

诊疗指南学习

复发/难治慢性淋巴细胞白血病的诊治思考^{*}孙婷[△] 李登举 黄丽芳 刘文励 黄亮^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 维奈克拉;慢性淋巴细胞白血病;药物相关不良反应;骨髓抑制

中图分类号 R551 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220203

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) 是主要发生在中老年人群的一种具有特定免疫表型特征的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤,以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征^[1]。与预后不良最为密切的因素有 del(17p)、TP53 突变以及不伴有免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, IgHV) 基因体细胞突变^[2]。由于 CLL/SLL 患者中常见的 13q14 基因缺失,造成 BCL-2 表达上调,因此靶向抑制 BCL-2 可治疗 CLL/SLL。维奈克拉 (Venetoclax, 也称维奈托克) 是一种 BCL-2 抑制剂。我们从 1 例伴有 RB1 (13q14)/D13S25 (13q 14.3)/P53 (17p13) 基因缺失的难治性老年慢性淋巴细胞白血病患者治疗和随访中学习《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南 (2022 年版)》,并总结、讨论诊治体会。

患者,女,85 岁,于 2016 年 10 月体检发现白细胞增高,血常规:WBC $16.2 \times 10^9/L$,L 80.2%,淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte count, ALC) $13.0 \times 10^9/L$,Hb 138 g/L,PLT $165 \times 10^9/L$ 。当时无发热、盗汗、体重减轻,体检触及双侧颈部淋巴结肿大,肝脾肋下未及。骨髓细胞学:骨髓增生活跃, G/E = 1.55:1,淋巴细胞显著增生,占 71.5%,考虑淋巴瘤骨髓浸润可能。骨髓活检取材不佳,报告:取材小,大部分为骨质,粒红二系受抑,未找到巨核细胞,局部见少量纤维组织。白血病融合基因检测:BCR/ABL 融合基因阴性。流式细胞术发现骨髓淋巴细胞占全部有核细胞 52.3%,其中 76.0% 细胞表达 CD19、Kappadim、CD200、CD23、CD5、CD43、CD80、Bcl-2、CD79b、CD22,不表达 CD20、Lambda、CD2、CD3、CD7、CD4、CD8、CD56、CD38、CD10、FMC-7、

CD103、CD11c、CD25、CD138、Ki67、BCL6、cIgM、CD34,细胞小,SSC 小,考虑为单克隆异常成熟小 B 淋巴细胞可能性大。异常细胞分为两群克隆,其中约 34.3% 细胞 (占异常细胞) 表达 CD19bri、CD20bri,余表型同上。考虑为恶性成熟小 B 细胞淋巴瘤/白血病可能性大。行 FISH 检测:患者存在 RB1 (13q14) 基因缺失, D13S25 (13q14.3) 基因缺失及 P53 (17p13) 基因缺失。肿瘤代谢显像 (PET/CT):①肝胃间隙、肠系膜及腹膜后淋巴结增多,部分增大,部分代谢轻度增高;纵隔淋巴结增多,部分代谢轻度增高;甲状腺左叶后方增大淋巴结,代谢稍增高;②双侧颈部 (I B-III 区) 淋巴结增多,部分代谢稍增高。综合上述临床特征,诊断为“慢性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病国际预后指数 (chronic lymphocytic leukemia-international prognostic index, CLL-IPI) 评分 8 分,极高危, BINET 分期 B, RB1 (13q14)/D13S25 (13q14.3)/P53 (17p13) 基因缺失”,预后差。此时予以观察。2017 年 3 月 21 日, WBC $34.7 \times 10^9/L$, L 88.5%, ALC $30.7 \times 10^9/L$, Hb 139 g/L, PLT $187 \times 10^9/L$, 抗人球蛋白试验 (Coombs 试验) 阳性。患者夜间盗汗、乏力加重,淋巴细胞进行性增多,具有 CLL 治疗指征。考虑患者高龄、费用及药物可及性,开始予以苯丁酸氮芥 (Chlorambucil) 治疗, 2 mg, 1 次/d, 口服 12~14 d, 每月 1 疗程, 控制 WBC ($11 \sim 18$) $\times 10^9/L$, 淋巴细胞 < 85%。2018 年 12 月 3 日, 患者因乏力、盗汗再次加重, 肝脾彩超:脾厚 4.6 cm, 且白细胞计数和淋巴细胞计数快速增长, WBC $86.0 \times 10^9/L$, N 1.3%, L 96.5%, ALC $83.0 \times 10^9/L$, Hb 94 g/L, PLT $85 \times 10^9/L$, 停用苯丁酸氮芥, 给予利妥昔单抗 (Rituximab) 治疗。因患者高龄, 肿瘤负荷重, 为防肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS), 减低剂量至 500 mg, 静脉滴注

[△] 华中科技大学同济医学院第二临床学院临床医学专业 2016 年级八年制学生^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目 (No:82070211)^{*} 通信作者:黄亮, E-mail: lhuang@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

