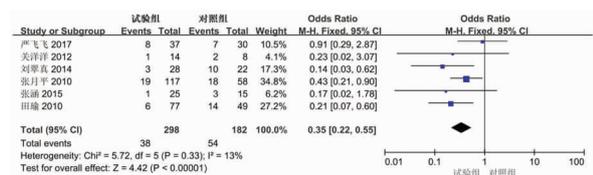


图4 以二陈汤为基本方治疗儿童咳嗽变异性哮喘复发率的 Meta 分析森林图

2.4.3 不良事件

纳入文献中有11篇文献提到了不良反应,其中5篇文献报告治疗中未见明显不良反应,另6篇报告了可控的不良反应,经过减轻药剂剂量后,症状消失。治疗组无不良反应。

2.5 发表偏倚

对二陈汤加减方治疗儿童咳嗽变异性哮喘的研究进行“倒漏斗图”分析,但如图5所示,各个研究虽较为对称地分布在竖线的左右,但是无法形成一个倒置漏斗图形,提示该 Meta 分析存在发表偏倚。

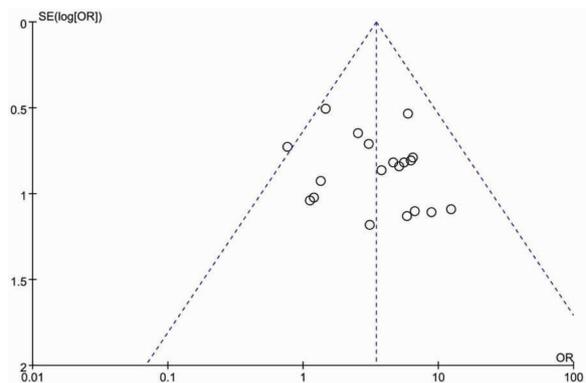


图5 以二陈汤为基本方治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效研究“倒漏斗图”

3 讨论

现代医学多从抗炎、解痉止咳角度对咳嗽变异性哮喘(CVA)进行治疗,西医在糖皮质激素雾化吸入基础上,加盐酸丙卡特罗联合孟鲁司特治疗儿童 CVA,能有效改善患儿肺功能^[24]。中医多从风论治,采用祛风解表、息风解痉法对该病进行治疗,发现该方法可以抗气道炎症反应,降低气道高反应性^[25]。CVA 临床上早期有形之痰的症状常不太明显,更多地表现为气机阻滞的无形之痰,后期有形之痰饮才逐渐凸显。痰隐伏于内,风邪引动,随气机升降出入,流窜脏腑经络,时隐时伏,病程长,迁延难愈,具有反复发作性的特点,与哮喘“伏痰”病机相似,且多数 CVA 患儿常伴有湿疹、过敏性鼻炎等疾病,此种特异性体质的形成不仅与先天禀赋有关,也与后天饮食不当导致痰湿内蕴有关系,《丹溪心法·哮喘》中言:“哮喘必用薄滋味,专主于痰”,《河间六书》亦指出“治咳者,治痰为先”,故“痰”是 CVA 病机中极为关键的一环,在治疗上不仅要消除有形之痰,更要着眼于无形之“伏痰”。清代程国彭在《医学心悟》中描述到:“久咳不已,当补脾以生金,土旺金生,则肺气不虚而肝气不亢,咳嗽自愈。”清代著名医家陈士铎也强调治疗肺系疾病时健脾的重要性,“治肺之法,正治甚难,当转治以脾,脾气有养,则土自生金”。小儿先天禀赋不足,后天精气尚未充盛, CVA 患儿久咳不愈,肺脾两虚,邪气留恋,病程易迁延反复,故治疗上以培土生金法治之。

二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,主要用于理气和中、燥湿化痰,是祛痰的主要代表方,《证治汇补》中亦提到“痰症用药主以二陈汤。取半夏燥脾湿,橘红利滞气,茯苓渗湿和中,甘草益胃缓中,盖湿渗则脾健,气利则中清,而痰自化也”。方中

以半夏为君药,燥湿化痰、降逆和胃,相关研究^[2-3]表明半夏具有抗炎、调脂、修复受损细胞等作用。方中茯苓为臣药,以彰显“燥湿渗湿,则不生痰”,茯苓健脾、利水、渗湿,且在中药现代药理研究下茯苓中含有的大量茯苓多糖和三萜类化合物,此类成分则充分展示茯苓健脾祛湿、利水消肿、安神定气之功能;乌梅性酸,收敛肺气且顾护正气,含有“欲劫之而先聚之”之意,生姜解半夏之毒且降逆止呕;两药合之为佐药,甘草调和诸药。配伍不温不燥,无伤正之虞,全方共践行“治痰先治气”治疗原则,齐奏燥湿健脾、化痰和中之效。《活人书》中言:“二陈汤,治痰之准绳也”,医家汪昂亦有所述:“治痰通用二陈”,故后世医家多以此方治疗疾病,常有奇效。自二陈汤问世以来,后世的类方如金水六君煎、半夏白术天麻汤及各二陈汤类方(麻杏二陈、柴平二陈等)极大地扩展了二陈汤的应用范畴。

于2015年^[26]、2016年^[27]、2018年^[28]发表的小青龙汤类方治疗小儿咳嗽变异性哮喘的Meta分析,其中2015年和2018年文献干预措施仅纳入中医治疗,2016年文献与本研究相类似,干预措施为中医治疗或中西医结合治疗。小青龙汤是治疗“外寒内饮”的代表方剂,以解表化饮为治则,三篇文献均得出与西医常规治疗方案相比,小青龙汤能显著提高咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效,与本研究结果方向一致。但以上文献的结局指标均只有临床总疗效及不良反应,而本研究一方面纳入的结局指标较为详细,具体说明二陈汤类方及其加减方治疗小儿咳嗽变异性哮喘改善情况,更贴合临床需求;另一方面,采用“二陈汤”作为基本方,从痰论治儿童咳嗽变异性哮喘,更符合其“伏痰”夙根的病理机制特点。总的来说,纳入研究的偏倚风险较高或不清楚。首先,分配隐藏是一个用以降低选择偏倚的有效的措施。但是,18篇研究中无一篇报告了分配隐藏。其次,仅有2篇研究对研究对象实施盲法以降低实施偏倚和检测偏倚,且其方法易被破盲。虽有8篇文献提及随访、复发情况,无一研究提及患儿是否进展为典型哮喘,中药远期疗效未得到进一步证实。鉴于上述的多种偏倚,限制了本研究结果的解释。

综上所述,从痰论治儿童咳嗽变异性哮喘在临床治疗的具有一定准确性和合理性,但目前二陈汤加减方治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床试验均是小样本、单中心研究,方法学和报告质量低下,存在发表偏倚,故本研究结论为临床提供依据的

可靠性尚有所欠缺。

参考文献:

- [1]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323
- [2]中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年制订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184
- [3]JAIN M, PARMAR H S. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation[J]. Inflamm Res, 2011,60(5):483
- [4]王宝宝,李玉霞,史正刚,等.浅谈张士卿教授运用二陈汤化裁治疗小儿肺脾二系疾患[J].中国中西医结合儿科学,2020,12(5):463
- [5]GOLDFARB N M. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions cochrane training,2021,free[J]. Journal of Clinical Research Best Practices,2022,18(1):1
- [6]苟旭蕾.六安煎加减治疗儿童咳嗽变异性哮喘脾虚痰热证的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2016
- [7]王艳平.温肺化痰饮治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效及机理研究[D].长沙:湖南中医药大学,2009
- [8]谭建新.温肺化痰饮治疗小儿咳嗽变异性哮喘随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(1):54
- [9]黄洋.桑贝保金汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘及对肺功能、总IgE的影响[D].沈阳:辽宁中医药大学,2012
- [10]田瑜.加味二陈汤治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,13(5):782
- [11]王力宁.麻杏二陈汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘的近期疗效观察[J].广西医科大学学报,2005(5):149
- [12]张月平.射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘120例[J].山西中医学院学报,2010,11(1):48
- [13]李妮.甘梅汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘30例[J].陕西中医,2004(5):392
- [14]陶洪,蒋屏,舒兰,等.温肺化痰饮治疗儿童咳嗽变异性哮喘30例疗效观察[J].湖南中医杂志,2017,33(10):23
- [15]袁方.温肺化痰饮治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J].山西中医,2018,34(9):23
- [16]严飞飞.健脾益气汤加味治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2017,17(8):42
- [17]徐曼曼,任光明,许洪义.健脾益金汤联合西药治疗儿童咳嗽变异性哮喘60例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2012,4(3):204
- [18]刘翠真,王有鹏.泻白温胆汤治疗儿童咳嗽变异性哮喘31例临床观察[J].湖南中医杂志,2014,30(3):15

引文格式:王正,李宁,周先炎,等. 益气和胃胶囊联合常规西药对慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2025, 39(2): 138-141.

益气和胃胶囊联合常规西药对慢性萎缩性胃炎的疗效观察

王正, 李宁, 周先炎, 王学祥

(南阳市第二人民医院中医科, 河南 南阳 473000)

摘要:目的 分析益气和胃胶囊联合常规西药对慢性萎缩性胃炎(CAG)患者胃肠功能、炎症介质等的影响。方法 回顾性分析2021年2月至2023年2月我院122例CAG患者资料,按1:1配对原则分为对照组(奥美拉唑治疗)和观察组(益气和胃胶囊+奥美拉唑治疗),每组各61例。比较两组临床疗效、中医证候积分、胃黏膜病理评分、胃肠功能指标[胃动素(MTL)、表皮生长因子(EGF)、胃泌素(GAS)]、血清炎症介质[白介素(IL-6、IL-33)、肿瘤坏死细胞因子- α (TNF- α)]。结果 治疗后观察组临床总有效率90.16%(55/61)高于对照组75.41%(46/61)($P < 0.05$),萎缩、慢性炎症、活动性评分及中医证候主症、次症、总积分低于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,两组GAS均降低,MTL、EGF均升高,且观察组更为显著($P < 0.05$),观察组治疗后IL-6、IL-33、TNF- α 降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。结论 CAG患者采用益气和胃胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊治疗效果显著,可减轻患者症状、抑制炎症反应,改善胃肠功能。

关键词:慢性萎缩性胃炎;益气和胃胶囊;奥美拉唑肠溶胶囊;胃肠功能;白介素-33

中图分类号:R969

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0138-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024071503



Observation on the Therapeutic Effect of Yiqi Hewei Capsule Combined with Conventional Western Medicine on Chronic Atrophic Gastritis

WANG Zheng, LI Ning, ZHOU Xian-yan, et al

(Department of Traditional Chinese Medicine, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang Henan 473000, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the effects of Yiqi Hewei Capsule combined with conventional western medicine on gastrointestinal function and inflammatory mediators in patients with chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** A retrospective analysis was performed on the data of 122 patients with CAG in our hospital from February 2021 to February 2023, and they were divided into a control group (treated with omeprazole) and an observation group (treated with Yiqi Hewei Capsule + omeprazole) according to the principle of 1:1 matching principle, with 61 cases in each group. The clinical efficacy, TCM syndrome scores, gastric mucosal pathological scores, gastrointestinal function indexes [motilin (MTL), epidermal growth factor (EGF), gastrin (GAS)], and serum inflammatory mediators [interleukin (IL-6, IL-33), tumor necrosis cytokine- α (TNF- α)] were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was 90.16% (55/61), which was higher than that of the control group (75.41% (46/61) ($P < 0.05$)). The atrophy, chronic inflammation, activity scores, and the main and secondary symptoms of TCM syndrome in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, GAS decreased in both groups, while MTL and EGF increased, and the levels in the observation group were more significant ($P < 0.05$). After treatment, the decreases in IL-6, IL-33, and TNF- α in the observation group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of CAG patients with Yiqi Hewei Capsule combined with omeprazole enteric-coated capsule has a significant effect, which can reduce symptoms, inhibit inflammatory response, and improve gastrointestinal function.

KEY WORDS: Chronic atrophic gastritis; Yiqi Hewei Capsule; Omeprazole enteric-coated capsules; Gastrointestinal function; Interleukin-33

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)属于难治性消化系统疾病,病情较长,且易反复,临床主要表现为食欲下降、恶心、腹胀、呕吐等,严重者可发展为肠上皮化生、异型增生,增加癌变风险,近年来随着饮食结构、生活方式变化,该发病率逐年增长^[1-2]。临床治疗以调节胃肠道功能、保护胃黏膜、抗幽门螺杆菌为主,但尚缺乏针对CAG的特效药物。奥美拉唑肠溶胶囊属于抑酸类药物,可抑制胃酸分泌,减轻黏膜损伤,保护胃黏膜屏障功能^[3]。但西药停药易复发,且长期应用易出现不良反应,综合效果欠佳。中医学认为,CAG病位在胃,脾胃气虚、胃失和降为其根本病机,应以健脾和胃之法为治。益气和胃胶囊包含党参、仙鹤草、枳壳、檀香等多种中药材,具有和胃、健脾、理气之功效^[4]。目前益气和胃胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊应用于CAG治疗的研究较少,基于此,本研究尝试探究二者的疗效及对胃肠功能、炎症介质的影响,为CAG治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:均符合CAG相关诊断标准^[5];年龄35~65岁;经病理组织活检、胃镜检查确诊;符合中医脾胃虚弱证诊断标准^[6],主症:胃脘疼痛、胃脘痞胀;次症:大便溏薄、嗝气、体倦乏力,舌淡苔薄黄,脉细;临床资料完整。排除标准:胃部手术史;恶性肿瘤者;胃息肉、胃溃疡;胃镜检查禁忌证;对研究药物过敏者;严重心、脑、肝、肾疾病者;血液系统疾病者;精神疾病者;近1个月内接受同类药物治疗。

1.2 一般资料

回顾性分析2021年2月至2023年2月我院122例CAG患者资料,按1:1配对原则分为对照组($n=61$)、观察组($n=61$)。对照组男34例,女27例;年龄37~65岁,平均(49.77 ± 7.20)岁;病程8个月至5年,平均(2.60 ± 1.23)年。观察组男38例,女23例;年龄39~64岁,平均(51.35 ± 6.83)岁;病程9个月至5年,平均(2.84 ± 1.16)年。两组基线资料均衡可比($P>0.05$)。

1.3 方法

两组均给予改善肠道微生态、清淡饮食、保护胃黏膜、改善胃动力等常规对症治疗,合并幽门螺杆菌感染者予以抗幽门螺杆菌四联疗法。

对照组给予奥美拉唑肠溶胶囊(江西汇仁药

业,国药准字H20034104),20mg/次,饭前口服,1次/d。

观察组在对照组基础上加用益气和胃胶囊(合肥立方制药,国药准字Z20090731),2g/次,饭后口服,3次/d。

两组均持续治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

显效:中医证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:30% \leq 中医证候积分减少 $< 70\%$;无效:中医证候积分减少 $< 30\%$ 。将有效、显效纳入总有效。

1.4.2 中医证候积分

将主症(胃脘疼痛、痞胀)依据严重程度划分为无、轻、中、重,依次记0、2、4、6分,次症(身体重、嗝气、食欲不振)依次记0、1、2、3分。

1.4.3 胃黏膜病理评分

根据胃黏膜萎缩程度(无、轻、中、重)依次记0、3、6、9分;根据活动性病变及慢性炎症程度(无、轻、中、重)依次记0、1、2、3分。

1.4.4 胃肠功能指标

于治疗前后采集患者3mL空腹静脉血,离心分离(2900r/min、半径10cm、时间9min)后取血清,采用酶联免疫法测定胃动素(MTL)、表皮生长因子(EGF)、胃泌素(GAS)水平。

1.4.5 血清炎症介质

取血样离心分离(操作同上),采用酶联免疫法测定白介素(IL-6、IL-33)、肿瘤坏死细胞因子- α (TNF- α)水平。

1.5 统计学方法

运用SPSS 22.0软件处理数据,计数资料采用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组临床总有效率(90.16%)高于对照组(75.41%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	61	30(49.18)	25(40.98)	6(9.84)	55(90.16)*
对照组	61	24(39.34)	22(36.07)	15(24.59)	46(75.41)

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 中医证候积分

治疗后两组中医证候积分均降低($P < 0.05$),观察组主症、次症、总积分低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组中医证候积分比较($n=61, \bar{x} \pm s$,分)

组别	主症		次症		总积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.24±1.23	3.25±0.84**	7.21±0.83	2.86±0.71**	16.45±2.19	6.11±1.45**
对照组	9.45±1.10	4.26±0.79*	7.10±0.86	3.64±0.73*	16.55±2.33	7.90±1.53*

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

2.3 胃黏膜病理评分

治疗后两组胃黏膜病理评分均降低($P < 0.05$),观察组慢性炎症、萎缩、活动性评分低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组胃黏膜病理评分比较($n=61, \bar{x} \pm s$,分)

组别	慢性炎症		萎缩		活动性	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.72±0.26	0.83±0.14**	5.15±0.83	2.23±0.64**	0.95±0.21	0.53±0.12**
对照组	1.81±0.28	0.99±0.13*	5.03±0.79	3.01±0.62*	1.02±0.22	0.71±0.14*

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

2.4 胃肠功能指标

与治疗前比较,两组GAS均降低,MTL、EGF均升高,且观察组更为明显($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组胃肠功能指标比较($n=61, \bar{x} \pm s$)

组别	MTL/(pg/mL)		EGF/(ng/mL)		GAS/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	129.57±15.46	183.47±19.52**	0.31±0.09	1.58±0.26**	83.24±15.31	61.27±10.67**
对照组	133.29±16.27	160.33±20.14*	0.33±0.10	1.30±0.25*	81.08±14.87	71.24±9.88*

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

2.5 血清炎症介质

与治疗前相比,观察组治疗后IL-6、IL-33、TNF- α 降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组血清炎症介质比较($n=61, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)		IL-33/(pg/mL)		TNF- α /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	79.54±9.58	31.27±7.46**	214.38±41.26	84.59±21.37**	6.37±1.24	2.59±0.31**
对照组	77.82±9.16	45.39±7.69*	208.67±40.79	112.67±19.58*	6.51±1.33	3.14±0.40*

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

3 讨论

CAG属于慢性胃炎常见类型,幽门螺杆菌感染是其病理因素,该病以胃底腺黏膜萎缩为病理表现,随着病情发展,可逐步演变为胃癌,危及患者生命^[7]。

奥美拉唑肠溶胶囊属于弱碱性药物,可阻断胃酸分泌过程,缓解胃底腺黏膜萎缩引发的反酸症状,还可减轻胃酸造成的黏膜损伤,保护黏膜功能,联合枸橼酸铋钾、阿莫西林、呋喃唑酮等组成的幽门螺杆菌四联疗法可有效对抗幽门螺杆菌感染,缓解患者症状,控制病情发展^[8]。但西药停药易复发,且多药联合不良反应多。近年来中医在慢性胃炎治疗中取得了一定效果,部分中药还发现具有抗幽门螺杆菌感染的效果^[9]。中西医结合有望为CAG治疗提供新思路。

中医学将CAG归属于“胃脘痛”“痞症”等范畴,《诸病源候论·诸痞候》载有:“脏腑痞塞而不宣,故谓之痞”,表明痞症与脏腑失调有关。胃主受纳,饮食不节,或外邪侵入,易伤及脾胃,脾胃虚弱,水谷运化失司,日久化湿生热,胃气壅滞,则发为该病。因此,当以和胃健脾、理气燥湿为治,益气和胃胶囊中黄芪有补气升阳、固表利水之功;檀香有温中理气、行气开胃;枳壳理气消痞;党参有健脾补气之功;丹参有活血通经之效;仙鹤草有健胃滑肠之功;白芍可养血柔肝,调理肝胆之气;白术健脾燥湿、益气利水;黄芩有清热泻火、解毒燥湿之功;甘草有益气补中、清热解毒之效,诸药合用,共奏健脾理气、消痞开胃之效。本研究采用益气和胃胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊治疗CAG,结果显示,联合治疗可减轻患者症状,改善胃肠功能,效果更为显著。现代药理学研究^[10-13]发现,白术、丹参、党参等均有抗幽门螺杆菌的效果;枳壳中柚皮苷可改善胃肠动力,促进肠蠕动;党参可抗氧化、抗炎、保护胃黏膜;仙鹤草中甲醇提取物可促进黏膜修复;黄芪可促进肠胃蠕动,改善消化功能。

机体炎症反应造成的黏膜组织损伤与CAG黏膜萎缩密切相关,IL-33主要由上皮细胞、成纤维细胞样细胞及内皮细胞生成,在机体免疫炎症反应中发挥重要作用,可通过激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,诱导巨噬细胞、肥大细胞分泌IL-6、TNF- α 等炎症介质,加剧炎症反应,进而影响胃黏膜再生功能,诱导腺体萎缩^[14]。最新研究发现,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)/IL-33通路可促进慢性炎症

持续进展,诱导解痉性多肽表达化生,参与胃黏膜组织癌前病变^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组 IL-6、IL-33、TNF- α 低于对照组,提示益气 and 胃胶囊、奥美拉唑肠溶胶囊联合治疗还可抑制炎症反应。笔者分析,可能与益气 and 胃胶囊中白术、枳实、党参的抗炎药理作用有关。

综上所述,益气 and 胃胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊治疗 CAG 疗效显著,可减轻患者症状、抑制炎症反应,改善胃肠功能。

参考文献:

- [1] 贾星星,熊焯麟. 莫沙必利联合瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎患者症状与血清炎症因子指标的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2022,36(6):498
- [2] 石振旺,方东,鲍德明,等. 新型胃癌筛查评分系统和 OLGA 分级在慢性萎缩性胃炎癌变风险分层中的一致性评价[J]. 中国老年学杂志,2023,43(15):3649
- [3] 王丹,孟玲玲,彭罕鸣. 奥美拉唑肠溶胶囊联合复合凝乳酶胶囊治疗功能性消化不良患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(20):2411
- [4] 王涛. 匹维溴铵联合益气和胃胶囊治疗腹泻型肠易激综合征与功能性消化不良重叠患者的疗效及其对血清炎症因子水平的影响[J]. 新乡医学院学报,2023,40(4):361
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. 中华消化杂志,2017,37(11):721
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121
- [7] 李宁,李晓,高伟芳,等. 血清 PGR、G-17、TK1、RHBDD1 联合幽门螺杆菌抗体对萎缩性胃炎与早期胃癌的鉴

- 别价值研究[J]. 现代生物医学进展,2023,23(5):918
- [8] 苏卫仙,刘倩,杜丙杰,等. 革铃胃痛颗粒联合艾司奥美拉唑四联疗法治疗 Hp 相关性慢性胃炎的疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群和血清炎症相关细胞因子水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2022,30(6):419
- [9] 向西,代丽萍,许二平. 基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗幽门螺杆菌感染用药规律及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(8):84
- [10] 吴亚宁,周辉辉,田雅晴,等. 基于网络药理学和实验验证探讨肠安II号方中白芍-白术药对治疗肠易激综合征的作用机制[J]. 皖南医学院学报,2023,42(2):120
- [11] 韩小娟,高洁,王飞娟,等. 基于网络药理学和分子对接技术研究党参抗胃溃疡作用机制[J]. 南开大学学报(自然科学版),2022,55(1):78
- [12] 陈文鹏,卢健棋,庞延,等. 仙鹤草化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(6):118
- [13] 黄洪,张燕,张志娜,等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪-人参药对治疗胃癌的作用机制[J]. 癌症进展,2022,20(22):2289
- [14] 杨敬端,何明,吴品. 炎症因子 IL-33 通过 mTOR/Akt 信号通路调节肥大细胞反应抑制萎缩性胃炎[J]. 免疫学杂志,2022,38(4):324
- [15] ZENG X, YANG M H, YE T B, et al. Mitochondrial GRIM-19 loss in parietal cells promotes spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia through NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)-mediated IL-33 activation via a reactive oxygen species (ROS)-NRF2-Heme oxygenase-1 (HO-1)-NF- κ B axis[J]. Free Radic Biol Med, 2023,202(9):46

(收稿日期:2024-07-15)

(上接第 137 页)

- [19] 张涵. 温胆白果汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘(痰湿蕴肺)临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015
- [20] 朱旭强,龚俊华. 青龙二陈汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 新中医,2019,51(6):234
- [21] 桑果,滕源,何小军,等. 调肺运脾化痰祛湿法治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察及对可溶性细胞黏附分子 1 的影响[J]. 中国中医药科技,2020,27(1):9
- [22] 杜方纯. 祛痰化痰法合酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘 48 例[J]. 湖南中医药大学学报,2007(3):53
- [23] 关洋洋. 泻白温胆汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘痰热壅肺型的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2012
- [24] 梁秀丽,程吟,张金明. 孟鲁司特联合盐酸丙卡特罗对

儿童咳嗽变异性哮喘的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2017,31(2):149

- [25] 高雅婷,王心恒,杨勤军,等. 中医药治疗咳嗽变异性哮喘用药规律多层次数据挖掘研究[J]. 世界中医药,2022,17(9):1337
- [26] 郭震浪,王俊月,苏振宁,等. 小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(24):181
- [27] 聂柳燕,赵坤,陈婷,等. 小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘有效性与安全性的系统评价[J]. 甘肃医药,2016,35(9):656
- [28] 刘运泽,蓝皓月,杨建秀,等. 小青龙汤类方治疗小儿咳嗽变异性哮喘 Meta 分析[J]. 中医学报,2018,33(10):1895

(收稿日期:2024-07-18)

引文格式:潘照文,涂毅威,付梓祥,等.高血压与肾结石及输尿管结石风险之间的因果关系:一项孟德尔随机化研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):142-146.