1次。3周后,给予第二次利妥昔单抗(500 mg)治疗,WBC $36.1 \times 10^9/L$,N 3.1%,L 90%,ALC $32.5 \times 10^9/L$,Hb 74 g/L,PLT $119 \times 10^9/L$,患者发热,继发肺部感染,行抗感染治疗,得到控制。2019年4月11日骨髓细胞学:骨髓增生明显活跃,小粒造血面积80%,以异常淋巴细胞为主;粒系未见;红系未见;淋巴细胞比例占100.0%,该类细胞胞体小,胞浆量中等,呈蓝色,核类圆形或凹陷,染色质浓淡不均,核仁显隐不一;全片共见2个成熟未产板型巨核细胞。血小板散在,少见。患者2019年5月8日入院参与BCL-2抑制剂维奈克拉药物临床试验,服药前血常规:WBC $58.55 \times 10^9/L$,N 2.0%,中性粒细胞绝对值计数(absolute neutrophil count,ANC) $1.2 \times 10^9/L$,L 95.1%,ALC $55.7 \times 10^9/L$,Hb 79 g/L,PLT $81 \times 10^9/L$ 。但在5月9日至6月17日,口服维奈克拉单药20 mg $\times 7$ d,50 mg $\times 7$ d,100 mg $\times 7$ d,200 mg $\times 7$ d,400 mg $\times 7$ d,5月9日首次服药20 mg后24 h内出现TLS,高钾、高磷血症,血钾6.13 mmol/L,血磷2.78 mmol/L,尿素9.24 mmol/L,肌酐47 $\mu\text{mol/L}$,尿酸371.2 $\mu\text{mol/L}$,碳酸氢根25.6 mmol/L,eGFR(基于CKD-EPI方程)88.6 mL/(min $\cdot 1.73\text{m}^2$)。暂停用维奈克拉4天,行对症治疗缓解后,继续服完20 mg/d $\times 6$ d的剂量。5月20日(50 mg/d给药前),WBC $16.9 \times 10^9/L$,N 8.1%,L 83.6%,ALC $14.1 \times 10^9/L$,Hb 68 g/L,PLT $75 \times 10^9/L$ 。5月28日(100 mg/d给药前)WBC $5.2 \times 10^9/L$,N 11.2%,ANC $0.6 \times 10^9/L$,L 86.3%,ALC $4.5 \times 10^9/L$,Hb 70 g/L,PLT $55 \times 10^9/L$ 。100 mg/d $\times 7$ d后,即6月4日(给药200 mg/d前),WBC $2.4 \times 10^9/L$,N 55.8%,ANC $1.4 \times 10^9/L$,L 41.7%,ALC $1.0 \times 10^9/L$,Hb 69 g/L,PLT $53 \times 10^9/L$ 。服药200 mg/d期间,出现间断发热,最高体温波动在38.6~39.3℃,行对症治疗后缓解。6月10日(400 mg/d给药前),WBC $1.2 \times 10^9/L$,N 88.4%,ANC $1.1 \times 10^9/L$,L 9.1%,ALC $0.1 \times 10^9/L$,Hb 78 g/L,PLT $48 \times 10^9/L$ 。6月17日(给药400 mg/d $\times 7$ d后),WBC $1.5 \times 10^9/L$,N 86.0%,ANC $1.3 \times 10^9/L$,L 6.7%,ALC $0.1 \times 10^9/L$,Hb 71 g/L,PLT $27 \times 10^9/L$ 。服药期间,肝肾功能未见明显异常。6月18日评估,患者行东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分3分,提示患者综合状况差,故退出临床试验。患者持续发热,加强抗感染治疗,多次接受输注红细胞、血小板制剂、白蛋白,皮下注射粒细胞集落刺激因子,并口服艾曲泊帕(50 mg,1次/d)治疗。6月28日患者发热,体温38.5℃,诉心慌、喘息,心

率105~125次/min,血氧98%(吸氧4 L/min),双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿罗音。行骨髓细胞学检查:骨髓增生重度减低,G=54.5%,E=26%,G/E=2.10:1;粒系比例大致正常,中性粒细胞以成熟阶段为主,形态未见明显异常;红系以中晚幼红细胞为主,形态未见明显异常。成熟红细胞形态大小未见明显异常;淋巴细胞比例占11%,均为成熟淋巴细胞;全片仅见1个成熟产板型巨核细胞,血小板散在,少见;三系增生重度减低骨髓象。结合血象、临床特点,考虑为继发维奈克拉治疗后的重度骨髓造血功能抑制。白血病微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)流式免疫分型检测:骨髓成熟淋巴细胞约占全部有核细胞7.0%,其中CD19+CD20+成熟B淋巴细胞比例极低,未见明显单克隆性异常成熟B淋巴细胞。7月9日胸部CT:双肺多发微、小结节灶,边缘模糊,较大者位于左肺上叶,直径约10mm,双肺散在纤维增殖钙化灶,双肺小叶间隔增厚,纵隔及双肺门淋巴结增多、部分增大。双侧少量胸腔积液,双肺下叶膨胀不全。因肺部感染严重,且患者有陈旧性肺结核病史、T-SPOT有反应性,行结核菌痰涂片检查,检出抗酸杆菌,考虑为活动性肺结核,转结核病专科医院规范治疗半年后停药。期间门诊继续随访血常规。直到停用维奈克拉4个半月后,2019年11月5日,贫血才缓解,白细胞和血小板计数尚在减少期:WBC $1.2 \times 10^9/L$,ANC $0.5 \times 10^9/L$,L 33.3%,ALC $0.4 \times 10^9/L$,Hb 119 g/L,PLT $51 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学基本恢复:骨髓增生活跃,G=50%,E=30%,G/E=1.67:1;粒系比例大致正常,中性粒细胞幼稚阶段比例偏高,成熟阶段比例偏低,部分胞浆含有毒性颗粒;红系比例明显升高,以中、晚幼红细胞为主,形态未见明显异常;淋巴细胞比例13%,均为成熟淋巴细胞;全片共见巨核细胞187个,分类25个巨核细胞,其中幼稚巨核细胞2个,成熟未产板型巨核细胞17个,成熟产板型巨核细胞6个,血小板散在,易见;小粒造血面积60%,以造血细胞为主;三系增生活跃骨髓象,巨核系统增生,部分成熟障碍。流式免疫分型检测:骨髓淋巴细胞约占全部有核细胞25.0%,其中cCD79a+B淋巴细胞比例极低,未见明显单克隆性异常成熟B淋巴细胞。此后至2021年10月血象稳定,期间未行任何针对慢性淋巴细胞白血病的特殊治疗。但白细胞计数、淋巴细胞比例在停用维奈克拉29个月(即2021年11月)呈快速增长的趋势,考虑慢性淋巴细胞白血病复发,观察4个月;2022年3月2

日,血常规:WBC $31.0 \times 10^9/L$, L 86.4%, ALC $26.8 \times 10^9/L$, Hb 126 g/L, PLT $161 \times 10^9/L$ 。外周血流式细胞免疫分型:淋巴细胞约占全部有核细胞 73.3%,其中约 50.2% 细胞(占全部有核细胞)表达 CD19、ckappa、CD5、CD200、CD43、CD180dim、Bcl-2、CD79bdim、CD22dim,部分表达 CD20dim、CD23,不表达 clambda、CD38、CD138、CD7、CD3、CD2、CD4、CD8、CD56、FMC-7、CD103、CD11c、CD25、CD10、cIgM、KI67(阳性率 0.9%),细胞与正常淋巴细胞大小相似,SSC 不大,考虑为单克隆性异常成熟 B 淋巴细胞,恶性成熟小 B 细胞淋巴瘤/白血病可能性大,慢淋评分 4~5 分。FISH 检测:TP53(17p13)基因缺失。IgHV 体细胞高频突变检测:IgHV 未突变型。本例患者在有限时间内使用维奈克拉治疗后未再行任何治疗,无进展生存期长达 29 个月,显示出维奈克拉治疗复发/难治(relapsed/refractory, R/R)CLL/SLL 显著的疗效,对具有高危因素的患者也能达到 MRD 阴性,生存获益。目前患者疾病复发,在维奈克拉停药 33 个月时检测,肿瘤细胞的免疫表型未改变、突变基因未改变。为我们下面的治疗选择提供了依据。

本例 85 岁难治性慢性淋巴细胞白血病患者,在维奈克拉治疗中,当剂量爬坡至 $100 \text{ mg} \times 7 \text{ d}$ 后,血常规 WBC $2.4 \times 10^9/L$, N 55.8%, ANC $1.4 \times 10^9/L$, L 41.7%, Hb 69 g/L, PLT $53 \times 10^9/L$, 疾病控制良好时,本应停药观察,或给予小剂量维持,但又给予每日 $200 \text{ mg} \times 7 \text{ d}$, $400 \text{ mg} \times 7 \text{ d}$,致重度骨髓造血功能抑制,严重全血细胞减少,发生肺部感染,且并发活动性肺结核,经过强化的对症、支持治疗,挽救了生命,经验教训深刻。我国 CLL/SLL 诊断与治疗指南(2022 年版)提出了慢淋治疗指征 1~7 条,及治疗前评估细则^[1],是十分必要的。

CLL/SLL 仅活动性或有症状时,或是高级别 Binet、Rai 分期的患者需要进行治疗^[3]。达不到治疗指征的慢淋患者,即使具有高危遗传学核型,仍然需要观察等待。对于无 del(17p)且 ≥ 65 岁的患者,国内指南推荐的一线治疗药物有布鲁顿酪氨酸酶抑制剂(Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi)如伊布替尼(Ibrutinib)、泽布替尼(Zanubrutinib)、奥布替尼(Orelabrutinib),维奈克拉、奥妥珠单抗(Obinutuzumab)、利妥昔单抗、苯达莫司汀(Bendamustine)、苯丁酸氮芥、氟达拉滨(Fludarabine)等^[1]。维奈克拉是一种 BCL2 抑制剂。由于 CLL/SLL 患者中常见的 13q14 基因缺失,导致两种能够负性调控 BCL-2

转录后修饰的非编码 RNA, miRNA 15a 及 16 表达下降,进而造成 BCL-2 表达上调^[4],因此靶向抑制 BCL2 可治疗 CLL/SLL。本例患者伴有 RB1(13q14)/D13S25(13q14.3)基因缺失,因此入组使用维奈克拉治疗。维奈克拉也可作为对伊布替尼等 BTKi 耐药后的治疗选择,进一步延长患者生存期^[5]。

维奈克拉经多个临床试验证明,作为单药或与其他方案联合,在复发/难治慢性淋巴细胞白血病患者中有显著疗效,尤其是能够获得深度缓解^[3]。一项 I 期临床试验($n = 116$)显示^[6],在先前多线治疗失败的 CLL/SLL 患者中,维奈克拉单药治疗后总体反应率(overall response rate, ORR) 79%,完全缓解率(complete remission, CR) 20%,CR 患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)达到 25 月,2 年总生存率(overall survival, OS) 84%,其中 5% 患者经流式细胞学检测显示骨髓微小残留病灶阴性(uMRD)。另一项在带有 del(17p)突变患者中开展的 II 期临床试验($n = 158$)显示^[7],剂量爬坡后,以 400 mg/d 的剂量使用维奈克拉单药治疗, ORR 77%, CR 20%, 30% 患者外周血达到 uMRD,估计 2 年无进展生存率为 54% (95% CI, 45% ~ 62%)。一项 III 期临床试验(MURANO 研究)^[8],评估维奈克拉联合利妥昔单抗的疗效,在联合治疗结束后,62% 的患者达到外周血 uMRD,并且其中 39% 的患者,在结束治疗后未经其他治疗 3 年再次评估,仍然保持 uMRD,显示维奈克拉联合利妥昔单抗治疗可有持续深度缓解的疗效。

在维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021 年版)中,特别强调了 TLS 的预防管理^[9]。我们体会:首次使用维奈克拉,在 24 h 内有可能发生 TLS,严重时可危及生命,因此在应用靶向药物治疗最初的 1~2 周内,应从小剂量逐渐爬坡到适宜治疗剂量为宜^[4],千万不要开始治疗便给予治疗剂量或较大剂量。本例患者,尽管按照规范的治疗方案,从 20 mg/d 小剂量开始治疗,还是在首次服药 24 d 内发生了 TLS,提示肿瘤细胞对靶向药物维奈克拉非常敏感。在低剂量治疗期间,疾病控制效果很好的情况下,就不宜增大剂量至 400 mg/d ,导致患者重度骨髓造血功能抑制。一方面中性粒细胞缺乏,再者具有细胞免疫功能的淋巴细胞也缺乏,致威胁生命的严重感染。故一些临床试验已经意识到这一问题,并通过适当减低剂量,以减轻某些患者继发严重中性粒细胞减少症^[10],目前对减低剂量的维奈克拉

治疗方案仍然缺乏标准共识,尚不清楚筛选高敏感型患者的标准,亦不清楚减低剂量是否会影响维奈克拉对这类患者的长期疾病控制效果。但目前应学习和参考中国临床肿瘤学会白血病专家委员会给予的“指导原则”^[9],特别是老年患者在治疗期间应密切监测血常规和 TLS,及时发现治疗过程中可能发生的骨髓造血功能抑制,以及时调整剂量,避免发生威胁生命的不良反应,并且治疗中要注意防治细胞免疫功能低下时的严重感染,如乙型及丙型肝炎,结核病等。此外,还需注意维奈克拉药理学,与 CYP3A 抑制剂联合使用可增加维奈克拉的暴露,因此应避免与中等及强 CYP3A 抑制剂联用;必须联用时,应降低维奈克拉剂量 50%;禁止联合使用高纯度 CYP3A 抑制剂,如泊沙康唑等^[9]。维奈克拉导致的较为严重的骨髓抑制发生率较高。一项荟萃分析评估了不同临床试验中共计 655 例患者的维奈克拉治疗后不良反应,3~4 级中性粒细胞减少症、血小板减少症与贫血的发生率分别为 42%,18%,14%^[11],而目前对于如何处理维奈克拉治疗后造血功能抑制的认知十分有限^[4]。一项在老年(≥ 75 岁)、不能耐受高强度化疗的急性髓细胞性白血病患者中展开的双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究分析了使用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗后,中性粒细胞减少的不良反应。该研究提出在达到原始骨髓细胞 $<5\%$ 的治疗周期后,若外周血细胞计数未恢复,可延迟下一治疗周期直到中性粒细胞绝对值(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$,或推迟下一治疗周期 14 d,同时可以使用 G-CSF 支持治疗。对于后续治疗中新发生的持续 1 周以上的 4 级中性粒细胞减少症,以同样方法延迟下一周期治疗。对于同时发生持续 1 周以上中性粒细胞减少症及血小板减少症的情况,推迟治疗直到 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 、PLT $\geq 50 \times 10^9/L$,也可考虑减少治疗周期中维奈克拉给药天数^[12]。该研究尚未报道调整给药后对患者血细胞减少以及疾病预后的影响。但是可以肯定的是,密切监测血象以及骨髓造血功能,及时调整给药剂量,必要时使用刺激因子等对症支持治疗,对减轻老年患者使用维奈克拉后发生严重血细胞减少的不良反应,优化治疗效果具有重要意义。