高血压与肾结石及输尿管结石风险之间的 因果关系:一项孟德尔随机化研究*

潘照文¹,涂毅威¹,付梓祥¹,陈红¹,汤行²,余薇¹,夏燕^{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生物医学工程与医学影像学院)

摘要:目的 利用孟德尔随机化法(MR)研究高血压是否与肾结石以及输尿管结石有因果关系。方法 研究数据均来自 IEU Open GWAS Project 数据库,55 955 例患者和对照人群 162 837 例,包含 16 380 466 个单核苷酸多态性(SNP)的关联分析;肾结石以及输尿管结石的数据集包括患者 2427 例和对照人群 334 772 例,包含 10 894 596 个 SNP 的关联分析。筛选工具变量 SNP,以逆方差加权法(IVW)结果作为效应的主要指标,同时将 MR-Egger 回归、加权中位数法、基于众数的加权估计 3 种方法结果作为参考。采用留一法检验敏感性,IVW 法和 MR-Egger 法进行 Cochran's Q 检验判断异质性,MR-pleiotropy 函数检验水平多效性。结果 经筛选后,共采用 SNP 60 个。异质性检验结果发现,SNP 之间存在一定的异质性(IVW 法和 MR-Egger 法结果 P 均 < 0.05),因此,效应评估采用随机效应模型的结果。IVW 法和加权中位数法显示有证据支持高血压和肾结石及输尿管结石之间的因果关系。MR-pleiotropy 函数检验显示,水平多效性不太可能影响结果(截距 = $-6.5e-05$; $P = 0.643$)。留一法显示没有对结果影响很大的 SNP 存在。同时 IVW 法和加权中位数法的优势比(OR)和 95% 可信区间(CI)均大于 1,这表明高血压与肾结石及输尿管结石风险增加呈正相关。结论 MR 分析提供了强有力的证据,表明高血压可能与肾结石及输尿管结石有因果关系,高血压促进了肾结石及输尿管结石的发生和发展。

关键词:高血压;肾结石;输尿管结石;孟德尔随机化

中图分类号:R947

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0142-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024102315



Causality Between Hypertension and The Risk of Kidney and Ureteral Calculus:A Mendelian Randomization Study

PAN Zhao-wen, TU Yi-wei, XIA Yan, et al

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

ABSTRACT: Objective Mendelian randomization(MR) was used to investigate the causal relationship between hypertension and kidney and ureteral calculus. **Methods** All research data were collected from the IEU Open GWAS Project database. The hypertension dataset included 55 955 patients and 162 837 controls, including 16 380 466 single nucleotide polymorphisms (SNP) for association analyses. The dataset for kidney and ureteral calculus included 2427 patients and 334 772 controls, including 10 894 596 SNPs for association analyses. The instrumental variable SNP was screened, and the results of inverse variance weighted(IVW) method were used as the main index of the effect. The results of MR-Egger regression, weighted median method, and mode-based

* 基金项目:湖北科技学院校级横向项目(2024HX086)

** 通信作者, E-mail:13797803450@163.com

weighted estimation were used as references. The sensitivity was tested by leave-one-out method, the heterogeneity was determined by Cochran's Q test by IVW method and MR-Egger method, and the horizontal pleiotropy was tested by pleiotropy function. **Results** After screening, a total of 60 instrumental variable SNPs were selected. The results of heterogeneity test showed that there was a certain degree of heterogeneity among SNPs ($P < 0.05$ for both IVW method and MR-Egger method). Therefore, the results of random effects model were used for effect evaluation. IVW and weighted median methods showed evidence to support a causal relationship between hypertension and kidney and ureteral calculus. MR-pleiotropy function test showed that horizontal pleiotropy was unlikely to affect the results (intercept = $-6.5e-05$; $P = 0.643$). The leave-one-out method showed that no SNPs were present that significantly affected the results. At the same time, the odds ratio and 95% confidence Interval of IVW method and weighted median method were both greater than 1, indicating that hypertension was positively correlated with the increased risk of kidney and ureteral calculus. **Conclusion** MR analysis provides strong evidence that hypertension may have a causal relationship with kidney and ureteral calculus, and that hypertension promotes the occurrence and progression of kidney and ureteral calculus.

KEY WORDS: Hypertension; Calculus of kidney; Calculus of ureteral; Mendelian randomization

当体内钙盐、草酸盐等物质在尿液中的浓度超过饱和点时,它们会逐步结晶并持续增大从而形成结石^[1]。已有研究探讨了高血压与肾结石及输尿管结石之间的相关性,但目前对于高血压是否会促使这两种结石形成的研究仍然有限^[2]。观察性研究无法实现对暴露因素的随机分配、无法彻底排除潜在的混杂因素和反向因果关系。因此,不能仅依据观察性研究的数据就断定高血压与肾结石或输尿管结石之间存在明确的因果联系。随着全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)和 GWAS meta 分析的普及,孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)成为一种有效而实用的因果关系研究方法。MR 是一种利用遗传变异作为工具变量(instrumental variables, IV)来推断特定暴露因素与结果之间因果关系的研究方法。鉴于遗传变异在种群中遵循均值规律并呈现随机分布,这种方法显著降低了混杂因素的干扰,从而使因果推断更为可靠^[3]。本研究采用基于 GWAS 数据的双样本 MR 方法来分析高血压与肾结石及输尿管结石风险之间是否存在因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用正向双样本 MR 分析方法来探讨高血压与肾结石及输尿管结石之间的关联。由于暴露因素为高血压,故本研究选择与高血压强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为 IV。结局变量选择肾结石及输尿管结石。

1.2 数据来源和遗传变异的选择

MR 分析依赖于三大假设:①IV 与暴露因素

密切相关。②IV 与混杂因素无关。③IV 仅通过暴露而非其他途径影响结局^[4]。与高血压相关的遗传数据已经公开,可获得的数据获取自 IEU Open GWAS 项目数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。其 GWAS ID 为“finn-b-I9_HYPERTENSION”,样本均来自欧洲人群的男性和女性,样本量为 55 955 例患者,对照者 162 837 例。包括 16 380 466 个 SNP。肾结石及输尿管结石的遗传数据同样来自 IEU Open GWAS 数据库(GWAS ID:ukb-a-574;样本均来自欧洲人群的男性和女性,样本量为患者 2427 例,对照者 334 772 例,SNP 数量 10 894 596。研究数据的公开透明性允许直接从相关网站下载,因此无需额外的伦理声明或同意。在本研究中,为了降低连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的影响,设定了统计显著性阈值为: $P < 5e-8$; LD $r^2 < 0.001$,以及遗传距离 $> 10\ 000\text{kb}$,以识别与高血压相关的 SNP^[5-6]。

1.3 孟德尔随机化的统计学分析

首先,评估数据库里的 SNP 与高血压之间的独立关联,并按照上述阈值筛选出 60 个 SNP 作为 IV。接着,探究各个 SNP 与肾结石及输尿管结石风险之间的联系。随后,将这些发现综合起来通过正向双样本 MR 分析,评估了高血压与肾结石及输尿管结石风险之间的潜在因果关系。

主要使用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)进行分析^[7],将不同 SNP 所得的因果效应的 Wald ratio 估计值合并在一起,并在每个遗传变异满足 IV 假设的情况下,提供暴露对结果的因果效应的一致估计值。虽然在 MR 分析中纳入多个基因可提高统计能力,但也有可能纳入有水平基因多效性的无效 IV。为了探索和调整多效性(即遗传变异与一个以上变量的关联),还采

用了加权中位数法(weighted median)^[8]、MR-Egger 回归^[9]以及基于众数的加权估计。MR-Egger 回归分析法对无效工具变量显示出稳健性。该方法通过引入一个参数,并结合多个个体变异的因果效应汇总数据估计值,来检测和解释不平衡多效性的存在。MR-Egger 执行基因-结果系数与基因-暴露系数的加权线性回归。回归的斜率反映了因果效应的估计值,而截距则可以解释为整个基因变异体的平均多效应估计值。同时,即使分析信息中高达 50% 来自无效的工具变量,加权中位数法估计仍能提供一致的因果效应估计值。与 MR-Egger 分析法相比,加权中位数法的优点是能保持更高的估计精度。所有 MR 分析均在 MR Base 平台上进行(App 版本:1.4.3 8a77eb 2020 年 10 月 25 日,R 版本:4.0.3)。

1.4 异质性和敏感性分析

采用 Cochran's Q 检验中的 IVW 法和 MR-Egger 法对研究结果进行异质性分析,计算 Q 值和 P 值^[7]。若 $P < 0.05$ 提示结果存在异质性,则采用随机效应模型;若 $P \geq 0.05$,提示结果不存在异质性,则采用固定效应模型。采用 MR-pleiotropy 函数评估多效性^[7],分别计算截距和 P 值,截距越接近 0 表示水平多效性越低, $P > 0.05$ 提示不存在水平多效性。本研究还进行了“留一法”分析,该方法逐步剔除各 SNP,计算剩余的 SNP 合并效应对结果的影响,评估各 SNP 分析结果的稳定性。

2 结果

2.1 所包含的 SNP 详细信息

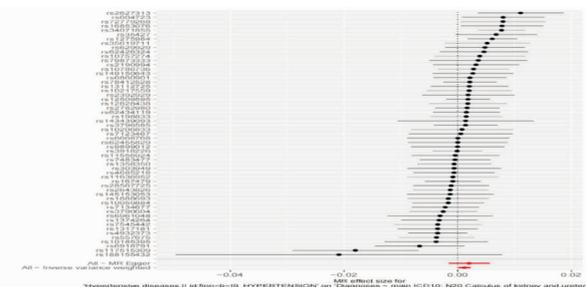
在分析的过程中发现其中 7 个 SNP,即 rs117 515 309 ($\beta = 0.001 954 02$, $SE = 0.000 612 2$, $P = 0.001 414$)、rs1 275 984 ($\beta = -0.000 580 226$, $SE = 0.000 212 016$, $P = 0.006 206 12$)、rs16 853 076 ($\beta = -0.000 846 32$, $SE = 0.000 400 648$, $P = 0.034 654 5$)、rs2 627 313 ($\beta = 0.000 596 633$, $SE = 0.000 207 23$, $P = 0.003 988 5$)、rs34 071 855 ($\beta = 0.000 795 94$, $SE = 0.000 218 004$, $P = 0.000 261 228$)、rs 604 723 ($\beta = 0.000 501 298$, $SE = 0.000 231 748$, $P = 0.030 532 3$)、rs72 779 268 ($\beta = -0.000 969 6$, $SE = 0.000 460 654$, $P = 0.035 306 1$) 与高血压和肾结石及输尿管结石均显著相关。所有的工具变量经筛选,均通过了 F 值检测 ($F \geq 10$)^[10],无与结局相关混淆因素的 SNP 存在。

2.2 高血压对肾结石及输尿管结石的因果关系

IVW 法的效应评估结果发现高血压对肾结石和输尿管结石存在影响 ($P = 0.02442$),且之间存在正相关 ($OR 1.0011$, $95\% CI 1.0002 \sim 1.0022$)。加权中位数法显示了一致的结果(加权中位数法: $P = 0.041 15$; $OR 1.0014$, $95\% CI 1.0001 \sim 1.0027$)。MR-Egger 回归和基于众数的加权估计则显示无因果关系 ($P = 0.2815$, $P = 0.3804$)。综上,4 种方法中 2 种方法,包括主要的 IVW 法结果和加权中位数法均有统计学意义,因此,判断高血压对肾结石及输尿管结石存在因果效应(表 1)。这些结果也可以在森林图(图 1)和散点图(图 2)中观察到。

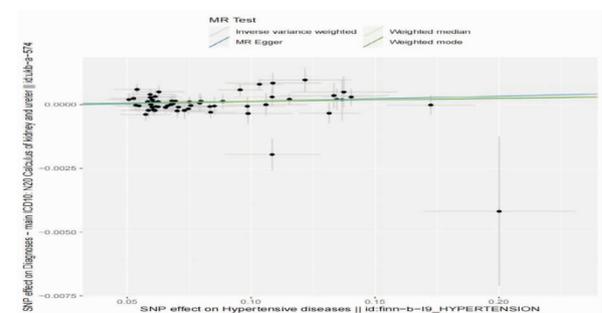
表 1 4 种 MR 方法检验高血压对肾结石及输尿管结石的效应

分析方法	P	OR	95% CI
IVW	0.024 42	1.0012	1.0002 ~ 1.0022
加权中位数法	0.041 15	1.0014	1.0001 ~ 1.0027
MR-Egger 回归	0.281 50	1.0020	0.9984 ~ 1.0056
基于众数的加权估计	0.380 40	1.0012	0.9985 ~ 1.0039



红线的显著性为 MR-Egger 检验和 IVW 方法的 MR 结果。

图 1 与高血压相关的 SNP 对肾结石及输尿管结石的因果效应的森林图



每条线的斜率代表了每种方法的因果关系。蓝线表示逆方差加权估计,绿线表示加权中位数估计,深蓝线表示 MR-egger 回归,深绿线表示基于众数的加权估计。

图 2 遗传关联与肾结石及输尿管结石遗传关联的散点图

2.3 异质性和敏感性分析

异质性研究的 Cochran's Q 检验检测到 SNP 之间存在一定的异质性 (IVW 法: $Q = 76.44, P = 0.03609$; MR-Egger 法: $Q = 76.14, P = 0.03108$)。因此,本研究的效应评估采用随机效应模型的结果。漏斗图中,采用 IVW 法和 MR-Egger 法分别进行计算,发现两侧点的分布大致对称(图 3)。MR-pleiotropy 函数检验多效性检验发现,其截距与 0 极为接近(截距 = $-6.5e-05$),未检测到有水平多效性存在($P = 0.643$),并且从留一法方法的结果来看,没有单个 SNP 在因果推断中起决定性作用(图 4)。

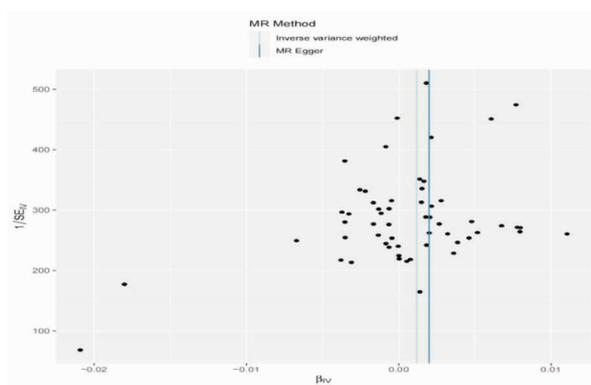


图3 高血压对肾结石及输尿管结石效应的漏斗图

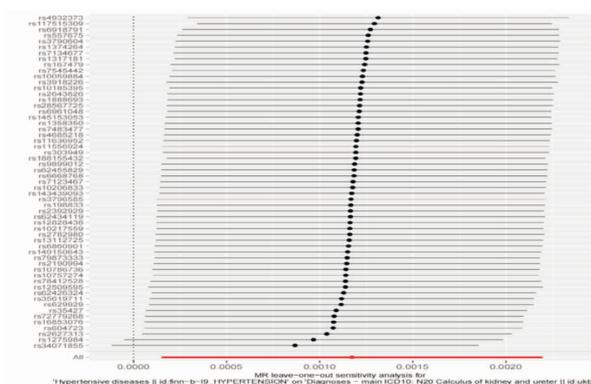


图4 高血压对肾结石及输尿管结石效应的敏感性分析(留一法)逐一剔除相关的 SNP

3 讨论

随着全球范围内肾结石和输尿管结石发病率的持续攀升,这两种结石对人们的健康和生活方式所带来的负面影响愈发显著^[11]。研究表明肾结石患者患高血压的风险较高^[12],但高血压是否是肾结石和输尿管结石的危险因素目前暂无定

论。可能肾结石和输尿管结石患者本身就容易出现高血压,或者导致高血压的生理机制也可能促进结石的形成。

多项研究报道了高血压与肾结石及输尿管结石之间的相关性。一项在伊朗的研究中,发现 27.93% 的肾结石患者伴有高血压^[13]。Kalani 等^[14]研究则显示,29.7% 的肾结石患者患有高血压。1990 年和 1999 年的两项研究均表明高血压会增加肾结石的形成风险^[2,15]。涉及 487 860 名英国生物库参与者的大型队列研究发现,长期患有高血压的人群其肾结石风险有所增加^[16]。这与本研究 MR 分析的结果一致。Francesca Timio 的研究显示,36 名肾结石患者的平均血压比正常人高出 18mm,为 142.4mmHg^[17]。长期研究发现,收缩压长期超过 130mmHg 的慢性肾脏病患者会增加肾功能下降的风险^[18]。因此,当高血压患者的收缩压长期维持在 130mmHg 以上时,他们更应警惕肾结石和输尿管结石的风险。另外,研究推测高血压与肾结石的联系可能在于钙代谢的异常^[17],高血压患者的尿钙水平升高,这也是肾结石发生的诱因之一^[19]。高血压与输尿管结石的关系尚缺乏充分的研究与临床观察,不过研究发现使用硝苯地平可以促进输尿管结石排出^[20]。因此,在治疗高血压的过程中,也应关注尿液中的钙离子水平,并选择恰当的治疗方法及药物,以预防结石的形成。

本研究通过双样本 MR 探讨了高血压与肾结石及输尿管结石风险之间的关系。结果显示,控制高血压可以作为预防和管理肾结石及输尿管结石的干预措施。本研究基于已发表的 GWAS 研究和 GWAS 荟萃分析的数据,样本量较大,遗传变异也较大。但这项研究也有一些局限性。首先,遗传多态性很难验证,即使用 MR-Egger 方法,也不能完全排除遗传多态性的错误分类。其次,本研究中使用的 GWAS 数据集基于欧洲人群,这可能导致来自人群的偏差,目前尚不清楚该结果是否可以应用于其他人群。同时,在 MR 研究中可能存在过度识别,这可能高估了 SNP 和暴露之间的关联。综上所述,本研究利用遗传数据进行双样本 MR 分析,证实高血压对肾结石及输尿管结石存在因果效应,高血压促进了肾结石及输尿管结石的发生和发展。

参考文献:

[1] KHAN S R, PEARLE M S, ROBERTSON W G, et al. Kid-

- ney stones[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2016,2:16008
- [2] CAPPUCCIO F P,STRAZZULLO P,MANCINI M. Kidney stones and hypertension:population based study of an independent clinical association [J]. *BMJ*, 1990, 300 (6734):1234
- [3] 马雨佳,卢燃黎,周泽宸,等. 基于两样本孟德尔随机化的失眠与2型糖尿病关联研究[J]. *北京大学学报(医学版)*,2024,56(1):174
- [4] SEKULA P,DEL GRECO M F,PATTARO C,et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc of Nephrol*,2016,27(11):3253
- [5] LIU N,WANG G,LIU C,et al. Non-alcoholic fatty liver disease and complications in type 1 and type 2 diabetes;a mendelian randomization study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023,25(2):365
- [6] LIU Z,WANG H,YANG Z,et al. Causal associations between type 1 diabetes mellitus and cardiovascular diseases;a mendelian randomization study[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2023,22(1):236
- [7] BOWDEN J,DEL GRECO M F,MINELLI C,et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data mendelian randomization [J]. *Stat Med*, 2017,36(11):1783
- [8] BOWDEN J,SMITH G D,HAYCOCK P C,et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*,2016,40(4):304
- [9] BOWDEN J,DAVEY SMITH G,BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments; effect estimation and bias detection through egger regression[J]. *Int J Epidemiol*,2015,44(2):512
- [10] BRION M J A,SHAKHBAZOV K,VISSCHER P M. Calculating statistical power in mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*,2013,42(5):1497
- [11] LANG J,NARENDRULA A,EL-ZAWAHRY A,et al. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019;an analysis of global burden of disease study data1990[J]. *Eur Urolog Open Sci*,2022,35:37
- [12] 樊晓红,叶文玲,马杰,等. 北京市平谷区普通人群泌尿系统结石与外周血管疾病的关系[J]. *中华肾脏病杂志*,2020,36(8):577
- [13] KHALILI P,JAMALI Z,SADEGHI T,et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran[J]. *BMC Urol*,2021,21(1):141
- [14] KALANI L,RASHIDI N,MEHRANFARD S,et al. Epidemiology of the urinary stones: a 6-year retrospective study at dezful-iran [J]. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 2020, 10(4):79
- [15] CAPPUCCIO F P,SIANI A,BARBA G,et al. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men[J]. *J Hypertens*,1999,17(7):1017
- [16] LIU M,GAO M,WU J,et al. Metabolic syndrome and the risk of kidney stones;a large-scale cohort study from 487,860 UK biobank participants [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2024,3:dgae295
- [17] TIMIO F,KERRY S M,ANSON K M,et al. Calcium urolithiasis,blood pressure and salt intake[J]. *Blood Press*, 2003,12(2):122
- [18] ANDERSON A H,YANG W,TOWNSEND R R,et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*,2015,162(4):258
- [19] EISNER B H,PORTEN S P,BECHIS S K,et al. Hypertension is associated with increased urinary calcium excretion in patients with nephrolithiasis[J]. *J Urol*,2010,183(2):576
- [20] BORGHI L,MESCHI T,AMATO F,et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage;a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Urol*,1994,152(4):1095

(收稿日期:2024-10-27)

引文格式:韩硕,王彬,刘莎.基于多重线性回归分析预测中小学近视儿童等效球镜的研究[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):147-151.

基于多重线性回归分析预测中小学 近视儿童等效球镜的研究*

韩硕¹,王彬^{2**},刘莎²

(1. 内蒙古科技大学包头医学院,内蒙古包头市 014010;2. 内蒙古科技大学包头医学院
第一附属医院)

摘要:目的 研究中小学近视儿童中影响睫状肌麻痹后等效球镜(SE)的主要因素,并建立和验证预测公式,以应对临床中部分儿童难以进行睫状肌麻痹验光的问题。**方法** 选择在眼科门诊就诊的中小学近视儿童415例,随机分为A组(公式计算组)和B组(验证组),记录基本信息并检查其裸眼视力(UCVA)、眼轴(AL)、平均角膜曲率(Kv)及睫状肌麻痹后的等效球镜(SE)。在A组中通过UCVA、AL和Kv与SE之间的相关性分析,运用多重线性回归推导预测公式,并对其效能在B组中进行验证。**结果** 研究纳入的415名近视儿童(830眼),男生212例,女生203例,年龄分布为中小学,平均SE为 (-2.40 ± 1.40) D,平均UCVA为 (0.46 ± 0.26) ,平均眼轴长度(AL)为 (24.31 ± 1.08) mm,平均角膜曲率(Kv)为 (43.65 ± 1.37) D。SE与性别无显著相关性($r=0.032, P>0.05$),但与年龄($r=-0.373$)、年级($r=-0.447$)、UCVA($r=-0.582$)、AL($r=-0.695$)、Kv($r=-0.117$)均具有显著相关性($P<0.05$)。AL与UCVA($r=0.457$)和Kv($r=-0.245$)也显示显著相关性($P<0.01$),但无显著共线性。根据上述相关关系建立三种线性回归公式,将B组数据分别代入三个公式,计算出的SE预测值与实际测量值进行配对样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。其中公式 $SE=35.859-1.007XAL-0.315XKv$ 预估睫状肌麻痹后SE更加准确客观,临床实用性强。**结论** 近视儿童等效球镜与年龄、年级、平均角膜曲率、眼轴和裸眼视力均具有相关性。建立并验证关于睫状肌麻痹后等效球镜的预测公式,可为临床中难以或无法行睫状肌麻痹检查的近视儿童提供指导。

关键词:近视;等效球镜;眼轴长度;平均角膜曲率;预测模型;线性回归

中图分类号:R779.7

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0147-005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-46462024101412



A Study on Predicting the Spherical Equivalent in Myopic Children from Primary and Middle School Based on Multiple Linear Regression Analysis

HAN Shuo, WANG Bin, LIU Sha

(Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology,
Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the main factors influencing spherical equivalent (SE) after cycloplegia in myopic children from primary and middle school, and to establish and validate a predictive formula for SE in cases where cycloplegic refraction is challenging to perform. **Methods** A total of 415 myopic children from primary and middle school, who attended the ophthalmology clinic, were continuously enrolled and randomly divided into Group A (formula derivation group) and Group B (validation group). Basic information was recorded, and uncorrected visual acuity (UCVA), axial length (AL), mean corneal curvature (Kv), and post-cycloplegic SE were measured. In Group A, the relationships among UCVA, AL, Kv, and SE were analyzed, and

* 基金项目:包头市卫生健康科技计划项目(wsjkkj2022020)

** 通信作者, E-mail: mingqing224483@163.com

predictive formulas were derived through multiple linear regression. The effectiveness of these formulas was then validated in Group B. **Results** The study included 415 myopic children (830 eyes), with 212 boys and 203 girls from primary and middle school. The mean SE was (-2.40 ± 1.40) D, mean UCVA was (0.46 ± 0.26), mean AL was (24.31 ± 1.08) mm, and mean Kv was (43.65 ± 1.37) D. SE showed no significant correlation with sex ($r = 0.032, P > 0.05$), but was significantly correlated with age ($r = -0.373$), school grade ($r = -0.447$), UCVA ($r = -0.582$), AL ($r = -0.695$), and Kv ($r = -0.117$) in all cases (with $P < 0.05$). AL showed a significant correlation with UCVA ($r = 0.457$) and Kv ($r = -0.245$) ($P < 0.01$), with no evident collinearity. Based on these relationships, three linear regression formulas were developed. Data from Group B were substituted into the three formulas separately, and the predicted SE values were compared to the actual measured values using a paired-sample t-test. The differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The formula, $SE = 35.859 - 1.007 \times AL - 0.315 \times Kv$, provides a more accurate and objective estimation of SE after cycloplegia, with high clinical applicability. **Conclusion** The spherical equivalent in myopic children is correlated with age, grade, mean corneal curvature, axial length, and uncorrected visual acuity. Prediction formulas for the post-cycloplegic spherical equivalent were established and validated, providing guidance for clinical cases where cycloplegic examination is difficult or impossible in myopic children.