对于维奈克拉治疗期间获得 uMRD 完全缓解,维奈克拉停药 2 年以上,经检查无治疗靶点丢失,可以考虑再次使用维奈克拉治疗^[8]。患者既往未经 BTKi 治疗,也可以选择使用 BTKi^[8]。二代 BTKi,如阿卡替尼(Acalabrutinib)、泽布替尼,具有比伊布替

尼(一代 BTKi)更高的选择性与安全性^[3]。奥布替尼(二代 BTKi)也在先前的单臂临床研究中显示出对 R/R CLL/SLL 出色的疗效,也被批准用于治疗既往至少接受过一次治疗的 CLL/SLL^[13],亦可作为后续治疗选择。根据一项汇总了 5 项奥布替尼单药临床试验、共计 266 例患者的研究^[14],最常见的不良反应(发生率 $\geq 15\%$)中,中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、上呼吸道感染发生率分别为 28.6%、25.9%、16.2%、24.4%;治疗相关的严重不良反应发生率为 14.7%。我们考虑对于高龄患者,在照顾患者生活质量的情况下,后续治疗可以使用小剂量奥布替尼,适当抑制恶性克隆增殖,延长患者生存期,避免再次发生严重的骨髓造血功能抑制为宜。

参考文献

- 1 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南编写审定专家组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022 年版)[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s2.911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- 2 Heintzel D. BTKi, venetoclax, obinutuzumab; what is the ideal combination? [J]. Memo-Mag Eur Med Onc, 2022, 15(1): 49-52.
- 3 Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia; 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures[J]. Am J Hematol, 2021, 96(12): 1679-1705.
- 4 Siddiqui M, Konopleva M. Keeping up with venetoclax for leukemic malignancies: key findings, optimal regimens, and clinical considerations[J]. Expert Rev Clin Phar, 2021, 14(12): 1497-1512.
- 5 Stephens DM, Byrd JC. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors: the Achilles heel of their success story in lymphoid malignancies [J]. Blood, 2021, 138(13): 1099-1109.
- 6 Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. New Engl J Med, 2016, 374(4): 311-322.
- 7 Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1973-1980.
- 8 Lew TE, Tam CS, Seymour JF. How I treat chronic lymphocytic leukemia after venetoclax [J]. Blood, 2021, 138(5): 361-369.
- 9 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021 年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(12): 710-718.
- 10 Strati P, Ferrajoli A. Treating older patients with chronic lymphocytic leukemia: a personalized approach [J]. Drug Aging, 2019, 36(9): 841-851.
- 11 Tang X, Zou W, Peng P, et al. Venetoclax alone or in combination with other regimens treatment achieve deep and sustained remission of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia; a meta-analysis [J]. Clin Exp Med, 2021. [Online ahead of print].
- 12 Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, et al. Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study [J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 51-53.
- 13 Dhillon S. Orelabrutinib: first approval [J]. Drugs, 2021, 81(4): 503-507.
- 14 Song Y, Xu W, Song Y, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials of orelabrutinib monotherapy in hematologic malignancies [J]. Blood, 2020, 136 (Supplement 1): 43.

(2022-03-01 收稿)

原发性干燥综合征重度血小板减少患者的临床及免疫学特点分析^{*}

王英 蓝晶莹 石桂秀^{*}

厦门大学附属第一医院风湿免疫科, 福建厦门 361003

摘要 目的:探讨原发性干燥综合征(pSS)伴重度血小板减少患者的临床及免疫学特点、疾病活动度情况及其相关性。方法:回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 1 月厦门大学附属第一医院风湿免疫科住院的 281 例 pSS 患者的临床表现、实验室检查、疾病活动度及转归。pSS 合并血小板减少 48 例,其中 26 例为重度血小板减少($PLT < 30 \times 10^9/L$),血小板正常的 pSS 患者 233 例,比较并分析重度血小板减少与血小板正常 pSS 患者的临床资料。结果:重度血小板减少发生率 9.3%。重度血小板减少组贫血、皮疹、脾大、高球蛋白血症的发生率明显高于血小板正常组,抗 SSA 抗体、抗 ACA 抗体、抗 AHA 抗体阳性率明显高于血小板正常组(P 均 < 0.05),疾病活动度亦明显增高($P < 0.05$),且血小板减少程度与疾病活动度呈负相关,差异有统计学意义($r = -0.32, P = 0.026$)。结论:pSS 伴重度血小板减少的发生率约 9.3%,可能与抗 SSA 抗体和脾肿大等因素有关,其皮疹、高球蛋白血症阳性率、疾病活动度明显增高,且疾病活动度 ESSDAI 评分与血小板减少程度呈负相关。

关键词 干燥综合征; 血小板减少; 自身抗体; 疾病活动度

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220204

Clinical and immunological characteristics of patients with severe thrombocytopenia in primary Sjögren syndrome

WANG Ying, LAN Jing-ying, SHI Gui-xiu^{*}. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: SHI Gui-xiu, E-mail: gshi@xmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical and immunological characteristics, disease activity and correlation of primary Sjögren syndrome (pSS) with severe thrombocytopenia. Methods: The clinical manifestations, laboratory examination, disease activity and outcome of 281 pSS patients hospitalized in Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University from January 2014 to January 2020 were retrospectively analyzed. A total of 48 patients were complicated with thrombocytopenia, including 26 cases of severe thrombocytopenia ($platelet < 30 \times 10^9/L$). The clinical data of 233 pSS patients without thrombocytopenia were compared and analyzed. Results: The incidence of severe thrombocytopenia was 9.3%. As compared with the non-thrombocytopenia group, the incidence of anemia, rash, splenomegaly and hyperglobulinemia in the severe thrombocytopenia group was significantly increased ($P < 0.05$), and the positive rates of anti-SSA antibody, anti-ACA antibody and anti-AHA antibody were significantly higher than those in the normal platelet group ($P < 0.05$). The level of disease activity was significantly increased ($P < 0.05$), and negatively correlated with the degree of thrombocytopenia and the level of disease activity ($r = -0.32, P = 0.026$). Conclusion: The incidence of pSS with severe thrombocytopenia was about 9.3%, which may be related to anti-SSA antibody and splenomegaly, etc. The rash, positive rate of hyperglobulinemia and disease activity were significantly increased, and EULAR Sjögren syndrome disease activity index score was negatively correlated with the degree of thrombocytopenia.