KEY WORDS: Myopia; Spherical equivalent; Axial length; Kv; Prediction formula; Linear regression

随着人类的生长发育,眼球结构也在不断发生变化。眼球内部结构的相互协调是保证其正常发育的前提,一旦某些结构发育异常,则会导致屈光结构平衡失调,引发近视。既往研究称眼轴长度(axial length, AL)、角膜曲率和晶体屈光度等均与眼球屈光度相关^[1],有研究已经得出屈光度与角膜曲率及 AL 的回归公式^[2],但因未通过实际病例数据对其公式进行统计学验证,其可信度、准确性和有效性仍需进一步研究考证。目前,临床多以睫状肌麻痹后等效球镜(spherical equivalent, SE)评估儿童视力,其主要意义在于睫状肌麻痹可消除眼睛的调节作用,从而减少假性近视(由过度调节导致的近视现象)和调节性散光的影响,使检查结果更为准确。但过程中,睫状肌麻痹后瞳孔散大,部分儿童可出现畏光、视近模糊等症状,影响日常学习生活,近视儿童监护人因此对睫状肌麻痹后是否影响儿童眼部健康存在较大质疑,导致部分近视儿童对睫状肌麻痹验光的依从性差。该项检查由于所需时间较长,部分儿童配合度差,也使得在进行此项检查时遇到一定困难。另外,除医院外的多数配镜中心不具备睫状肌麻痹验光的资质,该部分近视儿童可能会出现未进行睫状肌麻痹的情况下配镜,致使过矫或欠矫等问题的发生;更有甚者因睫状肌麻痹药物过敏而彻底无法进行该项检查,从而延误诊疗。上述情况显著降低了儿童行睫状肌麻痹验光的检查效率,导致近视儿童无法得到及时准确的相关指导与干预,延误近视的控制。因此,本研究拟通过建立睫状肌麻痹后等效球镜的预测公式,根据 AL、平均角膜曲率(Kv)、裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)预估其睫状肌麻痹后的屈光度,弥补临床上难以或无法行睫状肌麻痹检查的近视儿

童在屈光度检查完善程度上的不足,以便能够及时全面了解儿童近视进展情况,给予准确的干预指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:年龄在6~14周岁的在校中小學生;远视力下降,近视力正常,矫正视力 ≥ 1.0 ;睫状肌麻痹后 $SE \leq -0.50$ D且双眼屈光参差 ≤ 1.50 D;从未有眼部相关手术史;配合度佳,能够完成全部相关检查。排除标准:柱镜(C) > 1.50 D;弱视、斜视、视功能严重损害者;圆锥角膜等相关角膜疾病者;先天性白内障、视神经萎缩、视网膜疾病等相关眼部疾病者;睫状肌麻痹药物过敏史;角膜塑形镜、硬性角膜接触镜配戴史;早产史或新生儿期吸氧史;高度近视家族史。

对纳入研究的近视儿童监护人详细说明此检查的具体流程、目的及意义,征得被检儿童及监护人同意后进行检查。本研究遵循第64届世界医学协会联合大会修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关条款,并经内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院伦理委员会的批准(伦理批准编号:2024 伦理审查第(K001-01)号)后实施。

1.2 一般资料

选取2023年1~6月在包头医学院第一附属医院眼科门诊就诊的近视儿童418例,其中3例因双眼度数相差 > 1.50 D而排除,最终纳入415例(共830眼)近视儿童进行分析研究,年龄6~14岁。

采用Microsoft Office Excel 2021软件随机数生成器生成一组均匀分布的不重复随机数,将纳

入研究的415名近视儿童按照其就诊的先后顺序依次将随机数进行赋值,最后将近视儿童按照已经赋值的随机数从小到大排序并进行编号后分为A、B两组,A组以奇数号的左眼和偶数号的右眼作为公式计算组(415眼),剩余眼为B组作为公式验证组(415眼)。

1.3 检查过程

人员设置:研究中进行检查的人员均为内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院取得医师资格证与验光师资格证的眼科医师及验光师,所有指标均由同一检查者在同一设备完成。仪器配置:检查前先将所有设备进行校准,且生产厂家专业技术人员定期进行设备的养护。

1.3.1 基本信息填写

记录被检儿童的姓名、性别、年龄、所在年级、联系方式等基本信息以及药物过敏史、既往眼部疾病史、眼部手术史、父母有无近视等病史。

1.3.2 视力检查

采用标准对数视力表灯箱进行视力检查,记录所对应的具体小数视力值,再转换成LogMAR视力,检查过程中被检儿童切忌眯眼。

1.3.3 屈光度检查

先用自动电脑验光仪(TOPCON KR880型)对睫状肌麻痹前的儿童屈光状态进行检测,每眼连续测量三次,差值应 <0.50 D,然后用复方托吡卡胺滴眼液(规格:5mL:托吡卡胺25mg,盐酸去氧肾上腺素25mg)进行双眼睫状肌麻痹处理,使用综合验光仪(NIDEK RT-5100型)进行主观验光。

1.3.4 眼轴及角膜曲率的测量

应用眼生物学测量仪(ZEISS IOL master500型)对AL及角膜曲率进行测量,每眼10次,取平均值记录。

1.4 指标及判定标准

依据睫状肌麻痹结果诊断^[3],近视:SE ≤ -0.50 D,远视:SE $> +0.50$ D,SE=S+1/2C,Kv=(K1+K2)/2。

1.5 统计学方法

所有数据统计分析均采用IBM SPSS Statistics 26.0和(或)GraphPad Prism 8.3.1统计学软件处理,首先对计量资料进行正态性检验,所用计量资料若符合正态分布均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同分组的变量之间行配对样本 t 检验。A组SE与性别、年级、UCVA、AL、Kv行相关性分析,若变量均为计量资料且符合正态分布使用Pearson

相关,Spearman相关则用于二分类变量或不符合正态分布的情况。多重线性回归分析得出预估SE的回归公式,分析SE与其影响因素的关系,本研究以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

1.6 回归公式的验证

将B组SE的实际测量值与通过回归公式计算所得的预测值进行配对样本 t 检验,以探究所得公式应用于计算睫状肌麻痹后SE的实际效用。

2 结果

2.1 数据基本特征

纳入研究对象415例(830眼),其中男212例(424眼,占51.2%),女203例(406眼,占48.8%),年龄6~14岁,年级:1~9。SE值为(-2.40 ± 1.40)D,UCVA值为(0.46 ± 0.26),AL值为(24.31 ± 1.08)mm,Kv值为(43.65 ± 1.37)D。

2.2 A组与B组的配对样本 t 检验

将收录的病例随机分为A、B两组,并将两组中的各变量进行配对样本 t 检验,两组间各项指标差值均无统计学意义,见表1。

表1 AB两组各变量的比较($n=415$)

变量	A组($\bar{x} \pm s$)	B组($\bar{x} \pm s$)	t	P
UCVA	0.47 \pm 0.27	0.46 \pm 0.26	0.165	0.869
Kv/D	43.67 \pm 1.36	43.62 \pm 1.39	1.067	0.287
SE/D	-2.38 \pm 1.40	-2.41 \pm 1.39	0.690	0.491
AL/mm	24.31 \pm 1.07	24.30 \pm 1.09	0.481	0.631

2.3 分析A组各因素之间的相关性并进行回归公式推导

2.3.1 A组睫状肌麻痹后等效球镜与其各因素的相关性分析

SE与性别无明显相关($P > 0.05$),与年龄、年级、UCVA、AL、Kv均具有相关性($P < 0.05$)(见表2)。各因素间的Pearson相关性分析结果显示AL与UCVA、Kv均具有相关性($P < 0.01$),且两者 r 均小于0.7,提示没有明显共线性(见表2、3)。

表2 A组各指标与SE的相关性分析结果

参数	年龄	性别	年级	UCVA	AL	Kv
r	-0.373	0.032	-0.447	-0.582	-0.695	-0.117
P	<0.001	0.513	<0.001	<0.001	<0.001	0.017

表3 各指标间的相关性分析

参数	UCVA vs AL	UCVA vs Kv	AL vs Kv
r	0.457	0.065	-0.245
P	<0.001	0.184	<0.001

2.3.2 SE 回归公式推导

选择睫状肌麻痹后 SE 作为因变量, AL、UCVA、Kv 为作为自变量, 选逐步法, 做多重线性回归, 回归方程如下表 4, 由表 4 可见, 多重线性回归模型的标准化残差近似正态分布, 残差方差齐, 方程成立。

表4 预测 SE 回归方程参数

编号	方程	R ²	校正 R ²	F	P
①	SE = 19.727 - 0.909 × AL	0.483	0.482	386.363	<0.001
②	SE = 35.859 - 1.007 × AL - 0.315 × Kv	0.546	0.544	247.937	<0.001
③	SE = 29.762 - 0.825 × AL - 0.261 × Kv - 1.442 × UCVA	0.629	0.627	232.694	<0.001

2.3.3 公式的效能检验

将 B 组数据分别代入公式①、②、③计算 SE 的预测值, 检验所得公式的实际效能, 绘制 SE 实际测量值与预测值的折线图对比分析(见图 1), 再将实际测量值与预测值行配对样本 t 检验, 结果见表 5, 两者间差异均无统计学意义(P > 0.05)。

表5 B 组实际测量值与预测值的配对样本 t 检验

公式	实际值	预测值	95% CI	t	P
①	-2.407 ± 1.389	-2.363 ± 0.987	-0.140 ~ -0.052	-0.839	0.373
②	-2.407 ± 1.389	-2.355 ± 1.037	-0.136 ~ -0.030	-1.238	0.216
③	-2.407 ± 1.389	-2.347 ± 1.093	-0.138 ~ -0.017	-1.516	0.130

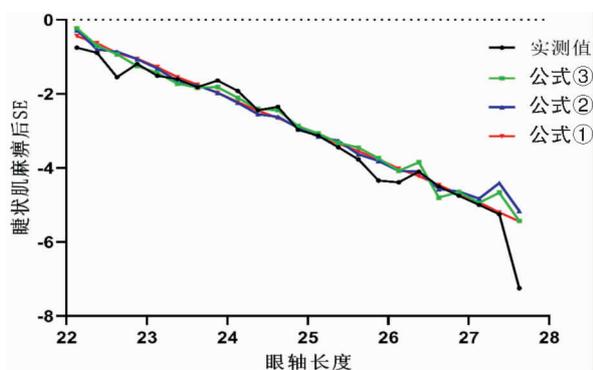


图1 B 组不同公式预测值与实测值得折线图

为进一步验证公式实用性, 将 B 组数据代入公式①②③中计算 SE 预估值, 根据统计结果发现

三个回归公式均可有效预估睫状肌麻痹后 SE, 其中 R² 越大, 预估值可信度越高, 但在公式③中将 UCVA 作为因变量之一, 存在很大的主观性, 使预测结果有一定偏差, 因此公式②更加准确客观。

将其应用于临床计算如下, 一名 12 岁的近视儿童, 已知该儿童的 AL: 24.5mm, Kv: 40.28 D, UCVA: 0.1, 将其代入公式①②③中, 分别得出① SE ≈ -2.54D, ② SE ≈ -1.50D, ③ SE ≈ -1.11D, 该儿童睫状肌麻痹后验光实际值为, SE = -1.75D, 公式②与该结果相接近, 证明公式②能够更加准确的应用于临床工作中。

3 讨论

本研究结果显示, 睫状肌麻痹后 SE 与年龄、年级、AL、Kv、UCVA 有关。近视儿童的 SE 随年龄增加逐步加深, 这可能由于随着年龄增加, 身体结构发生变化, 导致近视发展。有研究表明身高较高儿童相对较低儿童 AL 更长, SE 更倾向于近视^[4]。此外体内相关激素水平也会随年龄的变化发生改变。胸腺激素可通过调节脉络膜厚度和通透性^[5], 进一步影响近视儿童的 SE。本研究显示年级与 SE 具有相关性。这与唐文婷^[6]等研究结果一致。高年级儿童的户外活动时长显著减少, 近视加深加重^[7]。此外, 户外光线刺激视网膜多巴胺的合成和释放^[8], 多巴胺水平升高, 抑制 AL 生长^[9], 减少近视加深。由此可见 AL 在近视儿童的屈光状态中占主要地位, 这与 YUM^[10]等人研究一致。本研究还发现 Kv 与 AL 呈负相关, 与研究^[11]一致。但一篇以高加索人为对象的研究中称 AL 与 Kv 均无明显相关^[12], 这可能与其研究对象的种族及生活环境不同有关。因此, 在不同研究中, Kv 与屈光状态之间的相关性仍存在很大争议, 尽管 AL 与儿童近视发生概率高度相关, 但 AL 较短的个体也有近视发病的可能, 这表明 AL 是影响屈光度的主要因素, 但不是唯一因素。MORGAN 等称^[13] AL 与角膜曲率的增长过快相比, 前者更易发生近视。但在临床中也发现 AL 增长会使角膜受到眼球的机械牵拉, 出现轴性近视与曲率性近视共存的情况^[14], 因此, 需要将 AL 与角膜曲率综合分析来预测 SE。AL 的增加会导致眼部形态发生改变, 造成视力的永久损害^[15]。监测 AL 对于预防近视所带来的并发症有着重要意义^[16]。在本研究中发现 AL 与 UCVA 具有相关性, 若可建立二者的预测公式, 对于无法行 AL 检查的近视儿童将有一定价值。

本研究存在一定局限性。首先本研究人群仅限于中小学对6~14岁近视儿童,研究范围较小并且未对年龄及近视程度进行分层,日后需扩大年龄范围并对年龄及近视程度分层研究。其次,若将晶状体厚度、前房深度、脉络膜厚度加入到研究中可能更加提升预测公式的准确性。

参考文献:

- [1] SUN Y, WEI S, LI S, et al. Distribution of ocular biometry in young chinese eyes; the anyang university students eye study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(6):621
- [2] 石一宁, 孙焯, 石蕊, 等. 多因素回归分析对5~12岁儿童屈光不正状态与屈光要素的相关性[J]. *临床眼科杂志*, 2009(02):4
- [3] PÉREZ-FLORES I, MACÍAS-MURELAGA B, BARRIO-BARRIO J. Age-related results over 2 years of the multi-center spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):16310
- [4] DU R, XIE S, IGARASHI-YOKOI T, et al. Continued increase of axial length and its risk factors in adults with high myopia[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(10):1096
- [5] MOHD-ALI B, LOW Y C, SHAHIMIN M M, et al. Ocular dimensions, refractive error, and body stature in young chinese children with myopia in kuala lumpur, malaysia[J]. *Clin Optom (Auckl)*, 2022, 14:101
- [6] RADA J A S, WIECHMANN A F. Ocular expression of a-vian thymic hormone: changes during the recovery from induced myopia[J]. *Mol Vis*, 2009, 15:778
- [7] 唐文婷, 李佳倩, 李世贝, 等. 2018~2020年成都市新都区小学生近视流行病学研究[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(1):148
- [8] JEE D, MORGAN I G, KIM E C. Inverse relationship between sleep duration and myopia[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2016, 94(3):e204
- [9] BILBAO-MALAVÉ V, GONZÁLEZ-ZAMORA J, GÁNDARA E, et al. A cross-sectional observational study of the relationship between outdoor exposure and myopia in university students, measured by conjunctival ultraviolet autofluorescence(cuvaf)[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15):4264
- [10] NEBBIOSO M, PLATEROTI A M, PUCCI B, et al. Role of the dopaminergic system in the development of myopia in children and adolescents[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(12):1739
- [11] YUM H R, PARK S H, SHIN S Y. Longitudinal analysis of refraction and ocular biometrics in preschool children with early-onset high myopia[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22474
- [12] SCHEIMAN M, GWIAZDA J, ZHANG Q, et al. Longitudinal changes in corneal curvature and its relationship to axial length in the correction of myopia evaluation trial (comet) cohort[J]. *J Optom*, 2016, 9(1):13
- [13] TANG T, YU Z, XU Q, et al. A machine learning-based algorithm used to estimate the physiological elongation of ocular axial length in myopic children[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2020, 7:50
- [14] MORGAN I G, FRENCH A N, ASHBY R S, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62:134
- [15] HIRAOKA T, KOTSUKA J, KAKITA T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7876
- [16] LI Y, QI Y, SUN M, et al. Clinical feasibility and safety of scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet a in pathological myopia blindness: a pilot study[J]. *Ophthalmol Ther*, 2023, 12(2):853
- [17] LIU C, LI Y, WANG M, et al. Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude of rhesus macaques after blue light scleral cross-linking[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):87

(收稿日期:2024-10-14)

引文格式:喻怡冰,郑珮雯,肖皓天,等.基于HAPA模型的人工髋关节置换术围手术期康复护理[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):152-155.

基于 HAPA 模型的人工髋关节置换术围手术期康复护理

喻怡冰¹,郑珮雯¹,肖皓天²,李羿璇²

(1.武汉市第四医院,湖北武汉430034;2.武汉大学弘毅学堂)

摘要:目的 探讨健康行动过程取向(HAPA)模型指导对人工髋关节置换术围手术期护理效果的影响。方法 研究我院接受髋关节置换手术的200名患者,按照是否进行HAPA模型指导下的护理分为对照组和观察组,比较两组护理满意度、疼痛评分、Harris髋关节功能评分、起立-行走测试时间、MBI评分和生活质量评分。结果 观察组护理满意度较高,疼痛评分、Harris髋关节功能评分、起立-行走测试时间和MBI评分均较对照组更优(P 均 <0.05)。生活质量评分方面,观察组在生理功能、心理功能、社交功能和健康自我认知评分上较对照组更好(P 均 <0.05)。结论 基于HAPA模型的人工髋关节置换术围手术期康复护理方案可行且有效。

关键词:HAPA;髋关节置换手术;康复护理

中图分类号:R473.71

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0152-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024070105



Perioperative Rehabilitation Nursing for Artificial Hip Arthroplasty Based on the Health Action Process Approach Model

YU Yi-bing, ZHENG Pei-wen, XIAO Hao-tian, et al
(Wuhan Fourth Hospital, Wuhan Hubei 430034, China)

ABSTRACT: Objective To explore the influence of rehabilitation nursing under the guidance of HAPA model on the perioperative nursing effect of artificial hip replacement. **Methods** The study included 200 patients who underwent hip replacement surgery in our hospital. They were divided into the control group and the observation group according to whether they were offered nursing based on HAPA model. The nursing satisfaction, pain score, Harris hip function score, et-up-and-go test time, MBI score and quality of life score of the two groups were compared. **Results** The observation group had higher nursing satisfaction and better pain scores, Harris hip function scores, get-up-and-go test time and MBI scores than the control group (all $P < 0.05$). Regarding quality of life scores, the observation group was better than the control group in physical functioning, psychological functioning, social functioning and health self-perception scores (all $P < 0.05$). **Conclusion** The perioperative rehabilitation nursing program for artificial hip replacement based on the HAPA model is feasible and effective.

KEY WORDS: HAPA; Hip replacement surgery; Rehabilitation nursing

髋部骨折多见于老年人,具有高死亡率和高残疾率的特点,中国的老年髋部骨折数量不断增长^[1]。由于老年患者身体状况差,基础疾病多,大多伴有骨质疏松、贫血、低蛋白血症、高血压、糖尿病等疾病,骨折后可能加重或并发原有基础疾病^[2-3]。因此,老年人髋关节置换术后的康复护理值得深入研究。HAPA模型(health action process approach)由德国心理学家 Ralf Schwarzer 于1992年首次提出,借鉴了班杜拉(self-efficacy theory)的自我效能理论,并整

合了与健康行为和社会认知相关的其他模型和理论内容,该模型结合了连续性和阶段模型特点,是健康行为领域的新方向。

本文探讨 HAPA 在临床髋关节置换康复护理中的效果,为快速康复提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入2020年1月至2021年8月在我

院接受髋关节置换手术的200例患者。按照是否进行HAPA模型指导下的护理分为对照组和观察组,两组各100例。对照组年龄63~77岁,平均(67.42±3.55)岁;其中男56例,女44例。观察组年龄64~78岁,平均(67.31±3.33)岁;其中男51例,女49例。两组一般数据没有统计学上的差异,本研究通过了医院伦理委员会审批。

1.2 研究方法

按照是否采用HAPA模型指导康复护理,将患者分成对照组和观察组。接受常规护理干预和术前护理,而观察组在HAPA模型指导下接受康复护理。

对照组进行常规护理,流程如下。①入院评估:对患者进行一般入院数据、专科评估和入院教育的全面评估。②心理护理:提供与疾病相关的知识传授,了解和满足患者的心理需求,并详细回答其问题。③生活护理:协助患者进行日常活动,包括基本生活需求的照料。④疼痛护理:观察和评估患者的疼痛情况,根据疼痛评分提供合适的疼痛缓解策略和药物治疗。⑤术前护理:指导患者进行必要的术前准备,包括禁食禁酒和术前检查^[4-6]。

观察组进行HAPA模型指导下的康复护理,包含两个阶段。首先是动机阶段:①提供髋关节疾病的相关知识和并发症预警,包括使用健康教育手册、图片、PPT和视频进行解释;②面对面询问患者,使用Likert 5级预期评估(1表示无期望,2表示有些期望,3表示一般期望,4表示适度期望,5表示极高期望),记录患者在询问中提出的问题或关注点,对询问中患者存在的问题进行有针对性的辅导,从而帮助患者设定术后康复的期望和目标^[3];③分享成功案例和术后运动训练的好处,如缓解疼痛、促进功能恢复和减少并发症,以及提前回归家庭和社会的优势;④提供心理和社会支持,积极与患者及亲属沟通,给予必要的心理安慰和精神鼓励。其次是决策阶段,根据宁宁等^[7]编辑的《实用骨科康复护理手册》制定康复行动计划,具体如下:①制定个性化的康复行动计划,包括康复运动计划和日常生活自我护理能力指导计划^[3];②实施床边一对一功能性锻炼指导和日常活动的自我护理能力指导,确保患者能够熟练掌握康复技能;③建立微信沟通群,以便患者及其家属随时分享康复进展,并定期通过电话进行跟踪和复查,确保康复效果和患者满意度。

1.3 观察指标

统计和收集患者以下指标。其中满意度调查在患者出院时收集,生活质量量表在患者护理前后统计,其他指标在护理前、出院时、出院后1、3、6月统计。出院后的指标评估采用电话随访的方式进行。①满意度:基于科室自制对满意度调查量表,通过患者的随访进行评估,涵盖了随访管理模式、健康教育、医疗和护理服务以及预约登记过程的满意程度。②视觉模拟疼痛评分(VAS)^[8]:在护理前、出院时、出院后1、3、6月使用100mm的直线标尺来评估患者的疼痛程度,总计10分,数字越大代表疼痛越强。③Harris髋关节功能评分^[9]:包括疼痛、功能、畸形和活动范围4个部分,共10项指标,总分为100分,用于评估髋关节功能,分数越高代表髋关节功能越好。④起立与行走测试(TUGT)^[10]时间:用于评估老年患者动态平衡能力和功能性行走能力,完成任务时间越短,代表康复效果越好。⑤改良Barthel指数(MBI)^[11]:用于评估患者日常生活的自我护理水平,共有5级评分,评分越高代表患者康复效果越好。⑥生活质量量表^[12]:包括4个子量表,分别为生理、心理、社交和健康自我意识,共有29项。该量表的Cronbach's α 系数为0.79~0.91。量表采用1~5级评分,分数越低,满意程度越高。

1.4 统计学方法

研究数据将使用Excel输入,然后采用IBM SPSS 25.0统计软件进行数据分析。对于测量数据,将使用(均值±标准差)表示,并进行 t 检验或重复测量方差分析。计数数据将以百分比(%)表示,并进行 χ^2 检验。对于不符合正态分布和方差齐性假设的数据,将进行非参数Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 视为有显著差异, $P < 0.01$ 视为极显著差异。

2 结果

2.1 两组护理满意度比较

观察组的非常满意较对照组更高($P < 0.01$),不满意人数较对照组更低($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组护理满意度比较[n(%)]

组别	非常满意	满意	一般	不满意
对照组(n=100)	48(48.00)	22(22.00)	12(12.00)	18(18.00)
观察组(n=100)	86(86.00)*	8(8.00)*	6(6.00)	0(0.00)*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

2.2 两组疼痛评分比较

在护理前,两组之间没有显著差异($P > 0.05$)。护理后,出院时和出院后1个月、3个月和6个月,观察组的疼痛评分均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组疼痛评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	护理前	出院时	出院1月	出院3月	出院6月
对照组($n=100$)	7.43±1.55	6.31±0.22	5.33±0.21	3.69±0.52	1.56±0.32
观察组($n=100$)	7.49±1.65	4.31±0.31*	3.19±0.66*	2.18±0.21*	0.55±0.12*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

2.3 两组 Harris 髌关节功能评分比较

在护理前,两组之间没有显著差异($P > 0.05$)。护理后,出院时和出院后1个月、3个月和6个月,观察组的 Harris 髌关节功能评分均高于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组 Harris 髌关节功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	护理前	出院时	出院1月	出院3月	出院6月
对照组($n=100$)	56.22±4.64	60.31±3.42	68.66±4.76	75.63±3.53	80.23±3.66
观察组($n=100$)	56.65±4.31	65.66±3.66*	78.34±2.31*	86.23±3.77*	90.52±3.74*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

2.4 两组 TUGT 时间比较

在护理前,两组之间没有显著差异($P >$

0.05)。护理后,出院时和出院后1个月、3个月和6个月,观察组的起立行走测试时间均低于对照组($P < 0.01$)。见表4。

表4 两组 TUGT 时间比较($\bar{x} \pm s$,秒)

组别	护理前	出院时	出院1月	出院3月	出院6月
对照组($n=100$)	53.98±3.12	48.39±4.21	34.69±3.11	26.39±1.25	14.82±3.34
观察组($n=100$)	53.59±3.55	41.39±3.31*	28.49±2.21*	13.48±1.35*	5.68±0.66*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

2.5 两组 MBI 评分比较

在护理前,两组之间没有显著差异($P > 0.05$)。护理后,出院时和出院后1个月、3个月和6个月,观察组的 MBI 评分均高于对照组($P < 0.01$)。见表5。

表5 两组 MBI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	护理前	出院时	出院1月	出院3月	出院6月
对照组($n=100$)	33.55±3.41	46.42±3.77	54.24±5.67	78.77±4.54	88.21±3.66
观察组($n=100$)	33.53±3.67	58.13±4.31*	65.86±3.53*	84.64±5.23*	98.71±4.63*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

2.6 两组生活质量评分比较

在护理前,两组之间没有显著差异($P > 0.05$)。护理后,出院时和出院后1个月、3个月和6个月,观察组在生理功能、心理功能、社交功能和健康自我认知方面的评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表6。

表6 两组生活质量评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	生理功能		心理功能		社交功能		健康自我认知	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组($n=100$)	15.84±4.91	13.86±2.95	16.94±3.91	14.85±4.86	18.82±3.95	16.37±2.81	15.98±3.91	13.86±1.85
观察组($n=100$)	15.96±4.52	11.84±2.91*	16.95±3.86	12.81±1.85*	18.84±3.55	12.84±3.81*	15.87±3.66	10.83±2.91*

与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

在老年患者髌关节骨折手术需求迅猛增长的时代背景下,本文研究了基于 HAPA 模型指导的髌关节置换术后围手术期康复护理效果。HAPA 模型将影响个体的内部和外部环境因素纳入考虑,并包括多种社会认知变量,用于解释和预测健康行为变化。根据 HAPA 模型,健康行为的产生、维持和恢复是个体认知、行为和情感相互作用的

结果。行为变化包括两个阶段:动机阶段和意愿决定阶段。在动机阶段,产生行为意向,包括自我效能、结果期望和风险感知。自我效能在模型中起主导作用,再是结果期望,而风险感知对行为产生间接作用。在意愿决定阶段,旨在将意图转化为行为,并促进维持健康行为,包括行动计划、行动控制和其他变量^[3-4]。HAPA 模型很好在解释了行为变化的过程,提供了一个综合性的框架来指导康复护理。本研究表明,经 HAPA 指导后,观

察组的疼痛评分、Harris 髌关节功能评分、TUGT 时间、MBI 评分和生活质量评分均较对照组更优 (P 均 <0.01)。这说明 HAPA 模型可以有效指导了髌关节置换术后患者的康复护理,强调了个性化、全面性和持续性的护理支持,有助于提升患者的康复效果和整体护理质量。总结得出,HAPA 模型指导的护理方案可行有效。

HAPA 模型指导下的护理通过术前教育和心理支持,提高了患者的康复动机和自我效能。在动机阶段,通过健康教育手册、图片、PPT 和视频等形式,向患者提供了髌关节疾病知识、并发症预警和术后康复预期等信息,并通过面询帮助患者设定康复期望。在决策阶段,制定详细的康复行动计划,包括功能训练、日常生活自我护理指导和康复锻炼日记,确保患者在术后获得全面的康复指导和监督。康复护理团队每天联合查房,提供一对一床边指导,帮助患者掌握康复技能,并通过微信群和电话跟进提供持续的支持和鼓励。该模型强调持续的沟通和社会支持,确保患者在术前术后均能获得全面的身体和心理护理,促进康复效果和满意度的提升。

综上所述,基于 HAPA 模型的老年人工髌关节置换围手术期康复护理方案是可行且有效的,该方案能够促进髌关节功能恢复,增强患者的日常生活自理能力,缓解疼痛和焦虑,并有助于早期实现动态平衡和步态稳定,值得临床护理推广使用。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 老年髌部骨折诊疗与管理指南(2022年版)[J]. 中华创伤骨科杂志,2023,25(4):277
- [2] 孟宪凯. 老年髌部骨折患者术前风险因素与其术前常见中医证型的相关性研究[D]. 山西:山西中医药大学,2017
- [3] 周洋. 健康行为康复护理对围手术期髌关节置换患者的影响[J]. 山西卫生健康职业学院学报,2023,33(3):146
- [4] 白彩霞. 基于 HAPA 模型指导的老年人工髌关节置换围手术期康复护理的临床研究[D]. 云南:云南中医药大学,2021
- [5] 谢雅瑞. 基于健康行为过程取向模型原发性肝癌切除术患者出院计划方案的构建与应用[D]. 广州:南方医科大学,2023
- [6] 刘菊芳,华烨,丁芳. 快速康复理念在前置胎盘围手术期护理中的应用效果分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2024,38(2):169
- [7] 宁宁,侯晓玲. 实用骨科康复护理手册[M]. 北京:科学出版社,2016
- [8] 刘丽,彭玲玲. 骨科患者术后快速康复医护一体化护理模式的应用价值[J]. 当代医学,2019,25(30):86
- [9] 范香梅,谢汶桦. 中医分期康复护理对老年髌关节置换术患者关节功能和生活质量的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2019,33(2):155
- [10] 王明明,张红娟. 基于 TUGT 表现的健康成年人群(45~74岁)日常活动能力的定量分级[J]. 体育研究与教育,2022,37(4):89
- [11] 朱洁琼,沈会,王继卫. 感觉运动康复疗法对精神分裂症患者阴性症状、认知功能和日常生活能力的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2023,37(6):521
- [12] 李爱仙,杨菁,李峥璟,等. 延续自我管理教育对类风湿关节炎患者生活质量的影响[J]. 承德医学院学报,2017,34(5):409

(收稿日期:2024-07-01)

引文格式:赵红,陈玲玲,肖瑞红. CTAR 训练联合 rTMS 对脑梗死后吞咽障碍患者吞咽功能和生活质量的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):156-159.