Key words Sjögren syndrome; Thrombocytopenia; Autoantibodies; EULAR Sjögren syndrome disease activity index

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)是侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺体的慢性自身免疫性疾病^[1],亦可累及肝、肺、肾、血液系统等多器官或系统^[2]。其中血液系统损害亦很常

见,但重度血小板减少的 pSS 易被误诊,疗效差,出血倾向极高,甚至危及生命^[3]。本文分析 pSS 重度血小板减少患者的临床及免疫学特征、疾病活动度情况。

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:82171779)

^{*}通信作者:石桂秀, E-mail: gshi@xmu.edu.cn, 厦门市镇海路 55 号

资料与方法

一般资料 收集 2014 年 1 月至 2020 年 1 月厦门大学附属第一医院风湿免疫科住院的 pSS 患者 281 例,其中女性 251 例,男性 30 例,年龄 19 ~ 78 岁,平均 (47.16 ± 14.19) 岁,病程 1 个月 ~ 40 年,平均 (44.05 ± 57.18) 个月。诊断标准:281 例 pSS 患者均符合 2002 年美欧修订的干燥综合征国际分类标准(AECG)^[4]或 2016 年美国风湿病学(ACA)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的 pSS 分类标准^[5]。根据指南^[6],血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 的 pSS 为血小板减少组,排除药物性及其他原因导致血小板减少。本研究中血小板减少共 48 例,其中血小板 $<30 \times 10^9/L$ 定为重度血小板减少组^[7],共 26 例,血小板正常组 233 例。血小板正常组与重度血小板减少组的年龄、性别构成比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

方法

观察指标:收集所有患者血常规、免疫学、唇腺活检报告等临床资料。采用日本 Sysmex 五分类血球仪分析血细胞,全自动快速分析仪检测血沉(ESR),全自动生化分析仪检测生化指标。采用比浊法检测类风湿因子(RF)、血清 C 反应蛋白(CRP)、IgG、IgM、IgA、C3、C4 水平。ENA 即抗核提取物抗体谱(包括抗 dsDNA、抗 AHA、抗 AnuA、抗 Sm、抗 nRNP、抗 SSA、抗 SSB、抗 Scl-70、抗 Jo-1、抗 CENPB、抗 RIB)、PR3/MPO/GBM 采用免疫印迹法。抗血小板抗体 ATA 及 PAIgG/IgM/IgA、磷脂抗体(ACA + β_2 GPI)、抗 CCP 检测采用 ELISA 即免疫吸附试验。ANA 定量、pANCA/cANCA 采用间接免疫荧光法。

评判标准:pSS 疾病活动度按照 EULAR 疾病活动度指数^[8](EULAR Sjögren syndrome disease activity index,ESSDAI),包括临床症状、脏器受累情况、血清学变化在内的 13 个条目,按照各自权重计算评分,最终评分 = 各项积分 $\times$ 权重。疗效评定:参照 2020 年中国成人原发免疫性血小板减少症诊断和治疗标准^[9]。①完全缓解(complete remission,CR):治疗后血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血表现;②有效(remission,R):治疗后血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$,比基线升高 2 倍及以上,且无出血表现;③无效(non remission,NR):治疗后血小板 $<30 \times 10^9/L$,或升高幅度低于基线的 2 倍,或有出血;④复发:治疗有效后,血小板再次降低且 $<30 \times 10^9/L$,或低于基线的

2 倍,或再发出血。

统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件和 Prism 8 软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用卡方检验。非正态分布者采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。相关性分析采用 Spearman,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床表现和实验室检查 2 组在发病年龄、性别、病程、唇腺活检、淋巴结及大部分脏器受累方面比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05)。26 例 pSS 重度 PLT 减少组患者血小板均值显著低于血小板正常组($P < 0.0001$);贫血、皮疹、脾大的发生率高于血小板正常组(P 均 <0.05),见表 1。

自身抗体与免疫学指标比较 重度血小板减少组抗 SSA、抗 AHA 和抗 ACA 抗体阳性率明显高于血小板正常组(P 均 <0.05),且重度血小板减少的 pSS 有明显的高球蛋白血症($P < 0.05$),见表 2。

疾病活动度及相关性分析 26 例重度血小板减少组 pSS 患者 ESSDAI 评分为 (17.42 ± 7.42) 分,明显高于血小板正常组($P < 0.0001$),见图 1。同时 pSS 重度血小板减少组血小板计数与疾病活动度 ESSDAI 呈负相关($r = -0.32, P = 0.026$)。

疗效评估 26 例重度血小板减少 pSS 患者经激素、免疫球蛋白静脉滴注冲击、免疫抑制剂,部分使用利妥昔单抗(抗 CD20 抗体)、促红细胞生成素 TPO 等综合治疗,无脾切手术,以出院时血小板计数进行效果评估,并记录出院后 2 周血小板评估复发情况,见表 3。

讨 论

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种常见的自身免疫性疾病,患病率为 0.5% ~ 5.5%,分为原发性和继发性,外分泌腺受累同时可出现多系统损害^[1,2]。pSS 血液系统受累发生率为 10% ~ 24%^[10],三系均可累及,表现为血小板减少、贫血和白细胞减少,可单系或者多系同时发生。pSS 血小板减少发病机制目前尚未明确,目前共识认为免疫相关性的血小板减少症主要有两方面的因素,一是免疫因素导致血小板破坏增多,二是巨核细胞和血小板生成受到抑制,导致血小板生成减少^[11]。T 细胞介导的免疫反应导致 B 细胞高度活化是 pSS 主要疾病特征,B 细胞功能紊乱,产生多种自身抗体,

表 1 2 组患者临床表现及实验室结果比较

项目	重度 PLT 减少组(<i>n</i> = 26)	PLT 正常组(<i>n</i> = 233)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.38 ± 15.01	47.10 ± 13.93	0.550
性别(男/女)	2/24	25/208	0.416
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	35.88 ± 57.70	45.50 ± 59.38	0.416
WBC(× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.55 ± 3.96	6.94 ± 3.71	0.584
WBC 减少[例(%)]	3(11.54)	22(9.44)	0.385
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	117.6 ± 19.37	125.8 ± 18.84	0.789
贫血[例(%)]	11(42.31)	55(23.61)	0.033
PLT(× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	10.61 ± 7.67	252.90 ± 83.25	<0.0001
Cr(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	62.67 ± 15.52	59.90 ± 32.57	0.076
血沉(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	34.91 ± 29.20(<i>n</i> = 18)	40.75 ± 29.81(<i>n</i> = 220)	0.551
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	5.58 ± 10.61(<i>n</i> = 21)	6.89 ± 23.93(<i>n</i> = 228)	0.199
眼干[例(%)]	10(38.46)	121(51.93)	0.207
口干[例(%)]	13(50.00)	153(65.67)	0.114
唇腺活检淋巴灶[例(%)]	13/18(72.22)	152/206(73.78)	0.876
唾液 ECT 摄取障碍[例(%)]	13/13(100)	129/144(89.58)	0.615
唾液 ECT 排泄障碍[例(%)]	12/13(92.31)	125/143(87.41)	0.605
皮疹[例(%)]	8(30.77)	30(12.88)	0.035
关节痛[例(%)]	6(23.08)	38(16.31)	0.409
淋巴结肿大[例(%)]	3(11.54)	23(9.87)	0.685
肺部受累[例(%)]	6(23.08)	96(41.20)	0.073
肾脏受累[例(%)]	2(7.69)	7(3.00)	0.225
肌肉受累[例(%)]	0	7(3.00)	0.803
周围神经受累[例(%)]	0	12(5.15)	0.617
中枢神经受累[例(%)]	1(3.85)	7(3.00)	0.576
脾大[例(%)]	2(7.69)	0	0.030
ESSDAI(分, $\bar{x} \pm s$)	17.42 ± 7.42	8.73 ± 6.91	<0.0001

表 2 2 组自身抗体与免疫学指标

项目	PLT 重度减少组(<i>n</i> = 26)	PLT 正常组(<i>n</i> = 233)	<i>P</i> 值
ANA 阳性[例(%)]	19/26(73.08)	182/215(84.65)	0.160
抗 SSA 阳性[例(%)]	25/26(96.15)	171/213(80.28)	0.047
抗 Ro-52 阳性[例(%)]	22/26(84.62)	165/213(77.46)	0.377
抗 SSB 阳性[例(%)]	7/26(26.92)	67/213(31.46)	0.671
抗 AHA 阳性[例(%)]	3/26(11.54)	2/213(0.94)	0.010
抗 ACA 阳性[例(%)]	5/25(20.00)	7/192(3.65)	0.004
抗 AMA 阳性[例(%)]	1/3(33.33)	1/14(7.14)	0.331
抗 ANCA 阳性[例(%)]	0/16(0)	10/183(5.46)	0.364
抗血小板抗体[例(%)]	9/17(52.94)	—	0.303
RF[例(%)]	4/14(28.57)	12/48(25.00)	0.587
C3(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.94 ± 0.21	1.18 ± 0.42	<0.0001
低 C3[例(%)]	9/23(39.10)	80/217(36.87)	0.824
C4(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.25 ± 0.37	0.22 ± 0.29	0.161
低 C4[例(%)]	3/23(13.04)	11/217(5.07)	0.084
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$)	18.68 ± 6.79	17.06 ± 6.43	0.255
高 IgG 血症[例(%)]	16/22(72.73)	104/211(49.29)	0.044

注:PLT 正常组未检测抗血小板抗体;2 组患者入院前 3 个月内未用过免疫球蛋白静脉滴注冲击治疗,未影响血 IgG 水平;
“—”表示未测

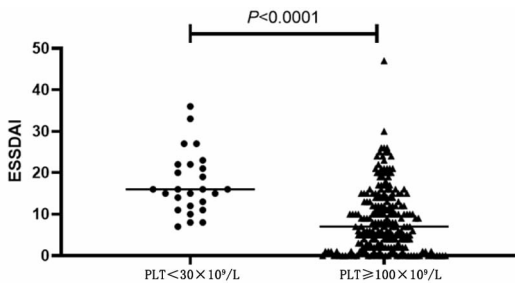


图 1 pSS 重度血小板减少组与血小板正常组疾病活动度对比图

表 3 26 例重度血小板减少 pSS 患者的临床疗效[例(%)]

疗效判定	PLT < 10 × 10 ⁹ /L (n = 18)	PLT (10 ~ 29) × 10 ⁹ /L (n = 8)	PLT > 30 × 10 ⁹ /L (n = 26)
CR	9 (50.00)	2 (25.00)	11 (42.31)
R	8 (44.44)	4 (50.00)	12 (46.15)
NR	1 (5.56)	2 (25.00)	3 (11.54)
2 周复发	1 (5.56)	2 (25.00)	3 (11.54)

进而导致血小板破坏,包括抗血小板抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等^[12]。研究认为这些抗体不仅有抗血小板相关抗原,也有抗骨髓巨核细胞相关抗原^[13]。它们可吸附在血小板表面,破坏血小板膜的结构和完整性,同时被免疫复合物结合的血小板遭到脾脏截留导致破坏,最终导致血小板减少。

本研究显示, pSS 重度血小板减少发生率 9.3%, 与无血小板减少组相比,其整体年龄、性别、病程、口干、眼干、淋巴灶、补体、肺部、肾脏、神经系统等比较,差异无明显统计学意义,与国内外文献结果一致^[14-15],但 pSS 重度血小板减少组患者稍年轻,临床口干、眼干症状较少,贫血、皮疹、脾肿大发生率明显增高(P 均 <0.05),高球蛋白血症发生率和疾病活动度 ESSDAI 评分明显增高($P=0.03, P<0.001$),ESSDAI 最高得分为 47 分在血小板正常组 1 例,该患者因合并中枢神经及外周神经病变故得分高。提示 pSS 合并血小板减少,特别是重度血小板减少患者诊断时较年轻,容易合并皮疹、脾亢进症状,更易处于高免疫活动状态,有较高疾病活动性。重视青年女性、皮疹及查体,动态监测血常规、免疫球蛋白、腹部彩超等有助于早期评估 pSS 血液系统受累特别是血小板减少情况,以及时诊治。

pSS 重度血小板减少组抗 SSA、ACA、AHA 抗体阳性率均明显高于血小板正常组(P 均 <0.05),ANA 及其他 ENA 谱、ANCA、RF、AMA 等无特殊差异。本组 26 例重度血小板减少 pSS 患者中抗 SSA 抗体的阳性率为 96.15%,明显高于血小板正常组 80.28% ($P<0.05$),与国内外研究结果一致^[16,17]。