CTAR 训练联合 rTMS 对脑梗死后吞咽障碍患者 吞咽功能和生活质量的影响

赵红,陈玲玲,肖瑞红

(上海市第一人民医院蚌埠医院,安徽蚌埠 233000)

摘要:目的 观察下颏抗阻力(CTAR)训练联合重复经颅磁刺激(rTMS)在脑梗死后吞咽障碍患者中的应用。方法 选取我院收治的脑梗死后吞咽障碍患者124例为本次研究对象,收集时间为2020年3月至2023年2月,31例实施常规对症治疗(对照组),31例实施单独CTAR训练(CTAR组),31例实施单独rTMS治疗(rTMS组),31例常规治疗基础上予CTAR联合rTMS(联合组),采用洼田饮水试验、标准吞咽功能评分量表(SSA)、吞咽障碍特异性生活质量量表(SWAL-QOL)分别评估吞咽功能及生活质量,观察治疗后各组疗效差异,同时对其安全性进行记录。结果 治疗后各组洼田饮水试验分级、SSA评分均降低($P < 0.05$),SWAL-QOL评分均升高($P < 0.05$),且治疗后组间比较,以联合组改善程度更为明显($P < 0.05$);各组总有效率相比差异有统计学意义($P < 0.05$),其中以联合组更优($P < 0.05$);各组并发症总发生率相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CTAR训练联合rTMS用于脑梗死后吞咽障碍患者中,不仅能改善吞咽功能,还能促进其生活质量的提升,整体效果良好,且安全性也值得信赖,可推广使用。

关键词:下颏抗阻力训练;重复经颅磁刺激;脑梗死;吞咽障碍;吞咽功能;生活质量

中图分类号:R651

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0156-004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024081307



Effect of CTAR Exercise Combined with rTMS on Swallowing Function and Quality of Life in Patients with Dysphagia after Cerebral Infarction

ZHAO Hong, CHEN Ling-ling, XIAO Rui-hong

(Bengbu Hospital of Shanghai General Hospital, Bengbu Anhui 233000, China)

ABSTRACT: Objective To observe the application of CTAR exercise combined with rTMS in patients with dysphagia after cerebral infarction. **Methods** A total of 124 patients with dysphagia after cerebral infarction, who were treated in the hospital from March 2020 to February 2023, were selected as the study subjects. Among them, 31 patients received routine symptomatic treatment (control group), 31 patients received CTAR exercise (CTAR group), 31 patients received rTMS (rTMS group), and 31 patients received CTAR exercise combined with rTMS on the basis of routine treatment (combination group). Swallowing function was evaluated using Water Swallow Test and Standardized Swallowing Assessment (SSA), and quality of life was evaluated using Swallowing Quality of Life (SWAL-QOL). Therapeutic effects and safety in different groups were observed and recorded. **Results** After treatment, the Water Swallow Test grade and SSA scores in all groups were decreases ($P < 0.05$), and the SWAL-QOL scores in all groups were increases ($P < 0.05$). Moreover, the improvements were greater in combination group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in total effective rate among the groups ($P < 0.05$), and the rate in combination group was highest ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total complication incidence rate between different group ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with dysphagia after cerebral infarction, CTAR exercise combined with rTMS can improve their swallowing function and the quality of life, and shows a good overall effect and safety, and finally can be popularized.

KEY WORDS: Chin tuck against resistance exercise; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cerebral infarction; Dysphagia; Swallowing function; Quality of life

脑梗死作为临床常见脑血管疾病之一,一般是由缺血缺氧导致脑部血液供应不足,进而脑组织坏死,并发生闭塞性病变,病情危急且发病迅

速,加上该疾病多见于中老年群体,受年龄因素的影响,使得该疾病具有较高的致残率及死亡率,严重威胁患者生命健康^[1]。脑梗死可能导致延髓颅

神经损伤,引发吞咽障碍,增加误吸、营养不良、吸入性肺炎等不良事件的发生风险,不同程度影响患者的治疗预后。因此,在脑梗死康复治疗过程中还应针对合并吞咽障碍的患者,给予对应的措施,以此提升脑梗死预后效果^[2]。就现阶段医疗技术而言,常借助鼻胃管进食、营养支持、冰刺激、舌肌训练等改善吞咽功能,但因个体差异会出现参差不齐的治疗效果。现有研究证实下颏抗阻力(CTAR)训练能利用抗阻原理来增强舌骨肌群功能,在改善吞咽障碍上发挥明显优势^[3],另外,也有研究认为重复经颅磁刺激(rTMS)通过脉冲磁场将磁信号作用于大脑皮质,在信号刺激下激活神经元,对于改善神经功能、平衡功能等均有重要意义^[4]。基于此,本研究拟将常规治疗基础上实施CTAR联合rTMS,分析其对脑梗死后吞咽障碍患者吞咽功能和生活质量的影响,探讨此干预方式可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①经脑梗死指南标准^[5]或经CT检查确诊后纳入研究;②均伴有不同程度的吞咽功能障碍;③于我院接受康复治疗;④生命体征平稳无精神异常;⑤能配合临床调查及相关治疗工作;⑥患者及家属签署干预知情书。排除标准:①既往有吞咽障碍;②重要脏器功能异常;③沟通障碍;④恶性肿瘤;⑤其他原因导致吞咽障碍;⑥中途退出或失访。

1.2 一般资料

选取我院收治的脑梗死后吞咽障碍患者为本次调查对象,收集时间为2020年3月至2023年2月,共纳入124例符合纳排标准的患者。31例实施常规对症治疗(对照组),男16例,女15例;年龄43~73岁,平均(63.27±6.18)岁;症状持续时间18~50d,平均(32.04±9.33)d。31例实施单独CTAR训练(CTAR组),包括男15例,女16例;年龄44~74岁,平均(64.08±5.93)岁;症状持续时间16~49d,平均(32.35±10.01)d。31例实施单独rTMS治疗(rTMS组),包括男17例,女14例;年龄44~74岁,平均(64.08±5.93)岁;症状持续时间16~49d,平均(32.35±10.01)d。31例常规治疗基础上予CTAR联合rTMS(联合组),包括男16例,女15例;年龄44~74岁,平均(64.08±5.93)岁;症状持续时间16~49d,平均(32.35±

10.01)d。各组一般资料经统计学软件处理后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 方法

31例对照组常规对症治疗。包括口腔肌肉训练、缩唇、口腔感知、进食等,其中口腔肌肉训练需要训练舌头自主活动,若感受到阻力可使用压舌板按摩,被动扩大活动范围,尽可能用舌尖去触碰唇角、顶上颚、腮等部位;缩唇需要指导患者进行噘嘴、抿嘴、呼气、咀嚼等动作,以患者耐受为限度保持一段时间后进行下一个动作,随后重复上述动作;口腔感知主要是利用冷热交替来实现温度刺激,诱发患者吞咽;进食需要提供半流质或糊状食物,保持直立状态,颈部前倾,有助于食物进入食道。3次/d,每次30~45min。

CTAR组行CTAR训练。需要叮嘱患者保持端坐位,双手自然下垂,由医护人员将充满气的软质皮球置于患者下颏与胸骨柄之间,确保其能稳定不掉,指导患者尽量向内收下颏,达到挤压皮球的效果,维持60s的收缩舒张训练,随后放松6s,重复该动作10次即可。

rTMS组行rTMS训练。采用经颅磁刺激仪(磁刺激线圈),需要患者取坐位,双臂自然放松,设置频率10Hz、阈值80%MT,对健侧舌骨肌群皮质区刺激2s,停歇20s后再次刺激,20min/次,1次/d,每治疗5d后停止2d。

联合组在常规基础上联合CTAR和rTMS。各组均治疗2个月。

1.4 观察指标及标准

1.4.1 洼田饮水试验^[6]

嘱咐患者以坐位状态完整喝下30mL温开水,根据其饮水期间有无呛咳及饮水所耗时间将结果分为1级(顺利喝完且无呛咳)、2级(期间无呛咳,但需分2次以上喝完)、3级(1次喝完但有呛咳)、4级(期间伴有呛咳且需要分2次以上喝完)、5级(饮水途中频繁呛咳)。研究中以1级、2级为饮水试验良好。

1.4.2 标准吞咽功能评分量表(SSA)^[7]

该量表包含临床检查、连续吞咽温水5mL、吞咽温水60mL这3个项目,得分越高吞咽功能越差。

1.4.3 疗效

根据洼田饮水试验对其疗效进行分级,包括显效(洼田饮水分级提高 ≥ 2 级,患者能顺利进食饮水且无呛咳)、有效(洼田饮水分级提高1级,患者吞咽功能改善但进食稍微受影响,呛咳不明

显)、无效(洼田饮水分级未提高,进食饮水受影响且呛咳明显,吞咽功能无改善甚至加重)。

1.4.4 吞咽障碍特异性生活质量量表(SWAL-QOL)^[8]

该量表包括 11 个维度,其中有 10 个维度测量生活质量,1 个维度测量吞咽症状,采用 Likert 评分法进行计算,得分越高表示生活质量越好。

1.4.5 安全性

记录各组误吸、口腔感染、吸入性肺炎等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

将研究所得数据进行归纳整合后传至 SPSS 22.0 软件中进行分析,其中年龄、症状持续时间、SSA 评分、生活质量等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 或 F 检验;性别比、饮水试验分级、不良反应等计数资料用例(%)表示,行 χ^2 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 洼田饮水试验分级比较

治疗后联合组洼田饮水试验分级有不同程度的改善(P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 各组洼田饮水试验分级比较[n(%)]

组别	例数	时间	1级	2级	3级	4级	5级
联合组	31	治疗前	2(6.45)	11(35.48)	8(25.81)	9(29.03)	1(3.23)
		治疗后	15(48.39)*#	10(32.26)	5(16.13)	1(3.23)*	0(0.00)
CTAR 组	31	治疗前	3(9.68)	10(32.26)	7(22.58)	10(32.26)	1(3.23)
		治疗后	9(29.03)	8(25.81)	10(32.26)	4(23.90)	0(0.00)
rTMS 组	31	治疗前	3(9.68)	11(35.48)	6(19.35)	9(29.03)	2(6.45)
		治疗后	7(22.58)	9(29.03)	11(35.48)	3(9.68)	1(3.23)
对照组	31	治疗前	2(6.45)	12(38.71)	8(25.81)	8(25.81)	1(3.23)
		治疗后	6(19.35)	10(32.26)	11(35.48)	4(23.90)	0(0.00)

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

2.2 SSA 评分比较

治疗后各组 SSA 评分均有不同程度的改善,联合组更明显(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 两组 SSA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
联合组	31	35.48 ± 5.96	21.46 ± 3.51*#
CTAR 组	31	36.05 ± 4.38	24.39 ± 4.01*#△
rTMS 组	31	35.39 ± 5.01	25.02 ± 3.84*#△
对照组	31	34.95 ± 6.24	27.09 ± 4.23*

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

2.3 疗效比较

各组疗效差异显著($F = 13.611, P < 0.05$),且以联合组更优($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合组	31	22	8	1	30(96.77)
CTAR 组	31	13	10	8	23(74.19)*
rTMS 组	31	14	8	9	22(70.97)*
对照组	31	10	10	11	20(64.52)*

与联合组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 生活质量比较

与治疗前相比,SWAL-QOL 评分差异显著($P < 0.05$),且治疗后组间比较,以联合组更优($P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组 SWAL-QOL 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
联合组	31	85.48 ± 15.96	169.44 ± 26.57*
CTAR 组	31	86.39 ± 14.37	154.50 ± 24.33*#
rTMS 组	31	83.47 ± 13.91	155.39 ± 23.64*#
对照组	31	84.37 ± 12.36	143.78 ± 20.51*#

与同组治疗前相比,* $P < 0.05$;与联合组比较,# $P < 0.05$ 。

2.5 安全性比较

各组并发症总发生率相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 各组安全性比较[n(%)]

组别	n	误吸	口腔感染	吸入性肺炎	总发生率
联合组	31	1	2	1	4(12.90)
CTAR 组	31	2	1	2	5(16.13)
rTMS 组	31	1	3	0	4(12.90)
对照组	31	2	2	2	6(19.35)

3 讨论

脑梗死患者之所以会发生吞咽障碍,通常是由于脑部血液循环受阻使得供氧不足,进而导致延髓神经核损害,久而久之便会累及支配吞咽功能的神经^[9]。临床多采用药物、鼻胃管进食、营养支持等方式来缓解症状,并配合舌肌训练改善吞咽功能,但疗效存在个体差异。既往有研究^[10]显示,rTMS 能在一定程度上刺激大脑皮层,改善神经活性,以此来达到减轻吞咽障碍的目的,亦有研究表明^[11]CTAR 能借助皮球阻力来训练患者肌群功能,进而改善吞咽障碍。本研究将 CTAR 联合

rTMS用于脑梗死合并吞咽障碍,结果发现联合组总有效率更优,且联合组吞咽功能、生活质量各项目指标的改善程度、症状持续时间也均显著优于其他组(P 均 <0.05),安全性差异无统计学意义,提示CTAR训练联合rTMS可大大改善脑梗死吞咽障碍,提高其生活质量的同时还能保证较好的安全性。

究其原因可能是CTAR训练的理论基础在于神经元重构和神经促通,通过阻力对抗来增加参与收缩做功的肌肉数量,而在实际工作中是将充满气的皮球作为主要工具,以皮球的弹性对抗肌力指导患者通过头、颈屈曲训练来诱导舌骨肌群牵拉下颌向胸骨移动,进而增强周围肌群力量,实现改善吞咽功能的目的,并且在反复训练途中还能提高舌骨肌协调性,强化吞咽肌肉活动,改善咽喉器官局部血液循环,进而促进舌回缩力提高,大大提高进食效果,逐渐使吞咽趋于正常。吞咽障碍主要原因在于吞咽中枢、迷走神经、舌下神经核性损伤^[12],而rTMS则是一种神经调控干预技术,通过重复高频脉冲磁场作用于中枢神经系统,刺激大脑皮层使大脑皮质兴奋激活,一方面在电刺激的作用下能改善脑受损神经功能,在逆转作用的支持下激活迷走神经根活性,调节神经元膜电位,促进大脑代谢及神经活动的运行;另一方面作用于突触结构,强化其信号刺激神经代偿,从而协调吞咽相关肌群运动,增加局部肌肉收缩能力,达到提高吞咽功能的效果。另外,rTMS治疗模式多样化,在不刺激皮肤伤害感受器的情况下激活神经肌肉,还可考虑到不同患者的病情分级及症状,适当调整治疗频率及强度,更集中化、专业化及个性化,因其具有无创无痛、操作简便、恢复快等优势被临床广泛使用^[13],由上述分析可见二者联合,能全面恢复患者吞咽功能,降低障碍程度。安全性方面可知,两种方式联合并不会增加不良反应发生风险,对于患者而言是一种安全可靠的治疗方式。但本研究仍然存有如下局限,首先样本量较少,其次,未对相关神经递质、吞咽肌群等指标进行研究分析,需要后续开展大样本多指标深入探讨。

综上所述,针对脑梗死合并吞咽障碍患者,将CTAR训练与rTMS治疗结合,可发挥双重疗效,

提高吞咽功能的同时还能促进其进食功能恢复,对于提升生活质量也有重要意义。

参考文献:

- [1]李雪,薛素芳,尹春琳.脑梗死诊疗及研究进展[J].中国循环杂志,2023,38(10):1098
- [2]尤素伟,冯俊艳,冯欣,等.急性脑梗死患者伴吞咽障碍的临床特征及发生卒中相关性肺炎的影响因素分析[J].现代生物医学进展,2022,22(6):1186
- [3]胡志伟,谷晓娟,王一平,等.切脉针刺联合下颏抗阻力训练对鼻咽癌放疗后吞咽障碍患者吞咽功能的影响[J].上海中医药大学学报,2024,38(2):8
- [4]曹慧,周晓茂,胡臻妮,等.重复经颅磁刺激联合酸冰刺激疗法对卒中后吞咽障碍的干预作用[J].西部医学,2023,35(10):1528
- [5]中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)制定工作组,章薇,娄必丹,等.中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)[J].康复学报,2021,31(6):437
- [6]王俊辉,唐丽娟,董文健,等.超低频重复经颅磁刺激疗法对急性脑梗死吞咽障碍病人NIHSS评分、ADL评分、NSE水平、洼田饮水试验的影响研究[J].生命科学仪器,2022,20(1):68
- [7]刘晶晶,张小健,郝春波,等.通督益脑化痰汤对卒中假性球麻痹吞咽困难患者疗效、SSA评分及对TCD血流动力学改变的影响[J].中医药学报,2023,51(3):81
- [8]钟洁平,秦莲花,张奕玲,等.咽部肌群电刺激联合穴位按摩治疗老年脑卒中后吞咽功能障碍的临床分析[J].中国医刊,2023,58(7):788
- [9]仲晓娟,刘兴潮.老年急性脑梗死后吞咽障碍患者发生衰弱的风险预测列线图模型构建与验证[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(12):924
- [10]吴晶,张伟,陈焱强,等.双侧重复经颅磁刺激联合肌电生物反馈治疗脑卒中吞咽障碍的临床研究[J].中国康复,2023,38(6):323
- [11]王晨,水玉红,吴晨.不同康复训练方式对脑损伤后吞咽功能障碍患者的影响[J].齐鲁护理杂志,2023,29(23):9
- [12]张松,杨军平,沈志博,等.食物质地改良联合下颏抗阻力训练治疗头颈部肿瘤放疗后吞咽困难的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(5):426
- [13]徐倩,韩珍真,朱冬燕,等.健侧高频重复经颅磁刺激结合生物反馈下的空吞咽训练对卒中后吞咽障碍的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(1):17

(收稿日期:2024-08-13)

引文格式:徐智恒,沈华,黄天赐,等.湖北独活的道地性考证[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):160-165.

湖北独活的道地性考证*

徐智恒^{1,2},沈华¹,黄天赐¹,张梦婷¹,付伟¹,吴卫刚^{1**}

(1.九州天润中药产业有限公司,湖北武汉430040;2.湖北中医药大学药学院)

摘要:独活为临床常用治疗风湿痹痛与风寒感冒的中药。经调查发现湖北境内独活资源丰富,且湖北自古盛产独活药材,历代多部古籍有湖北独活的相关记载。虽然独活作为湖北的道地药材已是不争的事实,但是尚未有学者系统梳理独活作为湖北道地药材的成因。故从品种、产地、性状、种质资源、产地加工、化学成分、药理作用七个方面对独活进行道地性考证,初步梳理了湖北独活的道地性成因,并针对当前湖北独活产业存在的问题如品种混乱、产地加工方法研究少和质量标准体系不完善的问题提出了建议,以期为湖北独活的种植、基础研究、开发与应用等提供参考。

关键词:独活;湖北;道地性;考证

中图分类号:R282

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0160-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024101201



Textual Research on Genuineness of Hubei Angelicae Pubescentis Radix

TU Zhi-heng, SHEN Hua, WU Wei-gang, et al

(Jiuzhou Tianrun Traditional Chinese Medicine Industry Co. Ltd, Wuhan Hubei 430040, China)

ABSTRACT: Angelicae Pubescentis Radix, a traditional Chinese medicine frequently utilized in clinical for treating rheumatic arthralgia and wind-cold type common cold. It's indicated that Hubei is abundant in resources of Angelicae Pubescentis Radix, with recording in multiple classical pharmacopeias dating back to ancient times. While it is well-established that Angelicae Pubescentis Radix is a genuine medicinal material from Hubei, no scholar has thoroughly examined the reasons behind its genuineness in Hubei. A comprehensive study was conducted on Angelicae Pubescentis Radix, exploring seven aspects: species, origin, characteristics, germplasm resources, processing methods, chemical composition, and pharmacological effects. This research aimed to clarify the genuineness of Angelicae Pubescentis Radix in Hubei Province and offered solutions and recommendations for existing issues in the local industry, such as species confusion, inadequate processing standardization, and deficient quality standard system. This approach provides guidance for the cultivation, production, fundamental research, development, and application of modern Angelicae Pubescentis Radix in Hubei.

KEY WORDS: Angelicae Pubescentis Radix; Hubei; Genuineness; Textual research

《中华人民共和国中医药法》规定“道地中药材是指经过中医临床长期应用优选出来的,产在特定地域,与其他地区所产同种中药材相比,品质和疗效更好,且质量稳定,具有较高知名度的中药材^[1]”。随着人们对中药品质的重视,药材的道地性成为一个热门的研究方向,研究领域涉及药材道地性的历史沿革、道地药材性状、化学成分等方面,并取得了很好的研究成果^[2]。独活是伞形科植物重齿毛当归(*Angelica pubescens* Maxim. f.

biserrata Shan et Yuan)的干燥根,具有祛风除湿,通痹止痛的功效,用于治疗风寒湿痹等疾病^[3]。现代研究^[4-6]表明独活具有抗类风湿、抗菌、抗癌、驱虫等药理作用。

湖北自古盛产独活药材,历代就有湖北独活的相关记录,至今湖北境内独活资源依然丰富。《中国中药资源发展报告2020》指出独活是湖北中药材种植品种中的重要品种之一,截至2020年,独活在湖北的种植面积高达3.09万亩,种植

* 基金项目:湖北省科技重大项目(2022AC003-01)

** 通信作者, E-mail: 1036187406@qq.com

面积占比约为全省中药材种植面积的1%,湖北省全省的中药材总产值为115.2亿元,其中“巴东独活”品牌评估价值就达到1.5亿元^[7-8]。虽然独活作为湖北道地药材已是不争的事实,但是尚未有学者系统梳理独活作为湖北道地药材的成因。本研究从品种、产地、性状、种质资源、产地加工、化学成分、药理作用七个方面对独活进行道地性考证,初步梳理了湖北独活的道地性成因,并针对当前湖北独活产业存在的问题如品种混乱、产地加工方法研究少和质量标准体系不完善的问题提出建议,以期为现代湖北独活的种植、基础研究、开发与应用等提供参考。

1 湖北独活道地性考证

1.1 湖北独活品种与道地性

1.1.1 湖北独活品种考证

在宋代,甘肃被认为是独活的道地产区,故《本草图经》中记载的为文州独活。根据文献描述与图片记载^[9-10]可知文州独活原植物主根块状,具多数支根,根茎处具基生叶残基,叶呈卵形羽状三出复叶,叶缘稍呈锯齿状,复伞形花序,其植物形态与现代伞形科当归属重齿当归(*Angelica biserrata*)最为相近,现代甘肃省陇南市文县一带(宋代文州)仍有该植物分布^[9]。

1966年,余孟兰等^[11]调研我国独活药用资源发现,湖北恩施、资丘等地的独活栽培品产量最大、应用最广,并记述该植物形态为“叶片卵圆形,2回3出羽状复叶,小叶片3裂……”“伞形花序

具花15~30朵,小总苞片5~8枚,花瓣白色……”。因其植物形态与毛当归相近,具明显重锯齿,故将该植物命名为重齿毛当归(*Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan)。其调研的湖北独活的植物外观形态以及现代中药学中独活彩绘图与《本草图经》文州独活一致(见图1),从品种上可以推测均为独活(*Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan)。



A.《本草图经》中文州独活;B.现代中药学中独活彩绘图(来源于图精灵网站,作者:Numen);C.湖北独活(资丘独活基地,来源于湖北省道地中药材标准化工作组网站)。

图1 独活原植物图片的比较

1.1.2 湖北独活及其常见混伪品考证

独活类药材自古就有多种来源,现今因各地习用品种不同,仍存在混乱现象。全国目前有2科4属至少17种植物的根及根茎作独活入药,常见的品种还有九眼独活、香独活、牛尾独活等,但是上述品种化学成分与临床效果与正品独活有所不同,不能代替正品独活使用。独活与其他混伪品在基原、大小、质地、性味等方面有明显差异。现梳理独活正品以及常见独活混伪品鉴别要点如下,见表1。

表1 常见独活混伪品鉴别要点

项目	独活	九眼独活	香独活	牛尾独活
基原	重齿毛当归(<i>Angelica pubescens</i> Maxim. f. <i>biserrata</i> Shan et Yuan)	食用土当归(<i>Aralia cordata</i> Thumb) 龙眼独活(<i>Aralia fargesii</i> Franch) 柔毛龙眼独活(<i>Aralia henryi</i> Ham)	毛当归(<i>Angelica pubescens</i> Maxim)	牛尾独活(<i>Heracleum vicinum</i> Boiss)
药用部位	干燥根	干燥根	干燥根和根茎	干燥根和根茎
大小	长10~30cm,直径1.5~3cm	长10~80cm,直径3~9cm	长5~12cm,直径1.5~3cm	根茎长2.5~5cm,根长16~25cm,直径约1.3cm
质地	质较硬,受潮则变软	质轻,坚韧,易折断	质软韧	质较坚硬
性状	具纵皱纹,有隆起的横长皮孔及稍突起的细根痕	有6~11个圆形凹窝(茎痕),呈串珠状排列,故有“九眼独活”之称	有不规则纵沟纹、皮孔及细根痕	有不规则皱缩沟纹,皮孔细小,稀疏,横长排列
性味	有特异香气,味苦辛、微麻舌	气微香,味淡后苦	气芳香,味微甘辛	气微香,味微甜
图片				