抗 SSA 抗体阳性与血小板减少间确切的机制尚不明确,有待于更深入的研究。抗心磷脂抗体 ACA 是结缔组织疾病中常见的一种自身抗体,与系统性红斑狼疮患者中血小板减少有关,可与血小板内膜磷脂结合,增加单核巨噬细胞对血小板吞噬和破坏,导致血小板减少;ACA 促使血小板激活,从而易于形成血栓,同时血小板消耗性减少^[18]。本研究结果显示,抗 ACA 抗体阳性率在 pSS 重度血小板减少组为 20%,明显高于血小板正常组 3.6% ($P<0.004$),提示抗磷脂抗体可能参与 pSS 血小板减少发病过程。抗血小板抗体在 pSS 重度血小板减少组占 52.94% (9/17),但本研究中血小板正常 pSS 患者均未检测此抗体,部分血小板减少 pSS 患者也未检测,故无法对比,影响结果判读。T 细胞亚群、IL-2、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子因数据不全面,未纳入统计。同时需要指出的是:pSS 患者发生血小板减少原因很多,并不能直接定义为免疫性血小板减少,需根据临床症状、实验室检查及用药情况等详细鉴别,慎重诊断,根据不同的病因进行治疗,获得更好的疗效及预后。

pSS 出现严重的血小板减少(血小板 $<30 \times 10^9/L$),表现为皮肤黏膜弥漫性出血,治疗若不及时或者为难治性血小板减少者,可出现严重内脏出血,甚至脑出血,死亡率高,需要及时治疗,快速纠正低血小板状态^[9,19]。本组数据中大部分 pSS 血小板减少多为轻中度减少,口服激素及免疫抑制剂效果尚可。本研究中 26 例重度血小板减少患者出院时疗效评估,总缓解率为 88.46%,CR 为 42.31%,无效率为 11.54%,出院后 2 周复发 3 例,其中 2 例为自行停药。另外有 3 例此次入院时已妊娠,出院后规律复诊并顺利分娩。随访该重度血小板减少组 26 例 2 年,死亡 2 例(1 例重症感染合并多器官功能衰竭,1 例消化道大出血)。

pSS 重症血小板减少及难治性血小板减少的诊断与治疗仍然很艰巨,其疾病活动程度更严重,相关抗体阳性率和高球蛋白血症发生率更高,给患者健康及生命造成更大威胁,为避免出现大出血及死亡,改善预后,应提高对 pSS 重度血小板减少危重症的诊治水平。pSS 的机制研究及国际诊疗指南日益更新,本研究作为一个回顾性研究,存在其不足及局限性,需要样本量更大的前瞻性研究或病例对照研究以明确重度血小板减少的病因及危险因素。

参考文献

1 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]陶立坚,高洁生,译. 北京:人民卫生

- 出版社,2006:944.
- 2 Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, et al. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models [J]. J Autoimmun, 2009,33(3-4):190-196.
- 3 中华医学会风湿病学分会. 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2020,59(4):269-276.
- 4 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European study group on classification criteria for Sjögren syndrome. classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group [J]. Ann Rheum Dis, 2002,61(6):554-558.
- 5 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren syndrome-A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2017,76(1):9-16.
- 6 Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011,117(16):4190-4207.
- 7 中国成人血小板减少症急诊管理专家管理共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022,31(2):161-168.
- 8 Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2010,69(6):1103-1109.
- 9 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版) [J]. 中华血液学杂志 2020,41(8):617-623.
- 10 Nishishinya M, Pereda C, Munoz Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren syndrome: a systematic literature review and meta analysis [J]. Rheumatol Intern, 2015,35(1):17-26.
- 11 Liu Y, Chen S, Sun Y, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study [J]. Medicine, 2016,95(50):e5565.
- 12 Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. Curr Opin Hematol, 2007,14(5):511-514.
- 13 Weissbarth E, Baruth B, Mielke H, et al. Platelets as target cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus a platelet specific immunoglobulin inducing the release reaction [J]. Rheumatol Int, 1982,2(5):67-73.
- 14 青玉凤, 周京国, 杨明辉, 等. 原发性干燥综合征伴血液系统损害的临床分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2009,13(2):117-119.
- 15 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Roser Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry) [J]. Rheumatology (Oxford), 2014,53(2):321-331.
- 16 Dai F, Yang G, Rao P, et al. Clinical characteristics of secondary immune thrombocytopenia associated with primary Sjögren syndrome [J]. Front Med (Lausanne), 2020,17(7):138.
- 17 高波, 周磊, 高泉. 伴有血小板减少的原发性干燥综合征患者的临床特点分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2016,20(3):176-177.
- 18 国家风湿病数据中心, 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测业委员会, 国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2019,58(7):496-500.
- 19 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren syndrome with topical and systemic therapies [J]. Ann Rheum Dis, 2020,79(1):3-18.

(2022-01-15 收稿 2022-03-25 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。

DNA 免疫吸附序贯联合免疫抑制剂治疗 系统性红斑狼疮的临床观察^{*}

董莉^{1*} 万琦¹ 陈盼¹ 张蓉¹ 江涛² 李荣达¹ 毛捷¹

荆州市中心医院(长江大学附属荆州医院) ¹ 风湿免疫科 ² 医学检验部,湖北荆州 434020

摘要 目的:观察 DNA 免疫吸附治疗对系统性红斑狼疮(SLE)患者抗 dsDNA 抗体的清除作用以及序贯联合免疫抑制剂治疗的疗效反应。方法:收集 2017 年 8 月至 2021 年 8 月荆州市中心医院风湿免疫科收治的 SLE 患者,选择体内抗 dsDNA 抗体高滴度阳性的活动期 SLE 患者 36 例,常规治疗基础上联合 DNA 免疫吸附治疗,观察患者治疗前、后自身抗体及血液生化指标的变化,吸附治疗后给予免疫抑制剂,随访至少 12 周。结果:吸附治疗后患者体内抗 dsDNA 抗体滴度显著下降,平均降幅(66.4% ± 12.8%),高滴度抗核抗体的患者显著减少。随访中,33 例患者病情维持稳定,3 例患者在 1~2 年后,抗 dsDNA 抗体再次上升,重复行 DNA 免疫吸附治疗,病情稳定。结论:DNA 免疫吸附可以在短期内明显清除抗 dsDNA 抗体,有助于快速缓解病情,序贯联合免疫抑制剂治疗有助于实现疾病的长期稳定。

关键词 DNA 免疫吸附; 抗 dsDNA 抗体; 免疫抑制剂

中图分类号 R593.24⁺1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220205

Clinical observation of sequential DNA immunoadsorption and immunosuppressant in the treatment of systemic lupus erythematosus DONG Li^{1*}, WAN Qi¹, CHEN Pan¹, ZHANG Rong¹, JIANG Tao², LI Rong-da¹, MAO Jie¹.

¹Department of Rheumatology and Immunology, ²Department of Clinical Laboratory, Jingzhou Central Hospital(Jingzhou Hospital, Yangtze University), Hubei Jingzhou 434020, China

Corresponding author: DONG Li, E-mail: susan-2001@163.com

Abstract Objective: To observe the curative effect of DNA immunoadsorption on the clearance of anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the efficacy response to sequential therapy combined with immunosuppressant therapy. Methods: A total of 36 patients with active SLE with high titer anti-dsDNA antibody were collected from Department of Rheumatology and Immunology of Jingzhou Central Hospital from August 2017 to August 2021. Patients were treated with DNA immunoadsorption on the basis of conventional treatment. The changes of autoantibodies and blood biochemical indicators were observed before and after treatment. Immunosuppressants were given after adsorption treatment. The patients were followed up for at least 12 weeks. Results: The titer of anti-dsDNA antibody in patients decreased significantly after DNA immunoadsorption therapy, with an average decrease of (66.4% ± 12.8%), and the number of patients with high titer of ANA decreased significantly. During the follow-up, 33 patients remained stable, and anti-dsDNA antibody in 3 patients increased again after 1 to 2 years, with repeated DNA immunoadsorption treatment and a stable condition. Conclusion: DNA immunoadsorption can significantly eliminate anti-dsDNA antibody in a short period of time, which is helpful to rapid remission of the disease, and sequential therapy in combination with immunosuppressant can help patients achieve long-term stability of the disease.