注:图片均来源于参考文献^[9]

1.2 湖北独活产地与道地性

从产地上来看,湖北作为独活的道地产区历

史悠久。明代《药性粗评》^[12]载:“独活、羌活:川、陕、荆、湘山野处处有之”。可见明代时湖北就作

为独活的产区而存在。1871年,《中国本草的贡献》^[13]记载“汉口的独活是来自襄阳府的一种……”,可见在晚清时独活广泛分布于湖北全境。1930年,《药物出产辨》^[14]一书记载“独活产湖北兴山县、巴东县,资邱山为最。四川夔州府板桥次之”。此书第一次提出湖北产的独活质量最佳。自此书开始乃至之后的本草学巨著中,均提到了湖北作为独活的道地产区。此外在湖北省内部,道地产区也在逐渐扩大。由湖北兴山县、巴东县、资邱山三地独活质量最佳,逐渐扩大到湖北巴东、长阳、鹤峰、五峰、兴安、神农架、房山、竹山、竹溪等几乎整个鄂西地区。究其原因,这可能与独活独特的生长环境有关,独活主产区属亚热带季风气候,湿润多雨,地形以高山峡谷为主,性喜阴凉、潮湿环境,耐寒,主要生长在海拔1500~2500m,土层深厚、疏松、肥沃,腐殖质含量高且排水良好的阴坡地^[15]。而鄂西地区正是这样的气候环境,与独活的喜性最为吻合,可见湖北给独活提供了得天独厚的生长环境。独活的产地沿革见表2。

表2 独活产地沿革

年代	著作	所载原文
汉	《神农本草经》	生川谷。(雍州川谷) ^[16]
南北朝	《名医别录》	生雍州川谷,或陇西南安。 ^[17]
	《本草经集注》	出益州北部(今四川、重庆及陕西南部、云南北部)、西川(今四川西部、北部)为独活。 ^[18]
宋	《本草图经》	出雍州川谷或陇西南安,今蜀汉出者佳。 ^[10]
明	《药性论》	川、陕、荆、湖山野处处有之。 ^[12]
	《本草原始》	生雍州川谷或陇西南安,今出蜀汉者佳。 ^[19]
	《本草品汇精要》	图经曰:雍州川谷或陇西南安及文州、凤翔府。陶隐居云:出益州北部及西川茂州。[道地]蜀汉者为佳。 ^[20]
1871年	《中国本草的贡献》	汉口的独活是来自襄阳府的一种…… ^[13]
1930年	《药物出产辨》	产湖北兴山县、巴东县,资邱山为最。四川夔州府板桥次之。 ^[14]
1959年	《中药志》	川独活主产湖北巴东、长阳、恩施(资丘独活、巴东独活),四川灌县、巫山、奉节、巫溪,以及甘肃岷县、天水等地。产量大、品质优,销全国并有出口。 ^[21]
1959年	《中药材手册》	川独活主产于湖北巴东、资丘、宜昌、恩施,四川茂县、灌县、雅安、岷边等地。 ^[22]
1963年	《中国药典》	多系野生,主产于湖北、四川等地。 ^[23]
1996年	《中国药材学》	重齿毛当归的根称川独活,主产于四川、湖北、陕西。产量大,质量优,销全国,并出口。 ^[24]
1999年	《中华本草》	独活主产于四川、湖北、陕西。产量大,质量优,销全国,并出口。 ^[25]
2001年	《现代中药材商品通鉴》	重齿毛当归主产于湖北巴东、长阳、鹤峰、神农架、竹山、竹溪,四川奉节、巫山、巫溪、灌县,陕西安康以及甘肃岷县等地。四川、湖北产者为道地药材。 ^[26]
2003年	《道地药材图典(中南卷)》	主产于湖北长阳、五峰、巴东、鹤峰、竹溪、竹山、房县、兴山、秭归、恩施、建始、神农架,重庆奉节、巫山、巫溪,四川都江堰,陕西镇坪、留坝佛坪、汉阴、紫阳。 ^[27]

1.3 湖北独活性状与道地性

辨状论质是中药鉴别之精髓^[28]。药材的外表特征与内在质量有一定的联系^[29]。凭借药材外观性状可以帮助人们判断药材的真伪优劣。同时不同产区的药材性状会有所区别,往往道地产区的药材性状更好。湖北独活与其他产地独活的性状鉴别要点^[15](见表3)表明湖北独活与其他产区独活性状差异显著,湖北独活的性状符合现代本草文献中优质独活性状评价的共同特点——根条粗肥、质坚实、油润、支根少、香气味浓(见表4)。

表3 湖北独活与其他产地独活鉴别要点

比较项目	湖北独活	其他产地独活
外形	肥大,主根明显	较瘦小
颜色	表面灰褐色或棕褐色,多带烟熏迹	表面灰色至棕褐色
质地	质柔韧	质硬
断面	皮部厚,灰黄色;木质部黄棕色,形成层环深棕色	皮部灰白色,木质部灰黄色,形成层环棕色
气味	香气浓郁,有烟熏味	气香

表4 现代本草文献中优质独活性状评价记载

年份	典籍	记载
1963年	《中国药典》	以根条粗肥、质坚实、气味浓者为佳
1977年	《中国药典》	以条粗壮、油润、香气浓者为佳
1996年	《中国药材学》	本品以条粗壮、香气浓者为佳
1999年	《中华本草》	以条粗壮、油润、香气浓者为佳
2003年	《道地药材图典(中南卷)》	以身干、粗壮、支根少,质坚实,香气浓者为佳
2010年	《金世元中药材传统鉴别经验》	以身干、粗壮、气香浓者为佳

1.4 湖北独活的种质资源与道地性

中药种质资源又叫中药遗传资源,是传统中药资源中具有生物属性的药用植物或动物其亲本可遗传给子代的遗传物质和活体材料的总称。袁媛等^[30]认为,道地药材是基因型与环境之间相互作用的产物。周晔等^[31]用傅里叶红外光谱法鉴别不同产地独活,发现同一地区独活样品的共有峰率均在73%以上,不同地区独活样品的变异峰率较大,说明资源和生态环境的变化,独活的遗传特性及其品质会产生变化,因此,湖北独活的道地性是湖北适宜的生长环境与优质的独活种质资源之间相互作用的产物;还等发现湖北与甘肃、四川等其他道地产区独活的共有峰率在65%以上,说明道地产区之间独活样品主要成分一致,种质资源相似。王巍等^[32]运用RAPD技术对来自不同

产地的独活进行鉴别,发现同一引物扩增湖北与其他道地产区的独活基因组 DNA,产生相同的扩增条带,说明湖北独活与其他道地产区独活之间种质资源相似。

1.5 湖北独活的产地加工与道地性

孟祥才等^[33]认为技术主导型是道地中药材形成的模式之一,技术主导促进道地药材产区的形成主要是通过采收加工等生产技术提高药材质量。甘肃、四川等产地独活的常见加工方法为置太阳光下晒干,但是晒干的容易变硬,影响质量^[9,22]。湖北独活的产地加工则运用了独特的发汗、烟熏等工艺^[9,22,34]。经发汗加工的独活指标性成分更高,药材质量更好。孙圆圆等^[34]考察了独活不同产地加工方法对药材质量的影响,独活经不同产地加工方法处理后4个成分的含量测定结果表明,综合评分值较高的加工方法之一为发汗。目前尚无独活烟熏工艺的研究,但已有对大黄^[35]、当归^[36]、乌梅^[37]烟熏加工工艺研究,表明烟熏加工通过促进药材有效成分积累从而提高药材品质。独活与当归同属伞形科植物,化学成分具有相似性,若当归通过烟熏加工工艺可以增加有效成分积累,可推测独活亦然,此推测有待后续研究验证。

1.6 湖北独活的化学成分与道地性

独活的主要成分为香豆素类、挥发油类,还含有三萜类、植物甾醇、有机酸、糖类等。香豆素是独活中备受关注的成分,目前独活中已报道的香豆素类化合物有69个,其中包括蛇床子素、二氢欧山芹素、二氢欧山芹醇等成分。挥发油是独活中的另一类活性成分,独活挥发油类成分主要含有萜品油烯、石竹烯等物质。已有众多研究^[38-41]从香豆素、挥发油等成分入手,研究不同产区独活样本化学成分的异同。结果表明湖北独活的指标性成分远高于非道地产区。究其原因,可能与药材产地的温度、湿度、光照、土壤等气候和环境因素有关。

1.6.1 独活香豆素类化合物与道地性

《中国药典》2020年版以蛇床子素(Osthol)、二氢欧山芹醇当归酸酯(Columbianadin)作为评价独活质量的指标成分,且要求含蛇床子素($C_{15}H_{16}O_3$)不得少于0.50%,含二氢欧山芹醇当归酸酯($C_{19}H_{20}O_5$)不得少于0.080%。韩凤等^[38]采用HPLC方法测定不同产地独活蛇床子素和二氢欧山芹醇当归酸酯质量分数,结果表明来自湖北、四

川、重庆、甘肃四个道地产区的质量分数均符合《药典》要求,且湖北独活指标性成分含量处于较高水平,而非道地产区甘肃的蛇床子素略低于《药典》标准。冯彦梅^[39]用¹H-NMR法测定云南、四川、湖北、甘肃四个产区的独活中香豆素类成分含量,结果表明湖北独活蛇床子素远高于《药典》标准与其他三个产区的含量,且二氢欧山芹醇当归酸酯含量也较高。石燕红等^[40]建立RP-HPLC法同时测定湖北、四川、甘肃、安徽独活中蛇床子素和二氢欧山芹醇当归酸酯的含量,结果表明湖北独活与其他道地产区独活香豆素含量均处于较高水平。综上,对药典指标性成分香豆素含量测定,湖北独活均达到《药典》要求且处于较高含量水平,湖北独活与其他道地产区如重庆等地独活质量无显著差异,而非道地产区如云南、甘肃等地相比,湖北独活香豆素含量则有显著差异,且湖北独活质量更好。文献中含量测定结果见表5。

表5 独活香豆素含量测定结果

项目	Osthol	与《药典》差值	Columbianadin	与《药典》差值	文献
《中国药典》	0.50	\	0.080	\	[3]
湖北巴东	0.7846±0.006	0.2846	0.1306±0.004	0.0506	[38]
四川彭山	0.6246±0.005	0.1246	0.1344±0.001	0.0544	
重庆巫溪	0.7164±0.004	0.2164	0.1187±0.002	0.0387	
甘肃华亭	0.4682±0.007	-0.0318	0.3381±0.001	0.2581	
陕西陇县	0.6160±0.003	0.116	0.1308±0.002	0.0508	
湖北	1.89	1.39	1.14	1.06	[39]
四川	0.85	0.35	0.64	0.56	
甘肃	0.97	0.47	1.60	1.52	
云南	0.93	0.43	0.61	0.53	
湖北巴东	0.706	0.206	0.292	0.212	[40]
四川成都	0.639	0.139	0.177	0.097	
甘肃兰州	1.275	0.775	0.094	0.014	
安徽亳州	0.682	0.182	0.118	0.038	

1.6.2 独活挥发油类化合物与道地性

黄蕾蕾等^[41]研究分析浙独活、资丘独活、川独活的挥发油成分差异,结果表明,浙独活、资丘独活、川独活挥发油中分离鉴定的化学成分数相对百分含量分别为29.82%、44.95%、25.55%,可见资丘独活挥发油化学成分数相对百分含量远高于其他两地。王晓彤等^[42]研究发现湖北宜昌独活和东北独活在挥发油的组成上存在明显差异,除 α -pinene、 α -phellandrene、1-methyl-4-isopropylbenzene和methyl hexadecate 4个为二者共有成分外,其他均不相同,尤其是主要成分差异很大。

1.7 湖北独活的药理作用与道地性

不同产地独活受品种、气候环境、加工方法等因素影响,其药理活性存在一定差异。近年来在独活的抗炎、镇痛、抗血栓等药效研究表明,湖北独活基本优于其他产区独活。吴海顺等^[43]通过牛津杯抑菌圈法对湖北独活及其他多品种独活抑菌活性进行测定评价,其中湖北独活抗红色毛癣菌活性最强,原因可能与其较高的香豆素类成分或者某些未知的活性成分有关。Hou等^[44]基于谱效关系研究独活中四种化学成分与镇痛的关系,结果表明湖北独活的四个有效成分在所有产区独活中最高,对应的镇痛活性最好,并推测这与湖北适宜的栽培条件有关,同时建议将湖北省作为独活的主要栽培区域以保障药材质量。黄蕾蕾等^[29]研究独活提取物和挥发油的药理作用,表明不同产地独活醇提物均能抑制实验性血栓形成,其抑制顺序为资丘独活>浙独活>川独活;不同产地独活挥发油均能抑制乙酰胆碱和组胺所致肠肌痉挛性收缩,其作用强度的顺序为浙独活>资丘独活>川独活。

2 小结

本文从湖北独活的品种、产地、性状、种质资源、产地加工、化学成分、药理作用七个角度分析了其道地性成因。其一,从品种角度,经考证,湖北独活与《本草图经》记载的“文州独活”植物外观形态一致。其二,从产地角度,《药物出产辨》明确湖北三地的独活为最佳,现代本草记载几乎整个鄂西地区都是独活的道地产区。其三,从性状角度,湖北独活与其他产区独活性状差异显著,湖北独活性状更符合优质独活“以身干、根条粗肥、质坚实、油润、支根少、香气味浓者为佳”的描述。其四,从种质资源角度,湖北独活与其他道地产区独活之间种质资源相似。其五,从产地加工角度,湖北烟熏发汗的加工方式能增加独活有效成分的含量。其六,从化学成分角度,湖北等道地产区独活的指标性成分含量远高于非道地产区的指标性成分含量。其七,从药理作用角度,现代药理学实验证明湖北独活在抑菌等方面的药理活性强于其他产区独活。本文通过对湖北独活的道地性进行发掘和整理,为湖北发展独活道地药材产业提供参考。

通过考证,目前湖北独活产业还存在如下问题:其一,独活的多品种混合使用现象严重;不同

品种独活的混合使用会影响到湖北作为道地产区的药材质量。其二,产地加工方法研究较少。其三,湖北独活质量标准研究不完善:《中国药典》中指标性成分蛇床子素并非独活的独有成分,测定其含量缺乏专属性。针对以上问题,建议:第一,应建立独活的种植标准,明确种植和栽培的各项具体技术参数。第二,应开展湖北独活独特加工方式发汗、烟熏方式对独活化学成分及药效的影响研究,建立起科学完善的产地加工标准体系。第三,由于文献中性状评价中以“油润为佳”,并且湖北独活挥发油化学成分数和相对百分含量较高,挥发油在药效上具有明显的“祛风除湿、抗血栓”作用^[41],应考虑将挥发油含量纳入独活的含量测定标准体系。

参考文献:

- [1]全国人大常委会办公厅. 中华人民共和国中医药法[M]. 北京:中国民主法制出版社,2016
- [2]张伟,丁杨飞,陈慧芳,等. 菊花道地性成因及研究进展[J]. 安徽中医药大学学报,2023,42(1):98
- [3]国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部2020年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020
- [4]ZHANG J H, WANG R, LIANG X, et al. Computation and molecular pharmacology to trace the anti-rheumatoid activity of angelicae pubescentis radix[J]. BMC Complement Med Ther,2022,22(1):312
- [5]ZHOU Z F, WANG Y X, WANG Y Z, et al. Predicting the potential mechanism of antibacterial and anti-cancer activity of angelicae pubescentis radix based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Panminerva Medica,2023,21(1):335
- [6]LIU Y T, WANG F, WANG G X, et al. In vivo anthelmintic activity of crude extracts of radix angelicae pubescentis, fructus bruceae, caulis spatholobi, semen aesculi, and semen pharbitidis against dactylogyrus intermedius(monogenea) in goldfish(carassius auratus)[J]. Parasitol Res, 2010,106(5):1233
- [7]陈俊. 巴东独活:大山里摇曳的独摇草[N/OL]. 武汉:楚天都市报. 2020[2025-03-05]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1655940494118466748>.
- [8]黄璐琦. 中国中药资源发展报告2020[M]. 上海:上海科学技术出版社,2020
- [9]杜肖,王亚鹏,钱锦秀,等. 经典名方中独活与羌活的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):68
- [10](宋)苏颂,尚志钧. 本草图经[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,1994
- [11]余孟兰,袁昌齐,王铁僧,等. 繸形科药材的研究 I. 独活的药材鉴定[J]. 药学学报,1966,(5):317

- [12] (明)许希周. 药性粗评[M]. 北京:人民卫生出版社,1983
- [13] 史密斯. F. 波特. 中国本草的贡献[M]. 上海: 美华书馆,1871
- [14] 陈仁山. 药物出产辨[M]. 朗明印刷社,1930
- [15] T/CACM 1020. 34-2019. 道地药材 第34部分: 川独活[S]. 北京: 中华中医药学会,2019
- [16] 佚名. 神农本草经[M]. 广州: 广东科学技术出版社,2022
- [17] (梁)陶弘景,尚志钧. 名医别录[M]. 北京: 人民卫生出版社,1986
- [18] (南朝·梁)陶弘景. 本草经集注 叙录一卷[M]. 群联出版社,1955
- [19] (明)李中立. 杏雨轩医学选刊 本草原始[M]. 北京: 学苑出版社,2011
- [20] (明)刘文泰等. 本草品汇精要[M]. 北京: 人民卫生出版社,1982
- [21] 中国医学院科学院药物研究所. 中药志 第1册[M]. 北京: 人民卫生出版社,1959
- [22] 张家口专员公署商业局药材经理部. 中药材手册[M]. 石家庄: 河北人民出版社,1959
- [23] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 第1部 1963年版[M]. 北京: 人民卫生出版社,1964
- [24] 徐国钧等. 中国药材学 上[M]. 北京: 中国医药科技出版社,1996
- [25] 沈丕安. 中华本草[M]. 上海: 上海科学普及出版社,2017
- [26] 张贵君. 现代中药材商品通鉴[M]. 北京: 中国中医药出版社,2001
- [27] 王强,徐国钧. 道地药材图典 中南卷[M]. 福州: 福建科学技术出版社,2003
- [28] 梁胜婷,耿昭,苟琰,等. 基于气相色谱-质谱联用技术分析测定川麦冬块根及须根中可溶性糖组分[J]. 中国药学杂志,2024,59(13):1
- [29] 朱雪梅,周亚东. “十大皖药”品牌建设问题分析与路径探究[J]. 黄山学院学报,2024,26(1):68
- [30] 袁媛,郑汉,黄璐琦. 再论道地药材“优形、优质、优效”特征成因及研究模式[J]. 中国中药杂志,2024,49(15):1
- [31] 周晔,张庆伟,李佩孚,等. 傅里叶红外光谱法鉴别不同产地中药独活的研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(19):3309
- [32] 王巍,孟宪生,鞠成国,等. 中药独活 RAPD 鉴别研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2007(3):199
- [33] 孟祥才,陈士林,王喜军. 论道地药材及栽培产地变迁[J]. 中国中药杂志,2011,36(13):1687
- [34] 孙圆圆,汪鋆植,邓改改,等. 基于 Box - Behnken 响应面法优化独活发汗工艺研究[J]. 中药材,2024,(8):1
- [35] 梁伟. 烟熏干燥对掌叶大黄有效成分积累的影响机制研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学,2021
- [36] 王耀鹏. 不同初加工和贮藏方法对当归质量的影响研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学,2018
- [37] 李昕,王瑞,李肖莉,等. 不同加工方法乌梅 UPLC 特征图谱及模式识别研究[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(11):76
- [38] 韩凤,林茂祥,罗川,等. 不同产地独活及其混伪品的质量差异性分析[J]. 西南师范大学学报(自然科学版),2019,44(10):34
- [39] 冯彦梅. 独活多指标质量分析方法研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学,2021
- [40] 石燕红,赵森森,王瑞,等. RP - HPLC 同时测定独活中蛇床子素和二氢欧山芹醇当归酸酯的含量[J]. 中国药学杂志,2010,45(16):1270
- [41] 黄蕾蕾,熊世平,周治,等. 不同产地独活挥发油化学成分的比较研究[J]. 武汉植物学研究,2002(1):78
- [42] 王晓彤,王绪,才谦,等. 川独活与东北独活的挥发油和薄层扫描比较[J]. 辽宁中医杂志,2007(5):638
- [43] 吴海顺,刘谋焱,于华忠,等. 牛尾独活叶抗红色毛癣菌活性成分研究[J]. 林产化学与工业,2023,43(3):130
- [44] HOU A, YANG L, ZHANG J, et al. A strategy for qualitative and quantitative profiling of angelicae pubescentis radix and detection of its analgesic and anti-inflammatory components by spectrum-effect relationship and multivariate statistical analysis[J]. Biomed Chromatogr, 2020, 34(10):e4910

(收稿日期:2024-10-12)

引文格式:肖钰杰,梁嘉伟,李彦,等.山姜素药理作用机制及其临床应用的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):166-171.

山姜素药理作用机制及其临床应用的研究进展*

肖钰杰¹,梁嘉伟¹,李彦¹,阮英^{2**}

(1.湖北科技学院医学部基础医学院,湖北咸宁437100;2.湖北科技学院医学部全科医学国家级实验示范中心)

摘要:山姜素是一种天然化合物,主要存在于姜科植物中,近年来因其多种药理作用而受到关注。本文综述了山姜素的药理特性及其在不同疾病治疗中的作用。认为未来的研究应当立足于开展严谨的临床试验和大规模的流行病学调查,以全面评估山姜素的安全性和疗效。

关键词:山姜素;药理作用;抗炎;抗氧化;抗肿瘤

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0166-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024090901



Pharmacological Effects and Clinical Application of Alpinetin

XIAO Yu-jie, LIANG Jia-wei, RUAN Ying, et al

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

ABSTRACT: Alpinetin, a natural compound primarily found in Zingiberaceae plants, has gained attention in recent years due to its diverse pharmacological effects. This review summarizes the pharmacological properties of alpinetin and its potential in the treatment of various diseases. Current evidence suggests that future research should prioritize conducting rigorous clinical trials and large-scale epidemiological investigations to ensure a thorough assessment of alpinetin's safety profile and therapeutic efficacy.

KEY WORDS: Alpinetin; Pharmacological effects; Anti-inflammatory effects; Antioxidant effects; Antitumor effects

山姜素(Alpinetin)是一种天然存在的二氢黄酮类化合物,广泛存在于药用植物中。其化学结构赋予了山姜素多种生物活性,包括抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用,在药物开发和临床应用中显示出巨大潜力。随着现代分离技术和检测方法的进步,山姜素的提取、鉴定和活性研究逐渐深入,其在传统医学中的应用也得到了科学的验证与扩展。作为草豆蔻(*Alpinia katsumadai* Hayata)的主要成分,山姜素可从姜科(zingiberaceae)植物草豆蔻中提取得到。草豆蔻是健胃止痛片、复方草豆蔻酊、白蔻调中丸等多种中成药的关键组成^[1],这些中成药在临床上被广泛用于治疗消化系统疾

病,如胃痛、嗝气、恶心、呕吐及厌食等^[1-2]。本文将对山姜素的来源、药理作用及其在不同疾病治疗中的作用进行综述。

1 山姜素的提取

山姜素,化学名:7-羟基-5-甲氧二氢黄酮(7-hydroxy-5-methoxyflavanone, C₁₆H₁₄O₄),分子量:270.28,易溶于乙醇、甲醇和二甲基亚砜。山姜素自然来源多样,主要从姜科植物中分离得到如姜科植物草豆蔻、南山姜(*Alpinia mutica* Roxb.)、柱穗山姜(*Alpinia pinnanensis* T. L. Wu & S. J. Chen)、香豆蔻(*Amomum subulatum* Roxb.)、凹唇

* 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划项目(B2023165);湖北省大学生创新创业项目(S202310927015, S202310927034, S202110927030)。

** 通信作者, E-mail:43705870@qq.com

姜(*Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf.)等^[1-3]。在分离提取山姜素的方法上,研究人员采取了多种策略以提高效率和纯度。其中,高效液相色谱技术因其高分辨率和高灵敏度的特点,被广泛应用于山姜素的分离和纯化。除液相色谱技术外,流动注射-胶束电动色谱、反胶束电动毛细管色谱、灵敏共振瑞利散射和液相色谱-串联质谱也被用于分离检测山姜素。近年高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法技术也展现出了在复杂样品中快速、灵敏检测山姜素的能力,为山姜素的定量分析提供新的方法^[4]。在传统的提取方法中,溶剂提取法因其操作简单、成本低廉而被广泛采用。为了进一步提高提取效率,研究人员探索了超声辅助提取法和微波辅助提取法,这些方法通过物理手段加速溶剂与样品的接触,有效提高了提取效率。

2 山姜素的药理作用及机制

2.1 山姜素抗肿瘤作用及机制

山姜素具有较好的抗肿瘤作用,其抗肿瘤作用主要通过信号通路来实现,这些通路涉及细胞凋亡、细胞周期调控、侵袭和转移等多个方面。

2.1.1 山姜素诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一个高度受控和调节的细胞死亡过程,主要通过线粒体(内源性)和死亡受体介导的(外源性)途径进行^[5]。研究已证实山姜素通过激活内源性凋亡途径抑制多种肿瘤增殖,涉及到的肿瘤包括:肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌和卵巢癌等^[6-13]。在内源性凋亡途径中,山姜素可上调促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白相关蛋白(Bax)蛋白的表达,导致 Bax 蛋白易位到线粒体膜;下调凋亡抑制蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)和 B 细胞超大淋巴瘤蛋白(Bcl-xL)的表达,降低线粒体膜的稳定性,导致线粒体膜电位发生改变,从而触发线粒体释放细胞色素 C 等促凋亡因子。细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中激活半胱氨酸蛋白酶 9 (Caspase-9),激活的 Caspase 9 可激活 Caspase-3、Caspase-7,这些半胱氨酸蛋白酶可切割多种底物,最终导致细胞凋亡。

外源性细胞凋亡途径是由促凋亡配体和死亡受体结合触发的。当这些配体与死亡受体结合时,死亡受体与 Fas 相关死亡结构域(FADD)和天冬氨酸蛋白酶原-8 (procaspase-8)相互作用,形成死亡诱导信号复合物。该复合物导致 Caspase-8

活化,随后活化 Caspase-3(细胞凋亡的执行者),导致细胞凋亡。肺癌的体外研究^[6]显示,山姜素通过增强 Caspase-8 和 Caspase-3 的活化诱导人非小细胞肺癌细胞 A549 的外源性凋亡。在人胰腺癌 BxPC-3 细胞中也发现了山姜素的类似作用^[7]。

2.1.2 山姜素诱导肿瘤细胞周期阻滞

山姜素能够通过多种机制诱导肿瘤细胞周期阻滞,从而抑制肿瘤细胞增殖。细胞周期蛋白 Cyclins 及其依赖性激酶(CDK)复合物在细胞周期进程中发挥着关键作用。研究^[8]发现,在结直肠癌 HT-29 细胞中,山姜素通过激活肿瘤抑制蛋白 p53,将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 和 G₂/M 期,而这种细胞周期阻滞作用可能是通过调控尿苷-胞苷激酶 2(UCK2)的活性来完成的。在胃癌细胞中,山姜素通过显著降低 CDK1/2 和 Cyclin B1 的表达,阻断 G₂/M 期的细胞周期进展^[9]。在肝癌细胞中,山姜素将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,并显著抑制肝癌细胞增殖^[10]。在卵巢癌 SKOV3 细胞中,山姜素显著下调细胞周期蛋白 Cyclin D1、细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4 和 CDK6 的表达,并将细胞阻滞在 G₁ 期^[11]。在透明肾细胞癌中也发现山姜素通过抑制 PI3K/Akt 通路使得肿瘤细胞周阻滞在 G₁ 期^[12]。

2.1.3 山姜素抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤最重要的标志是肿瘤细胞的侵袭和转移。肿瘤细胞迁移并穿透邻近组织、淋巴结和淋巴管,最终转移至远处器官。多种基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)在调节细胞侵袭中发挥重要作用,其中 MMPs 促进肿瘤侵袭,而 TIMPs 作为 MMPs 的抑制剂,则抑制肿瘤侵袭。研究^[11]发现,山姜素通过降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达,以及增加 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达,有效抑制卵巢癌细胞的侵袭和迁移。HIF-1 α 是细胞适应缺氧环境的关键调控分子,它能够驱动癌症进展,并参与代谢失调、血管生成、侵袭和转移。在乳腺癌细胞的研究^[13]中发现,山姜素显著降低了 HIF-1 α 及其调控的靶向基因的表达水平,有效抑制了乳腺癌细胞的迁移和侵袭。

2.2 山姜素抗炎作用及机制

黄酮类物质普遍具有抑制炎症介质合成的能力,而山姜素作为其中的佼佼者,展现出广泛的生物学功能,其中抗炎作用尤为突出。山姜素能够抑制炎症因子,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等的表

达。另外,山姜素可以抑制中性粒细胞在炎症部位的聚集和浸润,降低炎症细胞如支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞数量^[14]。

山姜素作为过氧化物酶体增植物激活受体- γ (PPAR- γ)的激动剂,能够以剂量依赖性方式增加 PPAR- γ 的表达水平,并通过 PPAR- γ 抑制炎症因子转录,减少 IL-6、TNF- α 等关键炎症因子的产生。研究^[15]表明,使用 PPAR- γ 的特异性拮抗剂 GW9662 能够阻断山姜素对 PPAR- γ 的激活效果。这表明 PPAR- γ 在山姜素抗炎过程中起到了核心调控作用。此外,有研究^[16]发现山姜素通过激活过氧化物酶体 PPAR- γ 和 DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A),增加 IL-6 启动子区域 CpG 岛上的胞嘧啶甲基化水平,抑制转录因子结合 IL-6 启动子,从而抑制 IL-6 表达。有意思的是,在表观遗传调控水平上,研究^[17]发现甲基-CpG 结合蛋白 2 (MeCP2)可能通过调节表观遗传修饰影响山姜素的抗炎特性。MeCP2 是一种关键的表观遗传调控因子,能够结合到甲基化的 DNA 上。MeCP2 通过结合甲基化的炎症基因启动子,抑制 p300 (一种组蛋白乙酰转移酶)与甲基化后的炎症基因启动子的结合,阻止 p300 介导的组蛋白 H3K27 位点的乙酰化,这有助于减少 NF- κ B p65 的结合,进一步抑制炎症介质的产生^[17]。

山姜素还可通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路发挥其抗炎作用。TLR4 是识别 LPS 的关键受体,TLR4 激活会引发炎症反应。山姜素显著抑制了 LPS 诱导的 TLR4 表达,进一步抑制下游 NF- κ B 和 MAPKs 的激活,减少促炎细胞因子的释放。此外,研究^[18]发现山姜素通过抑制 Drip1/HK1/NLRP3 信号通路减少线粒体的分裂和炎症反应。山姜素还通过下调 IL-6 和磷酸化 STAT3 (pSTAT3)的表达,调控 IL-6/STAT3 通路,这有助于减轻肠道炎症^[19]。

2.3 山姜素抗氧化作用及机制

山姜素的抗氧化作用主要体现在其能够提高细胞内抗氧化酶的活性,清除自由基,减轻氧化损伤。具体来说,山姜素通过以下机制发挥其抗氧化作用:①激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和血红素氧合酶-1 (HO-1) 信号通路。山姜素能够激活 Nrf2/HO-1 通路,Nrf2/HO-1 通路是细胞内重要的抗氧化应激通路。活化的 Nrf2 进入细胞核,促进抗氧化因子如 HO-1、NAD(P)H:醌氧化还原酶

(NQO1)的表达,从而增强细胞对抗氧化应激的能力^[20],另外,山姜素能够上调 HO-1 的表达,HO-1 能够催化血红素降解,产生胆绿素和一氧化碳,这些物质具有抗氧化和抗炎作用,进一步减轻氧化应激反应^[21]。②增加超氧化物歧化酶(SOD)的表达。山姜素能够提高细胞内 SOD 的水平,SOD 是一种关键的抗氧化酶,能够将超氧阴离子转化为氧气和过氧化氢,从而减少氧化应激^[20-21]。③降低细胞丙二醛(MDA)的水平。山姜素能够降低 MDA 的水平,MDA 是脂质过氧化的终产物,其水平的降低表明山姜素能够减轻细胞膜的氧化损伤^[16]。④抑制髓过氧化物酶(MPO)的活性。山姜素还能抑制 MPO 的活性,从而减轻氧化应激对肠道黏膜的损伤^[21]。⑤降低 NO 的水平。山姜素还能降低一氧化氮(NO)的水平,过量的 NO 可以与超氧阴离子反应生成具有细胞毒性的过氧亚硝酸盐,因此,降低 NO 水平有助于减少氧化损伤^[21]。

2.4 山姜素的免疫调节作用及机制

山姜素的免疫调节作用主要体现在其能够通过激活芳香烃受体(AhR)信号通路,促进调节性 T 细胞(Treg)的分化,并调节 Th17/Treg 平衡,从而减轻肠道炎症。山姜素通过提高 AhR 表达,并协调 miR-302/DNMT-1/CREB 信号通路,来抑制体内结肠炎症症状。这一机制有助于减轻肠道炎症,维持肠道健康^[22]。山姜素能够抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的凋亡,保护免疫细胞,避免免疫抑制的发生,这有助于维持免疫细胞的稳定性和功能,从而有效应对炎症和感染。山姜素能够提高脾脏和血液中 T 淋巴细胞的数量,缓解淋巴细胞减少症,从而增强机体的免疫功能,这对于抵抗感染和维持免疫监视至关重要。

3 山姜素在临床治疗中的应用

3.1 在心血管系统疾病治疗中的应用

心血管疾病已成为全球范围内过早死亡的最大原因。心血管疾病的发展与慢性炎症密切相关。山姜素能够抑制炎症因子的表达,减少炎症反应对心血管系统的损害。山姜素能够增强细胞的抗氧化能力,减少氧化应激对心肌细胞的损伤,而心肌细胞凋亡是心脏功能下降的重要原因。山姜素能够通过调节凋亡相关蛋白,如 Bcl-2 家族蛋白和 Caspase 家族蛋白,抑制心肌细胞凋亡,保护心脏结构和功能^[23]。研究^[24]显示山姜素通过激

活 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1/ABCG1 信号通路,促进胆固醇外排,抑制脂质积累,从而发挥抗动脉粥样硬化作用。内皮功能障碍是心血管疾病的早期标志,山姜素能够通过增加内皮细胞产生 NO 来改善内皮依赖性血管舒张功能,从而有助于维持血管的稳态^[25]。山姜素能够抑制血小板聚集,减少血栓形成,从而降低心肌梗死等心血管事件的风险。

3.2 在呼吸系统疾病中的应用

山姜素在慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠模型中显示出显著的保护效果。研究^[26]显示山姜素能够有效改善 COPD 大鼠的肺功能,减轻肺组织损伤,抑制炎症和纤维化,在哮喘动物模型中,山姜素通过调节 PI3K/AKT/NF- κ B 和 HO-1 信号通路,显著改善卵清蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠模型的病理变化。山姜素减少了炎症细胞的浸润和粘液的过度分泌,降低 BALF 中的炎症细胞数量,并且减少卵清蛋白诱导的 IL-4、IL-5、IL-13 和 IgE 的水平^[17]。在 LPS 诱导的肺损伤模型中,山姜素可能通过 AQP-1 介导的信号传导途径,发挥其在急性肺损伤中的保护作用^[27]。山姜素通过抑制成纤维细胞的分化和增殖,改善博来霉素诱导的肺纤维化。山姜素抑制了 TGF- β /ALK5/Smad 信号通路,减少了肺纤维化标志物的表达,从而对肺纤维化具有潜在的治疗作用^[28]。

3.3 在消化系统疾病治疗中的应用

山姜素在肝脏疾病的治疗中显示出巨大的应用潜力,包括保护肝细胞免受 I/R 损伤、抑制肝纤维化进程以及减轻化学诱导的肝损伤。这些作用可能与其抗炎、抗氧化特性有关。在脂多糖(LPS)/D-半乳糖胺(D-Gal)诱导的肝损伤模型中,山姜素通过改善肝脏组织学特征、抑制 MPO 活性和 MDA 水平、降低血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的产生,显示出对肝损伤的保护作用^[29]。在小鼠肝缺血再灌注(I/R)损伤模型中,研究发现山姜素通过显著减少血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶的水平,减轻了由肝 I/R 引起的肝细胞损伤和凋亡。此外,山姜素还抑制了 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,从而减轻了肝 I/R 引起的炎症反应和细胞凋亡^[30]。在四氯化碳诱导的肝纤维化模型中,山姜素通过激活 Nrf2 介导的抗氧化反应,以及减少肝脏血管生成,对肝纤维化显示出保护作用^[31]。这些发现表明,山姜素可能通过多种

机制对肝脏疾病产生治疗作用,为其作为潜在的治疗药物提供了科学依据。此外,山姜素在肠道疾病中显示出潜在的抗炎和抗氧化应激作用。在 DSS 诱导的结肠炎动物模型中,山姜素改善了结肠炎小鼠疾病活动指数、结肠缩短、组织病理学评分,抑制氧化应激和细胞凋亡,减少炎症反应,改善肠道屏障功能,促进损伤的修复^[22]。

3.4 在代谢性疾病中的应用

在代谢性疾病中,山姜素也同样发挥效应。研究^[32]发现山姜素能够改善由高脂饮食引起的非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其作用机制包括降低肝脏中的脂质积累、减少炎症反应、抑制氧化应激,并通过抑制 TLR4/NF- κ B 途径来减少炎症因子的产生。此外,山姜素通过调节脂质代谢相关基因的表达,如降低 Stearoyl-CoA 去饱和酶 1、脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白 1c 的表达,同时增加 PPAR α 的水平,从而改善由高脂饮食引起的异常脂质代谢^[32]。

3.5 在神经系统疾病中的应用

山姜素在神经系统疾病的研究中也逐渐受到关注,其抗氧化和抗炎作用使其在神经退行性疾病的预防和治疗中展现出潜力。在 D-半乳糖(D-Gal)诱导的衰老小鼠模型中,山姜素能够改善认知功能,减少海马区神经元损伤,这表明山姜素可能对与衰老相关的认知障碍具有改善作用^[18]。在脊髓损伤模型中,山姜素能够促进轴突再生和运动功能恢复,这对于脊髓损伤后的功能恢复至关重要。

3.6 在微生物感染疾病中的应用

山姜素对多种微生物具有抑制作用。研究^[33]表明山姜素具有广谱抗菌活性,包括:幽门螺杆菌、革兰氏阴性菌如大肠杆菌、伤寒沙门氏菌、肺炎克雷伯氏菌、绿脓杆菌、产气肠杆菌、嗜麦芽假单胞菌、变异柠檬酸杆菌和洋葱假单胞菌等。此外,山姜素在体外对耐药嗜水气单胞菌表现出优异的抗菌活性,其抗菌作用主要是通过破坏细菌的细胞壁以及促进细胞膜的穿透性来实现的。山姜素对寨卡病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒均表现出积极的抗病毒活性。研究者应用分子对接和动态模拟的方法发现山姜素可能靶向主要蛋白酶而显著阻断 SARS-CoV-2 的繁殖,因此,山姜素有望作为抗 SARS-CoV-2 的候选药物得到进一步开发^[34]。

3.7 山姜素在肿瘤治疗中的应用

山姜素通过不同的信号转导机制有效调节与控制癌细胞凋亡、侵袭、转移、细胞周期停滞,提示其可能是一种有前景的癌症治疗剂。顺铂是治疗包括肝癌和肺癌在内的多种恶性肿瘤的常用化疗药物,但耐药性严重影响肿瘤患者预后。在肺癌细胞中,山姜素通过增加细胞凋亡率和抑制PI3K/Akt信号传导,显著抑制A549/顺铂(顺铂耐药)细胞的增殖,并通过显著降低耐药蛋白的表达,恢复其对顺铂的敏感性^[6]。

3.8 其他方面应用

山姜素对紫外线辐射具有有效的吸收能力,可以作为一种紫外线过滤剂。山姜素抗氧化活性可以进一步保护皮肤免受自由基的损伤。由此可见,山姜素可以作为防晒产品中有前景的抗氧化紫外线过滤剂候选物质。此外,山姜素还在促进头发再生和抑制皮肤纤维化方面展现出显著的治疗潜力。山姜素可能对缓解骨关节炎和治疗骨质疏松症有积极作用,研究发现山姜素通过调节NF- κ B/ERK信号通路在软骨细胞中表现出抗炎效果,是治疗骨关节炎的有前景的化合物^[35]。另外,山姜素能够促进骨髓间充质干细胞的成骨分化,并通过激活PKA/mTOR/ULK1信号通路触发自噬,从而增强骨形成,通过促进骨密度增加和改善骨微结构而治疗骨质疏松症^[36]。

4 总结

山姜素作为一种源自植物的化合物,近年来在医学领域引起了广泛关注。其多样的药理作用,包括抗炎、抗氧化和抗肿瘤等生物活性,为在治疗多种疾病方面提供了坚实的理论基础。鉴于其复杂的化学结构和广泛的药理作用,未来的研究应当着重于开展严谨的临床试验和大规模的流行病学调查,以全面评估山姜素的安全性和疗效。综上所述,山姜素作为一种具有多种药理作用的天然产物,在医学应用上展现出巨大的潜力。虽然在研究过程中存在一些挑战,但通过系统的科学研究和临床试验,山姜素有望在现代医学领域发挥重要作用,开辟新的治疗途径。

参考文献:

[1] ZHAO G, TONG Y, LUAN F, et al. Alpinetin: a review of its pharmacology and pharmacokinetics[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 814370

[2] GUL S, MAQBOOL M F, ZHENG D, et al. Alpinetin: a dietary flavonoid with diverse anticancer effects[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022, 194(9): 4220

[3] MINH T N, VAN T M, KHANH T D, et al. Isolation and identification of constituents exhibiting antioxidant, antibacterial, and antihyperuricemia activities in piper methysticum root[J]. Foods, 2022, 11(23): 3889

[4] YANG W, HE S, XIAO N, et al. Simultaneous determination of 15 flavonoids in scutellaria barbata-hedyotis diffusa herb pair by HPLC Q-TOF MS[J]. J AOAC Int, 2018

[5] 葛娟娟, 周权, 王浩, 等. 基于网络药理学和体外实验验证白及对头颈鳞状细胞癌的抑制作用及机制[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(1): 39

[6] WU L, YANG W, ZHANG S N, et al. Alpinetin inhibits lung cancer progression and elevates sensitization drug-resistant lung cancer cells to cis-diammined dichloridoplatinum[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6119

[7] DU J, TANG B, WANG J, et al. Antiproliferative effect of alpinetin in BxPC-3 pancreatic cancer cells[J]. Int J Mol Med, 2012, 29(4): 607

[8] MALAMI I, ABDUL A B, ABDULLAH R, et al. Crude extracts, flavokawain b and alpinetin compounds from the rhizome of alpinia mutica induce cell death via UCK2 enzyme inhibition and in turn reduce 18S rRNA biosynthesis in HT-29 Cells[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0173651

[9] WANG Z, LU W, LI Y, et al. Alpinetin promotes bax translocation, induces apoptosis through the mitochondrial pathway and arrests human gastric cancer cells at the G2/M phase[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(3): 915

[10] TANG B, YANG LI, TANG F, et al. Alpinetin down-regulating Bcl-2 promotes apoptosis of human hepatic cancer Hep3B cells[J]. Chin J Gen Surg, 2013, 28(7): 542

[11] ZHAO X, GUO X, SHEN J, et al. Alpinetin inhibits proliferation and migration of ovarian cancer cells via suppression of STAT3 signaling[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 4030

[12] GUO Y, JIANG L, LUO S, et al. Network analysis and basic experiments on the inhibition of renal cancer proliferation and migration by alpinetin through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Curr Mol Med, 2024, 24(1): 134

[13] ZHANG T, GUO S, ZHU X, et al. Alpinetin inhibits breast cancer growth by ROS/NF- κ B/HIF-1 α axis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15): 8430

[14] WU D, LI S, LIU X, et al. Alpinetin prevents inflammatory responses in OVA-induced allergic asthma through modulating PI3K/AKT/NF- κ B and HO-1 signaling pathways in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89: 107073

[15] HU K, YANG Y, TU Q Y, et al. Alpinetin inhibits LPS-induced inflammatory mediator response by activating

- PPAR- γ in THP-1-derived macrophages[J]. *Eur J Pharmacol*,2013,721(1-3):96
- [16] HU K, LI Y, LIANG M, et al. Inhibitory effect of alpinetin on IL-6 expression by promoting cytosine methylation in CpG islands in the IL-6 promoter region[J]. *Mol Genet Genomic Med*,2020,8(1):e993
- [17] HU K, MA R, HUANG M, et al. Mecp2 promotes the anti-inflammatory effect of alpinetin via epigenetic modification crosstalk[J]. *J Cell Mol Med*,2024,28(13):e18510
- [18] CHEN Y, YANG C, ZOU M, et al. Inhibiting mitochondrial inflammation through Drp1/HK1/NLRP3 pathway: A mechanism of alpinetin attenuated aging-associated cognitive impairment[J]. *Phytother Res*,2023,37(6):2454
- [19] TAN Y, ZHENG C. Effects of alpinetin on intestinal barrier function, inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis mice[J]. *Am J Med Sci*,2018,355(4):377
- [20] 陈璐, 刘源. 山姜素靶向调控 Nrf2 抑制 H9C2 细胞氧化应激反应[J]. *实用医学杂志*,2023,39(7):813
- [21] HE X, WEI Z, WANG J, et al. Alpinetin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4 and NLRP3 signaling pathways in DSS-induced acute colitis[J]. *Sci Rep*,2016,6:28370
- [22] LV Q, SHI C, QIAO S, et al. Alpinetin exerts anti-colitis efficacy by activating AhR, regulating miR-302/DNMT-1/CREB signals, and therefore promoting Treg differentiation[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(9):890
- [23] SUO C, SUN L, YANG S. Alpinetin activates the δ receptor instead of the κ and μ receptor pathways to protect against rat myocardial cell apoptosis[J]. *Exp Ther Med*,2014,7(1):109
- [24] JIANG Z, SANG H, FU X, et al. Alpinetin enhances cholesterol efflux and inhibits lipid accumulation in oxidized low-density lipoprotein-loaded human macrophages[J]. *Biotechnol Appl Biochem*,2015,62(6):840
- [25] WANG Z T, LAU C W, CHAN F L, et al. Vasorelaxant effects of cardamonin and alpinetin from *Alpinia henryi* K[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2001,37(5):596
- [26] SU Y, TAO X, XU J. Protective effect of alpinetin on rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Food Sci Nutr*,2020,8(12):6603
- [27] ZHANG J, MA B. Alpinetin alleviates LPS-induced lung epithelial cell injury by inhibiting p38 and ERK1/2 signaling via aquaporin-1[J]. *Tissue Cell*,2024,87:102305
- [28] CHEN H, LIU C, ZHAN Y, et al. Alpinetin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing fibroblast differentiation and proliferation[J]. *Biomed Pharmacother*,2024,171:116101
- [29] LIU T G, SHA K H, ZHANG L G, et al. Protective effects of alpinetin on lipopolysaccharide/d-Galactosamine-induced liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative responses[J]. *Microb Pathog*,2019,126:239
- [30] PAN J, CHEN S, GUO W, et al. Alpinetin protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice by inhibiting the NF- κ B/MAPK signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,95:107527
- [31] ZHU Z, HU R, LI J, et al. Alpinetin exerts anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-angiogenic effects through activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,96:107660
- [32] ZHOU Y, DING Y L, ZHANG J L, et al. Alpinetin improved high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through improving oxidative stress, inflammatory response and lipid metabolism[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,97:1397
- [33] CHEN H, MIAO Y J, LIANG C, et al. Study on the antibacterial mechanism of alpinetin against fish-derived drug-resistant *aeromonas hydrophila* in vitro[J]. *Biotechnol Bull*,2021,37:103
- [34] KHANFAR M A, SALAAS N, ABUMOSTAFA R. Discovery of natural-derived Mpro inhibitors as therapeutic candidates for COVID-19: Structure-based pharmacophore screening combined with QSAR analysis[J]. *Mol Inform*,2023,42(4):e2200198
- [35] GAO Y, WANG S, HE L, et al. Alpinetin protects chondrocytes and exhibits anti-inflammatory effects via the NF- κ B/ERK pathway for alleviating osteoarthritis[J]. *Inflammation*,2020,43(5):1742
- [36] ZENG C, WANG S, CHEN F, et al. Alpinetin alleviates osteoporosis by promoting osteogenic differentiation in BMSCs by triggering autophagy via PKA/mTOR/ULK1 signaling[J]. *Phytother Res*,2023,37(1):252

(收稿日期:2024-09-09)

引文格式:涂雅丽,雷谊宁,席玉馨,等.脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):172-178.

脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的研究进展*

涂雅丽^{1,2},雷谊宁^{2,3},席玉馨^{1,2},彭铁^{1,3},苏延停²,朱丹^{1,3**}

(1. 湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室,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药学院)

摘要:脐带间充质干细胞是存在于新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞,能分化为许多种组织细胞,因其数量丰富、伦理争议小、感染风险低、增殖分化能力强等优点,已广泛应用于糖尿病及其并发症的基础和临床研究。本文通过查阅近年来相关文献,对脐带间充质干细胞在糖尿病及其并发症的作用机制以及临床应用面临的挑战进行了系统阐述,为脐带间充质干细胞在糖尿病患者中的应用提供更多理论依据,以期脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症等相关疾病指明方向。

关键词:脐带间充质干细胞;1型糖尿病;2型糖尿病;糖尿病并发症;再生医学

中图分类号:R587

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0172-007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024080809



Research Progress of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetes and its Complications

TU Ya-li, LEI Yi-ning, ZHU Dan, et al

(Hubei Key Laboratory of Diabetes and Angiopathy, Hubei University of Science and Technology,
Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Umbilical cord mesenchymal stem cells, a kind of multifunctional stem cells existing in the umbilical cord tissue of newborn babies and capable of differentiating into many kinds of tissue cells, have been widely used in the basic and clinical research of diabetes mellitus and its complications due to their abundant number, low ethical controversy, low risk of infection, and strong proliferative and differentiation ability. In this paper, we reviewed the relevant literature in recent years and systematically elaborated the mechanism of the role of umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus and its complications, as well as the challenges of clinical application, to provide more theoretical basis for the application of umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus patients, with the aim of pointing out the direction of further research on the treatment of diabetes mellitus and its complications by umbilical cord mesenchymal stem cells.

KEY WORDS: Umbilical cord mesenchymal stem cells; Type 1 diabetes; Type 2 diabetes; Diabetic complications; Regenerative medicine

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,国际糖尿病联合会最新数据显示,2045年世界糖尿病人口数将达到7.83亿^[1]。1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,

T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是两种最常见的糖尿病类型。T1DM患者主要接受胰岛素替代治疗以缓解胰岛素缺乏,但可能存在低血糖和肿瘤发生的风险。胰岛移植是

* 基金项目:湖北省自然科学基金(2024AFB1025);湖北科技学院医学科研专项基金(2022YKY18);湖北科技学院博士启动基金(BK202414);湖北科技学院横向合作项目(2023HX121)

** 通信作者, E-mail: zhudan@hbust.edu.cn

T1DM 的有效治疗方法^[2],然而,由于供体胰岛的缺乏和免疫排斥反应,胰岛移植的临床应用受到很大限制。药物治疗是 T2DM 患者的主要治疗方式^[3],但其副作用(如腹泻、恶心、呕吐和贫血)和对个体的作用差异仍有待研究。同时,持续性高血糖还会导致眼睛、肾脏、心脏、血管和神经的慢性损伤或功能障碍,这表明我们对 DM 及其并发症的干预迫在眉睫^[4]。

干细胞由于具有自我更新、多向分化以及组织损伤修复能力等诸多优点,因此,在各种细胞疗法中具有广泛的应用前景。根据发育潜能的不同,干细胞可被分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞 3 种类型。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)是存在于脐带组织中的多功能干细胞,具有取材方便、免疫原性低以及增殖能力强等优点。研究^[5]表明,UC-MSCs 在糖尿病治疗中展现出多方面的潜在作用,包括改善胰岛功能、控制血糖水平以及治疗糖尿病并发症等特点。我们就 UC-MSCs 的生物学特征及其在糖尿病治疗中的作用进行综述,期望能为 DM 及其并发症的治疗提供更多的选择。

1 UC-MSCs 的生物学性质

UC-MSCs 是从脐带周围 Wharton's Jelly(WJ)中分离出来的,主要来源三个不同区域:绕血管区、血管间区以及胎盘下区^[6-7],这些细胞的交互作用在胎儿发育过程中起着重要作用。UC-MSCs 还具有以下优点:①为“围产期废物”,获取过程无伦理和道德约束;②获取成功率高;③细胞工程技术的无创操作使得我们能够充分利用人体“废弃组织”,这些组织来源丰富且具有强大的增殖能力;④进行治疗的风险低,因为细菌和病毒感染的风险极低;⑤细胞工程技术具有多分化潜能,且没有致畸致胎瘤的风险,它可以将 UC-MSCs 分化为脂肪细胞、成骨细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、神经细胞、肝细胞样细胞以及胰岛样细胞等;⑥具有低免疫原性,即具有免疫抑制和免疫豁免特征。免疫调节分子、协同刺激表面抗原以及 HLA-G6 共同决定了人脐带基质细胞的免疫抑制作用,因此,免疫抑制作用表现出一定的特异性。而人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)在经过一些途径的激活后可以表达 MHC I 类和 II 类分子,诱发免疫反应。综上所述,UC-MSCs 是糖尿病细胞治疗的理想细胞来源。

2 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的应用

2.1 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的治疗现状

糖尿病是一种由多种病因引起的以高血糖为特点的代谢性疾病,患者机体内葡萄糖不能被充分利用,产生大量的热量进而引起全身性代谢紊乱综合征^[8]。虽然已经存在多种治疗糖尿病的方法,但医学界仍未能彻底治愈这一疾病,只能在一定程度上调节患者的血糖水平,减缓病情恶化的速度。UC-MSCs 具有出色的分化能力,能够转化为多种组织细胞,与骨髓间充质干细胞相比,UC-MSCs 具有更高的活性和数量,同时,其免疫原性也相对更低^[9]。因此,在体外培养细胞时,研究者更倾向于选择 UC-MSCs。更重要的是,静脉注射 hUC-MSCs 不仅可以改善糖尿病大鼠的血糖,通过自噬介导的抗衰老机制改善糖尿病大鼠的肾病并发症^[10],还可以通过抑制炎症和纤维化来预防早期糖尿病肾病^[11]。因此,UC-MSCs 在治疗糖尿病及其并发症等方面具有潜在重要性。

在特定条件下,UC-MSCs 可以转化为胰岛 β 细胞,进而协助调节血糖处于正常水平。研究^[12]表明,UC-MSCs 具有出色的增殖与分化能力,当在特定的分化条件下培养时,它们可以成功分化成胰岛 β 细胞并治疗糖尿病。

2.2 UC-MSCs 治疗糖尿病的机制

随着研究的深入,发现注射 UC-MSCs 可有效改善糖尿病患者高血糖症状、降低炎症活性、改善胰岛 β 细胞功能、缓解胰岛素抵抗进而延缓糖尿病^[13],其作用机制是多方面的,其中包括但不限于以下几点^[5]:①定位受损的胰腺,利用其局部营养支持作用和分泌性旁分泌因子来发挥治疗效果;②经过适当培养后,分化为胰岛素生成细胞直接参与到血糖调节中;③提高靶组织对胰岛素敏感性,减少其对胰岛素抵抗的影响;④对胰岛 β 细胞的再生具有推动作用;⑤逆转 β 细胞去分化减轻 β 细胞的功能障碍,从而保护胰岛 β 细胞;⑥分泌抗炎细胞因子,调节巨噬细胞表型,减轻胰岛 β 细胞炎症,抑制炎症小体激活。在 1 型糖尿病治疗中,由于 β 细胞功能严重受损,传统的治疗方法往往难以取得良好效果,而 UC-MSCs 由于具有良好的自我更新和分化的能力,有望通过直接替代受损胰腺细胞的方式,改善血糖控制^[14-15]。而在 2 型糖尿病患者中,虽然 β 细胞功能未完全丧失,

但由于胰岛素抵抗导致的胰岛素利用不足,也需要新的治疗策略。UC-MSCs 的加入,不但可以增强胰岛 β 细胞的功能,而且可以通过其独特的旁分泌因素对周围组织产生作用,从而实现整体胰岛素敏感性的改善^[16-17]。

2.2.1 UC-MSCs 治疗 T1DM

T1DM 是一种由 T 细胞介导的自身免疫性疾病,其发病与遗传因素密切相关,并可能受到其他外界因素比如微生物、化学物质、食物成分等的影响,导致胰岛产生炎症反应,损害胰岛 β 细胞,进而引发糖代谢紊乱。患者自身不能产生胰岛素,需外源胰岛素终身治疗。

UC-MSCs 在 T1DM 的治疗中展示了广泛的潜力。首先,采用 3D 培养技术获得的 UC-MSCs 在治疗 T1DM 的小鼠模型中表现出更好的效果,其免疫调节功能更为强大^[18]。其次,UC-MSCs 具有独特的免疫调节特性,还可以引导免疫系统产生耐受性,无需依赖免疫抑制剂。此外,这些细胞还具备出色的自我更新能力、高度的可塑性以及多样性的分化潜能。为了治疗 T1DM,需要诱导 UC-MSCs 定向分化为胰岛素分泌细胞(insulin-producing cells, IPCs),接着把这些细胞移植到患者体内,替代受损的胰岛 β 细胞重建胰岛的内分泌功能以调节血糖水平。研究^[19]表明,将 hUC-MSCs 诱导分化的 IPCs 细胞作为胰岛的可再生来源,是 T1DM 的细胞替代疗法,为增加胰岛细胞量提供了更多可能。El-Badawy 等^[14]从 4122 个临床相关的研究项目中筛选了 22 个项目,对其中含有符合标准 T1DM 病例的 524 个进行 Meta 分析,结果表明,采用 UC-MSCs 比骨髓间充质干细胞对治疗 T1DM 更具有优势。

除了在降低血糖方面的作用,UC-MSCs 还在改善 T1DM 患者的生殖功能方面展现出潜力。研究^[20]发现,通过尾静脉注射 UC-MSCs 可以改善 4-乙烷基-1-环己烯二氧化物造成的卵巢功能损害,减少部分颗粒细胞凋亡,从而挽救卵巢储备。靳红章^[21]发现移植 UC-MSCs 到 T1DM 小鼠体内,可以提高 T1DM 小鼠的生育率、产仔量以及精子活动率,从而改善 T1DM 小鼠的生育能力。除此之外,Wu 等^[22]通过移植 UC-MSCs 到糖尿病大鼠的海绵体,发现大鼠勃起功能明显增强,并且海绵体内多种生长因子表达水平均提高。这一结果直接表明 UC-MSCs 能通过旁分泌生长因子的增加来改善男性因糖尿病导致的勃起功能障碍,从而提高患者的生活质量。

2.2.2 UC-MSCs 治疗 T2DM

T2DM 临床症状不仅有典型的“三多一少”,还有乏力疲劳,没有精神,四肢麻木、针刺感等症状的出现。长期的高血糖甚至会导致急性酮症酸中毒继而引发头疼恶心、食欲不振、皮肤干燥、嗜睡,最后导致昏迷。研究^[23]表明,经腹腔途径注射 hUC-MSCs 可以改善 β 细胞功能,修复胰腺组织,从而有效治疗 T2DM 大鼠。另外,Xue 等^[24]发现 UC-MSCs 通过分泌 IL-10 来促进 M2 巨噬细胞极化,这是 UC-MSCs 减轻胰岛素抵抗的一种机制。

随着 T2DM 患者数量的不断增加,医疗成本不断上升,迫切需要开发新型有效的治疗手段来满足临床治疗的需求,基因治疗为 T2DM 的治疗提供了新的方向。研究^[25]表明,GLP-1 修饰 hUC-MSCs 注射入 T2DM 小鼠,可以降低 T2DM 小鼠的空腹血糖值,提高空腹胰岛素水平,从而说明采用基因工程方法,利用 GLP-1 基因修饰 UC-MSCs 对 T2DM 的治疗作用及机制进行研究也具有科研价值。另外,胰岛素抵抗是 T2DM 的主要病理特征之一,发现胰岛素抵抗同样与全身性慢性炎症的关系非常密切。Sun 等^[26]采用跨孔培养系统,在棕榈酸(palmitic acid, PA)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的体外胰岛素抵抗条件下,对 hUC-MSCs 和人肝癌细胞系 HepG2 细胞的抗炎机制进行了研究。PA-LPS 刺激导致肝脏葡萄糖摄入不足,引发炎症和胰岛素抵抗,而共培养 hUC-MSCs 时,可以减轻炎症和葡萄糖耐受不良等反应,原因之一是 hUC-MSCs 可有效控制 NLRP3 炎性小体激活,从而使炎性细胞因子数量减少,促进胰岛素刺激的 IRS-PI3K-Akt 通路的表达,从而改善胰岛素抵抗。Li 等^[16]将 UC-MSC 注射到 T2DM 小鼠体内,可明显改善 T2DM 小鼠血糖稳态,逆转 β 细胞去分化,从而说明 UC-MSC 治疗是逆转 T2DM β 细胞去分化的一种有前途的策略。此外,临床研究^[27]表明,UC-MSCs 移植可能是治疗中国成人 T2DM 的一种潜在方法。综上,这些研究证实了 UC-MSCs 对 T2DM 及其合并症具有一定的治疗作用。

吉西他滨低甲基化特性已经被 FDA 认可批准,该特性可抑制 DNA 甲基转移酶(DNMT),通常被广泛应用在恶性血液肿瘤的抗肿瘤治疗中^[28]。然而,有研究^[29]指出,低剂量使用吉西他滨可发挥强大的免疫调节作用,从而促进实体肿瘤的免疫检查点治疗。此外,该药物能通过促进巨噬细胞 M2 极化,预防和治疗某些炎症性疾病,

如急性肺损伤和动脉粥样硬化^[30]。Gao等^[31]对T2DM小鼠模型进行了实验,在吉西他滨和hUC-MSC联合治疗下,他们发现MSCs具有明显缓解小鼠胰岛素抵抗和降血糖的作用,并且认为,hUC-MSCs在治疗2型糖尿病中效果显著的原因之一是增加了过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- γ 的表达,继而导致M2巨噬细胞的极化。Xue等^[32]还评估了低剂量吉西他滨联合hUC-MSCs输注对STZ/hfd诱导的T2DM小鼠的影响,结果表明,与单独输注hUC-MSCs相比,hUC-MSCs联合吉西他滨对胰岛内巨噬细胞向M2表型的极化有明显的影响,因此,血糖水平的改善和M2巨噬细胞极化在一定程度上降低了胰岛中IL-1 β 的积累,通过改善抗炎环境使T2DM小鼠的愈后效果良好。

2.3 UC-MSCs治疗糖尿病并发症

2.3.1 糖尿病神经系统并发症

糖尿病是急性卒中的危险因素,由于多种复杂的原因,使缺血性卒中的风险上升,还会导致预后不良。糖尿病小鼠中风后可能出现严重的脑出血、神经功能缺损和白质损伤,UC-MSCs具有多向分化潜能和免疫调节功能,是一种潜在的细胞治疗方法。Liu等^[33]建立大鼠脑缺血再灌注损伤模型,确定hUC-MSCs治疗可降低脑缺血面积,促进神经功能恢复,提高大鼠术后生存率,减轻术后应激反应,最终促手术期并发症的恢复。Yang等^[34]发现,过表达HO-1的UC-MSCs对小鼠中风后的过度炎症损伤表现出显著的治疗作用,最终可以促进缺血性中风后的恢复。Yang等^[35]发现,干扰素 γ 处理UC-MSCs具有增强成骨分化、成脂分化及增殖潜能的作用,可增强hUC-MSCs减轻糖尿病神经纤维及雪旺细胞损伤的能力,改善糖尿病小鼠的神经功能。

2.3.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一,是患者发生终末期慢性肾脏病的主要原因。UC-MSCs在其生物学功能中,主要依赖于促进旁分泌机制的作用。这种机制涉及多种生物过程,包括促进细胞的有丝分裂以维持和更新组织,抵抗细胞外基质过度积累导致的纤维化,以及对抗炎症反应、自由基损伤以及防止细胞凋亡等,UC-MSCs的移植有望成为防治糖尿病肾病的有效治疗手段。Zhang等^[36]发现,UC-MSCs通过递送外泌体并靶向Hedgehog/SMO信号传导来抑制EMT和肾

纤维化,这表明UC-MSCs及其外泌体是治疗糖尿病肾病的新颖抗纤维化疗法。其次,Zheng等^[37]发现UC-MSC衍生的miR-342-3p通过靶向NL-RP3/Caspase1通路抑制肾小管上皮细胞焦亡。这些发现将为使用miRNA修饰细胞治疗肾脏疾病提供一种新的干预策略。另外,Zhang等^[38]发现,UC-MSCs衍生的miR-146a-5p有可能通过靶向TRAF6促进M2巨噬细胞极化,从而恢复糖尿病肾病大鼠的肾功能,这将为使用miRNA修饰细胞治疗肾脏疾病铺平道路。上述研究揭示了UC-MSCs对糖尿病肾病治疗作用的潜在机制,并为未来基于UC-MSCs糖尿病肾病的细胞治疗提供了一些依据。

2.3.3 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者致盲的首要因素。UC-MSCs正在成为一种有前途的治疗糖尿病相关退行性疾病的新方法。Jo等^[39]发现,他克莫司(tacrolimus)通过抑制DRP1介导的线粒体裂变,提高UC-MSCs治疗DR的治疗效果。据Gao等^[40]报道,hUC-MSCs源性外泌体可将BDNF转运至大鼠视网膜神经细胞,并通过BDNF-TrkB信号途径,抑制神经细胞凋亡。Li等^[41]的研究表明,hUC-MSCs来源的外泌体microRNA-17-3p可靶向调控STAT1,减轻DR动物模型中的炎症反应及抗氧化损伤。上述研究说明hUC-MSCs依赖不同的机制缓解糖尿病视网膜病变。

2.3.4 糖尿病血管并发症

内皮损伤是糖尿病患者大小血管功能障碍的始动环节,也是导致糖尿病血管并发症(如动脉粥样硬化、视网膜病变和神经病变)发生的主要原因之一。然而,临床缺乏针对糖尿病血管并发症的有效治疗方法。在再生医学领域,hUC-MSCs在治疗组织损伤方面具有巨大潜力。血管病变是糖尿病的一种长期并发症,Karaca等^[42]发现,血管病变会影响所有组织,导致灌注明显降低和缺氧,从而使间充质干细胞数量减少。Liu等^[43]发现hUC-MSCs不仅能改善血糖,还能保护血管内皮免受糖尿病损伤,其结果为hUC-MSCs在糖尿病治疗中提供了新的认识,并为糖尿病血管并发症的临床治疗提出了一种有前景的策略。

2.3.5 糖尿病足

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病的主要并发症,且治疗需求尚未得到满足。Chen等^[44]应用hUC-MSCs-透明质酸凝胶以非侵

入性外部方式治疗 T1DM 和 T2DM 大鼠足部伤口,通过 MAPK 和 Akt 通路介导的旁分泌机制发挥伤口愈合作用。Shi 等^[45]利用 CRISPR/Cas9 介导的 MALAT1 递送进行干细胞治疗,可调节 miR-142 并挽救与年龄相关的糖尿病足溃疡大鼠的伤口愈合,为预防和治疗老年糖尿病血管疾病提供新的理论基础和治疗靶点。Yang 等^[46]将 UC-MSCs 来源的细胞外囊泡掺入壳聚糖水凝胶中,对治疗糖尿病足部溃疡具有明显的增强效果,这不仅为 UC-MSCs 衍生的细胞外囊泡在伤口愈合中的作用提供了新的视角,还介绍了一种在皮肤修复中具有实际意义的非侵入性应用细胞外囊泡的方法。

3 结语与展望

本论文从治疗 T1DM、T2DM 和糖尿病并发症三个方面进行总结,说明了 UC-MSCs 在治疗糖尿病中的作用及部分机制。以上研究发现,UC-MSCs 可以分泌多种细胞因子促进受损细胞的修复和再生,改善糖尿病患者的病情。此外,UC-MSCs 还可以降低患者其他有关并发症的发生几率。随着技术的不断发展,科学家们有望在未来更深入地了解 UC-MSCs 在治疗糖尿病中的作用及其机制。总之,UC-MSCs 在治疗 T1DM、T2DM 以及糖尿病并发症中发挥着重要作用。医学界若能完全掌握影响、预处理和重编程间充质干细胞的科学技术,将有望打破间充质干细胞研究和再生医学的障碍,扩展更为广阔的新应用范围。UC-MSCs 作为高增殖、非免疫原性和多能间充质细胞之一,自然具备调节宿主的愈合、防护和免疫反应的能力,从而为基于 MSCs 的生物疗法提供更多可能。

UC-MSCs 在糖尿病治疗方面展示了一定的效果。基于现有的科研成果,UC-MSCs 在糖尿病治疗领域具有巨大的发展潜力。UC-MSCs 移植是安全可行的,但当实际运用临床时我们会发现有许多问题亟待解决,比如如何根据个体差异控制细胞注射剂量、如何最大程度地减少并发症的风险以及如何将它们安全有效地输送到糖尿病患者体内等。此外,由于高血糖、高胰岛素血症和代谢异常所引起的微环境紊乱也会对 UC-MSCs 的功能产生影响,从而降低治疗效果。所以,我们需要实施更有效的方案来最大限度地减少其他因素对 UC-MSCs 移植治疗的影响。为了明确 UC-MSCs 在糖尿病中的作用和可能的机制,需要收集更多

的临床样本,查询更多的研究内容以完善我们的研究。我们有理由相信,UC-MSCs 将有望成为一种极具前景的新疗法,为治疗糖尿病以及其他慢性疾病提供新的可能性。展望未来,我们期待 UC-MSCs 为糖尿病患者带来治愈的希望和治疗的选择。

参考文献:

- [1] KUMAR A, GANGWAR R, ZARGAR A A, et al. Prevalence of diabetes in India: a review of IDF diabetes atlas 10th edition [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 20(1): e130423215752
- [2] ZHOU X, XU Z, YOU Y, et al. Subcutaneous device-free islet transplantation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1287182
- [3] FORETZ M, GUIGAS B, VIOLLET B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(8): 460
- [4] ALI M K, PEARSON-STUTTARD J, SELVIN E, GREGG E W. Interpreting global trends in Type 2 diabetes complications and mortality [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1): 3
- [5] LI L, LI J, GUAN H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus and its complications: applications and research advances [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(11): 1492
- [6] PATEL A A, MOHAMED A H, RIZAEV J, et al. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases [J]. *Tissue Cell*, 2024, 89: 102415
- [7] KARAHUSEYINOGLU S, CINAR O, KILIC E, et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 319
- [8] FINNEY M R, FANNING L R, JOSEPH M E, et al. Umbilical cord blood-selected CD133(+) cells exhibit vasculogenic functionality in vitro and in vivo [J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(1): 67
- [9] HE J, LIU B, DU X, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in mice by a single intravenous injection of human mesenchymal stromal cells at early and later disease stages is associated with restoration of autophagy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 66
- [10] LI X, GUO L, CHEN J, et al. Intravenous injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorates not only blood glucose but also nephrotic complication of diabetic rats through autophagy-mediated anti-senescent mechanism [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 146

- [11] XIANG E, HAN B, ZHANG Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):336
- [12] FENG X, ZHANG H, YANG S, et al. From stem cells to pancreatic β -cells: strategies, applications, and potential treatments for diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(1):173
- [13] SABABATHY M, RAMANATHAN G, ABD RAHAMAN N Y, et al. A 'one stone, two birds' approach with mesenchymal stem cells for acute respiratory distress syndrome and Type II diabetes mellitus[J]. *Regen Med*, 2023, 18(12):913
- [14] EL-BADAWY A, EL-BADRI N. Clinical efficacy of stem cell therapy for diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0151938
- [15] QU H, LIU X, NI Y, et al. Laminin 411 acts as a potent inducer of umbilical cord mesenchymal stem cell differentiation into insulin-producing cells[J]. *J Transl Med*, 2014, 12:135
- [16] LI B, CHENG Y, YIN Y, et al. Reversion of early- and late-stage β -cell dedifferentiation by human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Type 2 diabetic mice[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(6):510
- [17] XIE Z, HAO H, TONG C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in Type 2 diabetic rats[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3):627
- [18] 张芮. 人间充质干细胞3D诱导分化胰岛素分泌细胞治疗1型糖尿病猴模型的研究[D]. 昆明:昆明理工大学, 2021
- [19] CAI J, WU Z, XU X, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1):149
- [20] 苗雨阳. 脐带间充质干细胞治疗小鼠卵巢早衰作用机理研究[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2022
- [21] 靳红章. 间充质干细胞对1型糖尿病雄鼠生殖功能障碍的改善效果及机制研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2022
- [22] WU J H, WANG D Y, SHENG L, et al. Human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cell transplantation could improve diabetic intracavernosal pressure[J]. *Asian J Androl*, 2022, 24(2):171
- [23] 李翰宇, 连晓芬, 孙天慧, 等. 不同剂量下腹腔注射人脐带间充质干细胞对治疗2型糖尿病大鼠的有效性研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(24):191
- [24] XUE J, GAO J, GU Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate insulin resistance in diet-induced obese mice via an interaction with splenocytes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):109
- [25] 常影. GLP-1 基因修饰人脐带间充质干细胞抗2型糖尿病机制研究[D]. 延边:延边大学, 2021
- [26] SUN X, HAO H, HAN Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in Type 2 diabetes rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):241
- [27] ZANG L, LI Y, HAO H, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with Type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):180
- [28] 车绥艳, 蒋文慧. 地西他滨在恶性血液肿瘤治疗中的应用[J]. *智慧健康*, 2019, 5(6):76
- [29] 吴霞, 蔡奕峰. 不同剂量地西他滨联合CAG方案治疗骨髓增生异常综合征的疗效及安全性[J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(11):107
- [30] THANGAVEL J, SAMANTA S, RAJASINGH S, et al. Epigenetic modifiers reduce inflammation and modulate macrophage phenotype during endotoxemia-induced acute lung injury[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(16):3094
- [31] GAO J, CHENG Y, HAO H, et al. Decitabine assists umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in improving glucose homeostasis by modulating macrophage polarization in Type 2 diabetic mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):259
- [32] XUE J, CHENG Y, HAO H, et al. Low-dose decitabine assists human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in protecting β cells via the modulation of the macrophage phenotype in Type 2 diabetic mice[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:4689798
- [33] LIU L, LUO Y, XU T, et al. Perioperative complications of middle cerebral artery occlusion in rats alleviated by human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(12):10109
- [34] YANG Y, LIU Q, DENG S, et al. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells overexpressing HO-1 attenuate neural injury and enhance functional recovery by inhibiting inflammation in stroke mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2):e14412
- [35] YANG L F, HE J D, JIANG W Q, et al. Interferon-gamma treatment of human umbilical cord mesenchymal stem cells can significantly reduce damage associated with diabetic peripheral neuropathy in mice[J]. *Curr Stem Cell*

- Res Ther,2024,19(8):1129
- [36] ZHANG K, ZHENG S, WU J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting Hedgehog/SMO signaling[J]. *Faseb J*,2024,38(7):e23599
- [37] ZHENG S, ZHANG K, ZHANG Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit pyroptosis of renal tubular epithelial cells through miR-342-3p/caspase1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Stem Cells Int*,2023,2023:5584894
- [38] ZHANG Y, LE X, ZHENG S, et al. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*,2022,13(1):171
- [39] JO H H, GOH Y S, KIM H J, et al. Tacrolimus improves therapeutic efficacy of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy by suppressing DRP1-mediated mitochondrial fission [J]. *Antioxidants (Basel)*,2023,12(9):1727
- [40] GAO X, HE G H, ZHANG X T, CHEN S. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes on rat retinal neurons in hyperglycemia through the brain-derived neurotrophic factor/TrkB pathway[J]. *Int J Ophthalmol*,2021,14(11):1683
- [41] LI W, JIN L Y, CUI Y B, XIE N. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-17-3p ameliorates inflammatory reaction and antioxidant injury of mice with diabetic retinopathy via targeting STAT1 [J]. *Int Immunopharmacol*,2021,90:107010
- [42] KARACA C, BOSTANCI ERI N, OVAYOLU A, KAHRAMAN D T. The effect of vascular complications of diabetes mellitus on human umbilical cord tissue and the number of Wharton Jelly's mesenchymal stem cells [J]. *Mol Biol Rep*,2020,47(12):9313
- [43] LIU Y, CHEN J, LIANG H, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*,2022,13(1):258
- [44] CHEN J, LIU Y, ZHANG J, et al. External application of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in hyaluronic acid gel repairs foot wounds of types I and II diabetic rats through paracrine action mode [J]. *Stem Cells Transl Med*,2023,12(10):689
- [45] SHI R, CHEN C, ZHAO S, et al. Stem cell therapy with CRISPR/Cas9-mediated MALAT1 delivery modulates miR-142 and rescues wound healing in rats with age-associated diabetic foot ulcers [J]. *Arch Gerontol Geriatr*,2024,118:105283
- [46] YANG S, CHEN S, ZHANG C, et al. Enhanced therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles within chitosan hydrogel in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *J Mater Sci Mater Med*,2023,34(9):43

(收稿日期:2024-08-08)

引文格式:周晶晶,王银平,杨斌丰,等.溶瘤病毒在癌症治疗中的应用进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):179-184.

溶瘤病毒在癌症治疗中的应用进展

周晶晶¹,王银平²,杨斌丰³,刘滨磊³,高卉^{4*}

(1.湖北科技学院医学部药学院,湖北咸宁437100;2.湖北工业大学生命科学与健康工程学院;
3.武汉滨会生物科技股份有限公司;4.湖北科技学院医学部临床医学院)

摘要:溶瘤病毒是一种能够选择性地感染并杀死癌细胞的病毒,近年来作为一种新兴的癌症治疗方法显示了显著的治疗潜力。这类病毒包括腺病毒、单纯疱疹病毒、牛痘病毒、粘液瘤病毒、麻疹病毒等。本文详述了溶瘤病毒在癌症治疗中的应用、临床进展及面临的挑战,探讨了未来的发展方向,并阐述了通过基因工程和结合其他治疗手段提升疗效,克服现有局限性的方法,以期为癌症治疗带来更多选择。

关键词:溶瘤病毒;癌症治疗;免疫治疗;临床试验;基因工程

中图分类号:R967

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0179-006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024062610



Progress in the Application of Oncolytic Virus in Cancer Therapy

ZHOU Jing-jing, WANG Yin-ping, GAO Hui, et al

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

ABSTRACT: Oncolytic viruses are viruses that can selectively infect and kill cancer cells. In recent years, they have shown remarkable therapeutic potential as an emerging cancer therapy method. This category of viruses includes: adenovirus, herpes simplex virus, vaccinia virus, myxoma virus, measles virus, and so on. This article details the application, clinical progress, and challenges of oncolytic viruses in cancer treatment, discusses the future direction, and describes ways to improve efficacy and overcome existing limitations through genetic engineering and other therapeutic approaches, in order to bring more options for cancer treatment.

KEY WORDS: Oncolytic virus; Cancer treatment; Immunotherapy; Clinical trials; Genetic engineering

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一种新型抗肿瘤药物。OVs可以准确的侵入和破坏癌细胞,同时也可以刺激身体的免疫系统来对付癌症。随着生命科学的快速发展,癌症治疗领域正逐步从纯粹的理论研究走向实际应用阶段。在这一过程中,OVs疗法作为一种新兴的治疗手段,与传统基因治疗相比展现出独特的优势。传统的基因治疗侧重于通过直接改造细胞内的基因来对抗癌症,而溶瘤病毒疗法则是通过激活患者自身的免疫系统,间接地利用病毒的选择性感染与强大的复制能力来杀死肿瘤细胞,从而显著提高治疗效果。这种以患者自身免疫力为基础的疗法,不仅拓展了癌症治疗的新思路,也预示着癌症治疗正

迈向一个更加高效、安全的实践阶段。

1 OV 的独特特征

OVs病毒具有在宿主体内大量增殖的特点^[1]。DNA与RNA病毒在给药途径与疗效上各有差异。比如腺病毒,它的基因组更大,可以方便的对其进行修改,从而提高它们对肿瘤的疗效。而RNA病毒由于其基因组更小,尽管能够穿越血脑屏障到达脑部,却无法承载更多具有治疗作用的基因。RNA病毒相对于DNA病毒而言,其遗传稳定性和突变率较高^[2]。近年来,以DNA、RNA等为基础的自然或基因工程性溶瘤病毒得到了越来越多的应用^[3],由于其自身的复杂性及自身的

* 通信作者, E-mail: gaohui@hbust.edu.cn

特殊生物学特征,使得肿瘤的靶向药物研发成为一项新的研究热点。

1.1 OVs 的分类及特点

在探索 OVs 的广阔领域时,需要了解几种主要的病毒类型,它们各自具有独特的分类及特点,以下是 OVs 中几种主要的分类。

1.1.1 腺病毒(human adenovirus, Ads)

Ads 是一种无囊膜的双链型病毒,全长 36kb 左右^[4]。腺病毒是基因治疗中常用的工具,因为它们能高效地感染细胞并稳定地传递基因。在开发 OVs 时,通过去除某些基因区域,比如 E1 区域,来减少腺病毒的复制能力,让其只在肿瘤细胞内繁殖,避免损害正常细胞^[5]。此外,Ads 可以被进一步工程化以表达免疫激活因子,如粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),以促进肿瘤微环境中的免疫细胞活化^[6]。

1.1.2 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)

HSV,尤其是 HSV-1 型,是一种广泛研究的双链 DNA 病毒。HSV 有几个显著的优势:第一,能感染多种癌细胞并迅速复制;第二,由于其较大的基因组,包括一些不必要的复制区域,便于插入工程基因,而不影响病毒的封装效率;第三,这种病毒易于基因修改,允许添加多个转基因^[7]。最新的研究^[8]显示,经过基因编辑的 HSV-1,比如删除了 ICP34.5 和 ICP6 的 G207,已在临床试验中显示出治疗高级别恶性胶质瘤的潜力,这进一步增强了其作为 OVs 的应用价值。

1.1.3 牛痘病毒(vaccinia virus, VACV)

VACV 是一种起源于牛痘的 DNA 病毒,由于其对癌症具有高度的专一性和高度的适应能力,已被认为是一种新的 OVs。研究^[9]发现,抗肿瘤药物 JX-594 具有抗肿瘤活性。VACV 还用于生产人体 GM-CSF 蛋白,这是一种强有力的免疫激活因子,能增强身体抵抗肿瘤的免疫能力^[10]。

1.1.4 粘液瘤病毒(myxoma virus, MYXV)

家兔 MYXV 在神经胶质瘤、乳腺癌、肺癌等肿瘤治疗中表现出良好的应用前景^[11]。MYXV 具有很强的特异性,是一种很有潜力的抗肿瘤药物^[12]。MYXV 的抗原活性很弱,与其它 OVs 相比,具有更低的免疫原性,可以有效地延长病人的生存期,减少对机体的伤害。研究^[13]显示,MYXV 患者具有良好的耐受性,且无显著毒副作用,对于大多数患者来说是一个比较安全的疗法。MYXV

是一种具有靶向性强、免疫原性小、安全性高的新型 OVs,有希望成为肿瘤治疗的新方向。

1.1.5 麻疹病毒(measles virus, MV)

MV 是一种以肿瘤细胞为主的新型抗肿瘤药物。MV 通过对癌细胞的杀伤作用,在一定程度上阻止了其发展。MV 还能活化机体的多种免疫应答,主要表现为固有杀伤细胞、T 细胞等多种免疫细胞的活化,促进其分泌大量的免疫物质如干扰素(interferon, IFN),从而增强机体的抗肿瘤能力^[14]。

1.1.6 新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)

NDV 是一种新型的非编码 RNA 病毒,因对人体无明显的致病力而被广泛应用于肿瘤的治疗^[15]。NDV 不仅能够杀伤癌细胞,还能够刺激机体产生较强的免疫应答,提高机体免疫应答的能力。同时还发现 IL-12 与 NDV 联合治疗小鼠 S180 肉瘤具有明显疗效:NDV、IL-12、NDV + IL-12 实验组的抑瘤率分别为(30.26 ± 9.25)%、(31.85 ± 7.24)%、(48.96 ± 3.80)%,NDV + IL-12 联合组的抑瘤率与 NDV、IL-12 单独治疗组相比,差异有显著性($P < 0.01$)^[16]。

1.1.7 水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)

VSV 是一类 RNA 病毒,肿瘤细胞的抵抗力相对较弱,很容易被肿瘤细胞所感染。为了使 VSV 更好地发挥干扰素和 IL-12 等抗病毒作用,目前已有研究表明 VSV 可以增强宿主的免疫功能,减少对正常细胞的损伤。有研究证实它在体外也具有一定的抗癌效果,如新型水疱口炎病毒(VSVΔM51)联合新型小分子抑制剂 BI-D1870 和 BI2536,在 72 h 内显著增强了其对胶质瘤细胞的杀伤作用,统计分析结果显示 $P < 0.05$,优于雷帕霉素组^[17]。

1.1.8 细小病毒(parvovirus, PV)

PV 是一种无包膜的单股 DNA 病毒,其基因结构简单。PV 特别倾向于感染快速分裂的细胞,特别适用于攻击生长迅速的肿瘤细胞。H-1 型细小病毒已在实验中展示了其诱导多种类型肿瘤细胞死亡的能力,并能触发免疫系统清除肿瘤。近期研究突出了其在治疗卵巢癌和胰腺癌方面的潜力,得益于其低毒性和高度的选择性^[18]。

1.1.9 呼肠孤病毒(reovirus, RV)

RV 是一种自然形成的非包膜 RNA 病毒。肿瘤细胞可以通过一些非正常的信号途径来促进自

己的增殖。它在正常的细胞中繁殖能力很弱,但在多种癌症中具有很强的活性和杀伤作用,尤其是与放疗、化疗联用时,更能增强人体的抗肿瘤免疫反应,RV和吉西他滨(GEM)的联合使用显著提高了小鼠卵巢表面上皮细胞ID8腹膜内荷瘤的C57BL6小鼠的存活率,RV单独治疗延迟了动物腹膜癌病和腹水发展,其中位生存期为47d,而PBS对照组为34d,与GEM联用进一步延缓疾病进展并提高生存率,其中位生存期为67d^[19]。

1.2 OV_s免疫治疗的机制

OV_s免疫治疗机制的重要性及其独特的优势在于它打破了传统抗癌疗法的局限。通过病毒的选择性感染特性,OV_s实现了对肿瘤细胞的精准打击,显著减少了对正常细胞的伤害。这一机制的核心在于以下几个方面。

1.2.1 特异性感染和杀死肿瘤细胞

如病毒表面受体与肿瘤细胞表面分子的相互作用,OV_s受体蛋白质为某些肿瘤细胞表面所特异性表达或高表达,这为OV_s特异性侵入肿瘤细胞提供了条件。例如,肺癌和膀胱癌等恶性肿瘤,均高表达细胞内黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1),柯萨奇病毒A21(CVA21)能够以此为特异性受体,进而实现对恶性肿瘤细胞的天然趋向性^[20]。

1.2.2 释放肿瘤抗原,激活免疫系统

OV_s裂解肿瘤细胞时释放的肿瘤相关抗原(TAAs)被APCs摄取并提呈给T细胞,触发适应性免疫反应。特别是树突状细胞(DCs)在抗原处理和提呈中起关键作用,有效激活CD4⁺和CD8⁺T细胞,引发针对肿瘤细胞的特异性杀伤^[21]。

1.2.3 诱导先天和适应性免疫反应

OV_s感染引发肿瘤局部的炎症反应,诱导机体产生先天免疫反应,如释放细胞因子和趋化因子,吸引免疫细胞浸润。同时通过激活T细胞等适应性免疫细胞,增强机体的长期抗肿瘤能力。OV_s通过诱导机体产生炎症反应,激活先天性和适应性免疫反应^[22]。

1.2.4 破坏肿瘤的抗病毒防御机制

OV_s能够干扰肿瘤细胞自身的抗病毒作用,从而更易于被机体的抗体识别和消灭。例如一些OV_s可通过基因工程手段抑制干扰素等抗病毒信号通路,提高病毒在肿瘤细胞内的复制效率^[23]。

1.2.5 协同其他癌症治疗方法

OV_s可与化疗、放疗和免疫检验点抑制剂联

用,产生显著的协同效应。OV_s能够增强化疗药物对肿瘤细胞的敏感性和免疫原性,提高肿瘤细胞对病毒的敏感性和治疗效果同时减少毒副作用^[24]。

1.2.6 诱导全身抗肿瘤免疫

OV_s不仅通过直接裂解肿瘤细胞来抑制肿瘤生长,更重要的是它们能够触发一系列复杂的免疫反应,从而在全身范围内诱导并维持强大的抗肿瘤效应。以下是诱导全身抗肿瘤免疫的主要过程。

(1)肿瘤抗原的瀑布式释放与广泛呈递。当OV_s感染并裂解肿瘤细胞时,大量TAAs和损伤相关分子模式(DAMPs)被释放到肿瘤微环境中。这些抗原和DAMPs不仅激活了局部的免疫细胞,还通过血液和淋巴系统被运输到全身各处。远处的DCs和其他抗原呈递细胞(APCs)通过吞噬这些抗原,并将其加工处理后呈递给T细胞,从而启动全身性的免疫应答^[25]。这种“瀑布式”的抗原释放和广泛呈递机制,确保了全身范围内的免疫细胞都能接触到肿瘤抗原,进而激发强大的抗肿瘤免疫反应。

(2)DCs的成熟与抗原特异性T细胞的激活。摄取了TAAs的DCs在肿瘤微环境或次级淋巴组织中经历成熟过程,其表面共刺激分子(如CD80、CD86)和MHC分子的表达显著增加。这些成熟的DCs通过抗原肽-MHC复合物与T细胞受体(TCR)的相互作用,以及共刺激信号的传递,特异性地激活CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞。激活的CD8⁺T细胞直接识别并杀伤肿瘤细胞,而CD4⁺T细胞则通过分泌细胞因子(如IFN- γ 、IL-2)进一步促进免疫反应的扩大和维持^[26]。

(3)免疫记忆的建立与长期免疫监视。OV_s治疗不仅诱导了即时的抗肿瘤免疫反应,还促进了免疫记忆的形成。部分激活的T细胞分化为记忆T细胞,这些细胞在体内长期存活,并对特定的肿瘤抗原保持高度敏感性。当再次遇到相同或相似的抗原时,记忆T细胞能够迅速扩增并分泌效应分子,从而快速清除肿瘤细胞,防止肿瘤的复发和转移。B细胞也在OV_s治疗过程中被激活,并产生针对肿瘤抗原的特异性抗体,这些抗体通过体液免疫途径进一步增强了抗肿瘤效果。

(4)免疫微环境的重塑与协同效应。OV_s治疗不仅改变了肿瘤细胞的命运,还重塑了肿瘤微环境。OV_s感染导致的细胞死亡和炎症反应促进了免疫细胞的浸润和活化;OV_s感染下调了肿瘤

微环境中的免疫抑制性分子(如 PD-L1、TGF- β)的表达,减轻了免疫抑制效应。这种微环境的重塑为免疫细胞提供了更加有利的生存和发挥作用的条件。OVs 治疗还可能与其他免疫疗法(如 PD-1/PD-L1 抑制剂、CAR-T 细胞疗法等)产生协同效应,通过多途径、多层次的免疫干预实现更加显著的抗肿瘤效果^[27]。

1.3 OVs 在癌症治疗中的临床试验

近年来,OVs 在癌症治疗中的临床试验取得了显著进展。多种类型的 OVs,如腺病毒(Ads)、单纯疱疹病毒(HSV)、牛痘病毒(VACV)、粘液瘤病毒(MYXV)等,已被广泛研究和应用于临床试验中。

1.3.1 腺病毒(Ads)

作为基因治疗中常用的工具,也被用于作为疫苗载体,其可以诱导强烈的免疫反应。目前多种 Ads 载体疫苗已上市,可成为有前景的疫苗选择。首个获批上市新冠重组腺病毒载体疫苗以人类腺病毒 5 型(HAdV5)为载体,表达新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的刺突(S)蛋白,接种疫苗 28d 后结果显示,有轻度症状的感染保护能力为 57.5%,而有重症症状的感染保护能力为 91.7%^[28]。

1.3.2 单纯疱疹病毒(HSV)

以 G207 和 HSV1716 等基因工程病毒为代表的 HSV 在多种肿瘤的治疗中展现出了良好的应用前景。这些病毒已进入 I/II 期临床试验阶段,并在某些患者中取得了显著的治疗效果。基于 HSV-1 的 T-VEC 已通过删除 ICP34.5 基因来减少其神经毒性,并已进入临床试验阶段。该病毒在多种癌症中显示出显著的疗效,特别是在黑色素瘤的治疗中。临床试验表明,T-VEC 能够显著提高患者的缓解率和生存率。T-VEC 瘤内注射组患者的持续缓解率(DRR)为 16.3%,客观缓解率(ORR)和中位总生存期(OS)均高于单独给药 GM-CSF 对照组,尤其在晚期及未治疗患者中疗效更显著^[29]。

1.3.3 牛痘病毒(VACV)

作为一种起源于牛痘的 DNA 病毒,由于 VACV 对癌症具有高度的专一性和高度的适应能力,已被认为是一种新的 OVs。研究发现,VACV 在抗肿瘤疗效中表现出良好的安全性和有效性,靶向免疫抑制信号的 VACV 对小鼠皮下植瘤 DT6606 细胞系治疗后 47d, VV Δ TK Δ A44L-

SIRP α -Fc 治疗组与 PBS 组相比差异显著($P < 0.05$),VV Δ TK Δ A44L-SIRP α -Fc 组小鼠生存时间最长,肿瘤清除率达 57%^[30]。

1.3.4 粘液瘤病毒(MYXV)

MYXV 在胃癌治疗中表现出良好的应用前景。有研究发现,MYXV 对 4 种胃癌细胞株的抑制率分别为 31.30%、33.98%、53.09% 和 50.12%,与 NIH3T3 对照组比较差异显著($P < 0.05$)。病毒复制蛋白 MT-7 和 Serp-1 在所有胃癌细胞中均有表达。MYXV 抑制转移性胃癌移植瘤生长,肿瘤抑制率达 80%($P < 0.05$)^[31]。

1.4 创新 OVs 工程设计策略

为了增强 OVs 在癌症治疗中的效果,采取了多种工程设计策略,通过改造病毒的基因组,利用纳米载药系统提高肿瘤细胞的靶向能力,提高肿瘤细胞的生物活性。

1.4.1 减毒 OVs 的生成

多数用于临床的 OVs 通过使用减毒载体或天然存在毒性较低的病毒变种来避免产生急性或长期毒性。例如,基于 HSV-1 的 T-VEC 已通过删除 ICP34.5 基因来减少其神经毒性,防止在神经元内的生长和潜在感染^[32]。E1B 基因缺失的腺病毒 H101 已被批准用于治疗鼻咽肿瘤,临床试验在 56 例鼻咽癌患者中,放疗结束时肿瘤消退率为 71.4%,好转率 28.6%。3 个月后肿瘤完全消退,与化疗相结合,显著提高了患者的缓解率^[33]。

1.4.2 用转基因武装 OVs

将外来基因导入 OVs,可以提高其疗效而不影响其传染性。腺病毒和 HSV 的基因组容量允许插入大量外源基因^[34],例如编码肿瘤相关抗原(如 MAGE-A3 和 CEA)或免疫激活分子(如 CD40L/4-1BBL)和免疫抑制分子(如 PD-1/CTLA-4 抗体)^[35]。通过基因工程技术,可以加强对机体抗肿瘤的调节作用,从而改善其治疗效果。

1.4.3 用细胞因子武装 OVs

细胞因子如 IL-12 和 IL-15 可增强 OVs 的免疫激活能力,通过携带细胞因子,病毒能够调节肿瘤微环境并提高抗肿瘤免疫反应。带有 IL-12 的 OVs 表现出更强的抗癌作用。IL-15 和 IL-15R α 融合蛋白被用于增强 CD8⁺T 和 NK 细胞的抗肿瘤活性^[36]。

1.4.4 表达肿瘤相关抗原

OVs 还可以被工程化以表达肿瘤相关抗原,这些抗原能够激活机体的特异性免疫反应,从而

更有效地杀死肿瘤细胞。例如,通过基因工程技术将 MAGE-A3 或 CEA 等肿瘤相关抗原基因插入到 OV_s 中,可以使其在治疗过程中释放这些抗原,进而激活机体的抗肿瘤免疫反应^[37]。

1.4.5 利用 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术进行精确改造

通过 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术对 OV_s 进行精确改造,以提高其选择性和疗效。并通过改造病毒表面受体或优化其复制能力等方式来提高其抗肿瘤效果^[38]。

1.4.6 结合纳米载药系统

除了直接对病毒基因组进行改造外,还在探索将 OV_s 与纳米载药系统相结合的策略。通过纳米载药系统,可以实现对 OV_s 的精准递送和控释,从而提高其在肿瘤组织中的分布和浓度,进一步增强其治疗效果。

1.5 OV_s 治疗的局限性

OV_s 作为一种新的抗癌药物,还存在不足。现有的药物递送方法存在疗效不稳定、免疫原性低、给药途径单一、患者个体差异大等问题。以癌细胞为靶点的抗肿瘤药物效果不够理想,影响因素较多,如肿瘤类型、感染途径、宿主自身的免疫反应、肿瘤自身的免疫微环境等因素均会对其发挥作用,这种不稳定性影响了治疗效果的评价,还可能造成治疗失败。OV_s 可诱导机体产生强烈的免疫应答,极大地降低了患者的存活及疗效。一方面被人体自身的免疫系统破坏,甚至引发炎症,导致治疗失败或副作用。另一方面,药物递送方式也受到限制,虽然可以通过全身给药方式将其递送至肿瘤组织,但其在机体内的分布及播散机制尚不明确。由于个体差异性,也会对其疗效产生一定的影响,不同患者对病毒的感染率、复制速率、对病毒的免疫应答等方面的差别,都会影响到病毒的疗效和患者的疗效。OV_s 是一类具有良好应用潜力的抗癌新药,但其对癌症的治疗效果和安全性尚不明确。

以基因工程病毒为代表的单纯疱疹病毒(HSV)对癌症具有很好的控制作用。近年来,以 G207 和 HSV1716 等基因工程病毒为代表的多种肿瘤已进入 I/II 期临床试验^[39-40]。HSV 对该病的治疗有一定的优势,但由于多种因素的限制,其疗效有待进一步提高。对某些患者而言,强烈的免疫反应可以让病毒在充分发挥溶瘤作用前被清除。针对病毒的递送途径,尽管 HSV 可以直接注

射到病灶部位,但系统给药效果有限,限制了其临床应用。这主要是由于 HSV 疫苗在静脉注射时容易产生中和抗体,特别是对于已经接种过 HSV 的患者。如何优化 HSV 给药途径,降低其免疫原性,如何通过基因编辑降低 HSV 对宿主免疫系统的识别能力,是下一步需要解决的问题。如何开发能够绕过机体免疫监测的新型药物递送体系,对于提高临床用药效率和安全性具有重要意义。

2 总结与展望

未来的研究应聚焦以下几个方向:利用基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9)开发高效的 OV_s,提升其选择性和治疗效果;探索新的药物递送系统(如纳米载药技术)以改善 OV_s 在肿瘤组织中的分布与浓度;此外,加强对 OV_s 与免疫系统相互作用的研究,以优化免疫反应并增强抗肿瘤效果;最后推动多模式联合治疗策略,如结合化疗、放疗和免疫检查点抑制剂,形成综合治疗方案。综上所述,OV_s 的治疗效果有望得到显著提升,为癌症治疗带来更多可能。

参考文献:

- [1] 崔靖, 韦薇. 溶瘤 1 型单纯疱疹病毒研究现状及其药理学评价的一般考虑[J]. 微生物学免疫学进展, 2021, 49(4): 66
- [2] 朱学娟. 基于基因突变模型的生物 RNA 数据的分类和比较[D]. 镇江: 江苏大学, 2021
- [3] 蔡文启. 单纯疱疹病毒包膜糖蛋白靶向 EGFR 的溶瘤改造[D]. 武汉: 长江大学, 2021
- [4] 邱峰. 新型腺病毒载体制备及其趋化因子基因载体的肿瘤免疫治疗和机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2005
- [5] 宋庆蕊. 一种以 CD3 为靶点的双特异性抗体 PD-L1/CD3-BsAb 的生物学活性检测方法[D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2023
- [6] 苏红霞, 蔡林康, 刘滨磊, 等. 携带鼠 GM-CSF 基因的穿梭质粒抗结肠癌作用研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(3): 200
- [7] 宋庆蕊, 王润杨, 刘滨磊. oHSV2 所携带的 Fluc 在皮下表达情况的研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2021, 35(6): 480
- [8] HU H, ZHANG S, CAI L, et al. A novel cocktail therapy based on quintuplet combination of oncolytic herpes simplex virus-2 vectors armed with interleukin-12, interleukin-15, GM-CSF, PD1v, and IL-7 × CCL19 results in enhanced antitumor efficacy[J]. Virol J, 2022, 19(1): 74
- [9] 梁滢昀, 陈健华. OV_s 联合免疫治疗在恶性肿瘤治疗中

- 的应用进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(7): 686
- [10] 陈璐, 黄承浩. 溶瘤病毒在神经胶质瘤治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(9): 953
- [11] VILLA N Y, RAHMAN M M, MAMOLA J, et al. Transplantation of autologous bone marrow pre-loaded Ex vivo with oncolytic myxoma virus is efficacious against drug-resistant Vk * MYC mouse myeloma[J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 490
- [12] MANEV I, GENOVA K. Immune reactions against the rabbit myxoma virus [J]. *Trakia Journal of Sciences*, 2016, 14(2): 190
- [13] 王媛, 于倩, 李毅, 等. 表达兔出血症病毒 VP60 蛋白的重组兔粘液瘤病毒的构建与初步评价[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(10): 2083
- [14] 李慧臻, 李柏良, 李子叶, 等. 乳酸杆菌抗肿瘤作用的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(2): 336
- [15] 李思明, 盛美琳, 吴毓斌, 等. rNDV-IL-2 和 rNDV-TRAIL 治疗肿瘤的协同作用[J]. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2024, 40(3): 273
- [16] 蒋丽娜, 程建贞, 刘华, 等. NDV + IL-12 联合应用抗小鼠 S180 肉瘤作用的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(4): 526
- [17] 田海龙, 姜彬, 王志刚, 等. 溶瘤病毒联合新型小分子抑制剂治疗胶质瘤的实验研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(9): 875
- [18] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 493
- [19] 石华冉. 溶瘤呼肠孤病毒在肿瘤生物治疗中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 517
- [20] 卢甲林, 袁萍, 孙军. 溶瘤病毒治疗非小细胞肺癌[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(11): 1515
- [21] 杨豪, 张绍庚, 杨鹏辉. 溶瘤病毒的免疫学机制及临床研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(8): 1398
- [22] CHIOCCA E A, RABKIN S D. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 295
- [23] 李凯. cAMP/Epac1 信号通路对新型溶瘤病毒 M1 的溶瘤效应影响及其机制研究[D]. 广州: 中山大学, 2016
- [24] 李倩, 徐祎春, 欧莹, 等. 溶瘤病毒在抗肿瘤临床治疗中的研究进展[J]. *肿瘤*, 2022, 42(11): 778
- [25] 赵语瞳, 林园. 溶瘤病毒的肿瘤治疗进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(12): 1818
- [26] 刘莹照. 基于重组痘苗 OV8 骨架 Pexa-Vec 治疗卵巢癌的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021
- [27] GARG A D, GALLUZZI L, APETOH L, et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 588
- [28] 张鹏, 毛彤瑶, 段招军. 腺病毒载体疫苗的研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2023, 39(7): 695
- [29] 许青, 陆舜, 朱蕙燕, 等. 溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(3): 231
- [30] 韩冰. 靶向胰腺癌微环境抑制信号的溶瘤痘苗病毒抗肿瘤作用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2023
- [31] RAHMAN M M, MCFADDEN G. Oncolytic virotherapy with myxoma virus[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 171
- [32] 陆永奎, 胡晓桦, 黎福祥, 等. 放疗联合化疗及瘤内注射 EIB 缺失腺病毒(H101)综合治疗鼻咽癌的临床研究[J]. *肿瘤*, 2006, 26(5): 453
- [33] 龚伟, 顾均, 周迪, 等. 黏液瘤病毒对胃癌的治疗作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(10): 1989
- [34] 蒙若彤. CAR-T 细胞来源囊泡对肿瘤细胞的杀伤作用[D]. 延安: 延安大学, 2024
- [35] GONG Y, BI Y, LI Z, et al. High-efficiency nonhomologous insertion of a foreign gene into the herpes simplex virus genome[J]. *J Gen Virol*, 2020, 101(9): 982
- [36] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, et al. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160
- [37] 汤桂津. 表达 VISTA 抗体的溶瘤病毒 HSV-ab-VISTA 用于乳腺癌治疗的研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2023
- [38] 蔡林康. 利用基因编辑技术构建表达鼠源白介素 15 的溶瘤病毒[D]. 武汉: 湖北工业大学, 2019
- [39] BERNSTOCK J D, BAG A K, FIVEASH J, et al. Design and rationale for first-in-human phase I immunovirotherapy clinical trial of oncolytic HSV G207 to treat malignant pediatric cerebellar brain tumors[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(19-20): 1132
- [40] FRIEDMAN G K, JOHNSTON J M, BAG A K, et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1613

(收稿日期: 2024-06-26)

《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,以我校为重点,报道科研、医疗等方面的新成果、新技术、新经验。内容包括基础医学、临床医学、新技术、新方法、综述讲座等。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;临床分析、个案报道一般分为临床资料和讨论两部分。论著需附250字左右的结构式中、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10条,综述不超过20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]OLIVETTIG, ABBIR, QUAINIF, 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,投稿成功后,不得增减和调换作者顺序,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(光盘版)》、“中国期刊网”和“万方数据系统(ChinaInfo)数字化期刊群”。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2期 (总第194期)

2025年4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: XNXYYXB@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: XNXYYXB@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