Key words DNA immunoadsorption; Anti-dsDNA antibody; Immunosuppressant

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,患者免疫功能紊乱,产生大量致病性自身抗体,在血循环中抗双链 DNA(dsDNA)抗体与核抗原形成 DNA-抗 DNA 抗体免疫复合物(immune complex, IC),沉积于靶器官,进而出现器官损害^[1];抗 dsDNA 抗体滴度与疾病活动度显著相关^[2]。因此,减少患者体内抗 dsDNA 抗体,

有利于尽快缓解 SLE 病情。DNA 免疫吸附(DNA immunoadsorption, DNA-IA)利用抗原抗体结合原理,通过吸附材料迅速减少乃至清除患者体内的抗 dsDNA 抗体和抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)。本文分析 36 例活动期 SLE 患者采用 DNA-IA 序贯联合糖皮质激素及免疫抑制剂治疗前、后的免疫及生化指标变化,观察其疗效和安全性,报道如下。

^{*}基金项目:荆州市科技计划发展项目(No:2018083)

^{*}通信作者:董莉, E-mail: susan-2001@163.com, 湖北省荆州市荆州区荆中路 60 号

资料与方法

一般资料 收集 2017 年 8 月至 2021 年 8 月荆州市中心医院风湿免疫科收治的 SLE 患者,患者经评估处于疾病活动期的抗 dsDNA 抗体高滴度阳性(高于 3 倍正常值),与患者及家属沟通后签署 DNA-IA 治疗知情同意书,有 37 例患者接受了 DNA-IA 治疗,除 1 例放弃治疗,未能随诊,其余 36 例患者均治疗随访 12 周以上,其中 3 例患者间隔 1 ~ 2 年后因病情反弹重复行 DNA-IA 治疗,故以坚持治疗的 36 例患者共计 39 例次治疗的资料纳入本研究进行分析。患者均符合 2012 年国际狼疮研究临床协作组(Systemic Lupus International Collaborating Clinic,SLICC)SLE 分类标准以及 2019 年欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism,EULAR)/美国风湿病学会(American College of Rheumatology,ACR)的 SLE 分类标准^[3]。排除标准:①凝血功能异常;②生命体征不稳定;③严重心律失常;④血小板计数 $<20\times10^9/L$ 。

36 例患者中,男性 4 例,女性 32 例,男女比 1:8;接受治疗时有 3 例次青少年患者,年龄分别是 12 岁、13 岁、17 岁;患者最大年龄 59 岁,平均年龄 (31.7 ± 4.8) 岁;病程最长 35 年,最短 2 周,平均病程 (55.33 ± 11.55) 月。在进行 DNA-IA 治疗前均以 SLE 活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI-2000)评分标准行疾病活动度评估,最低 6 分,最高 24 分,平均 (12.77 ± 4.69) 分;以 SLE 国际合作组损伤指数(SLICC/ACR damage index,SDI)进行疾病损伤评估,27 例次 $SDI\geq1$,SDI 最高 4 分,平均 (1.38 ± 1.23) 分。

方法 DNA-IA 治疗前患者均接受糖皮质激素、硫酸羟氯喹等常规治疗,既往使用免疫抑制剂者继续应用。采用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的 DNA230 免疫吸附柱和 JF-800A 型血液灌流机进行治疗,血泵流速为 200ml/min,单次吸附时间为 2 ~ 2.5 h,隔天重复治疗一次,治疗 3 次为一个疗程。3 次免疫吸附治疗完成后,均给予免疫抑制剂治疗,其中 12 例患者予静脉输注环磷酰胺,15 例患者口服吗替麦考酚酯,7 例患者口服环孢菌素,2 例患者口服他克莫司;疾病缓解后激素逐渐减量(每 2 周减量 10% ~ 20%)至每天 5 ~ 10 mg 泼尼松口服。

监测指标 36 例患者共行 39 个疗程 DNA-IA 治疗,吸附前均检测血尿常规、凝血功能、生化检测、抗磷脂抗体谱、抗人球蛋白试验、补体及免疫球蛋

白、淋巴细胞亚群,所有患者均采用间接免疫荧光法检测 ANA 滴度及荧光模型,线性免疫印迹法检测 ENA 抗体及抗 dsDNA 抗体,其中 28 例次采用酶联免疫吸附法定量检测抗 dsDNA 抗体;吸附治疗完成后 48 h 内复查;随后每 2 ~ 4 周随访,疾病稳定后每 3 个月随访 1 次。

统计学分析 采用 Graphpad prism Vresion 6.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,治疗前、后的免疫学指标及生化指标采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床表现 36 例 SLE 患者临床表现,见表 1。

表 1 36 例 SLE 患者 DNA-IA 治疗前临床表现[例(%)]

项目	数据(<i>n</i> = 36)
症状	
肾脏受累	25(69.4)
血细胞减少	23 (63.9)
关节肿痛	21 (58.3)
皮肤受累	21 (58.3)
浆膜腔积液	12 (33.3)
发热	11 (30.6)
脱发	10(27.8)
雷诺现象	7(19.4)
狼疮性脑病	6(16.7)
口腔黏膜溃疡	6(16.7)
间质性肺病	4(11.1)
肺动脉高压	4(11.1)
慢性肾衰竭	4(11.1)
自身免疫性溶血性贫血	3(8.3)
抗磷脂综合征	1(2.8)
肠系膜血管炎	1(2.8)
上消化道出血	1(2.8)
合并症	
高脂血症	16(44.4)
甲状腺功能异常	12(33.3)
高血压	8(22.2)
股骨头坏死	3(8.3)
2 型糖尿病	3(8.3)
呼吸道感染	3(8.3)
合并妊娠	2(5.6)
冠心病	2(5.6)
类风湿关节炎	1(2.8)
原发性胆汁性胆管炎	1(2.8)
乙肝病毒感染	1(2.8)
丙肝病毒感染	1(2.8)
EB 病毒感染	1(2.8)
腺病毒感染	1(2.8)

治疗经过 1 例伴有重度贫血患者在第一次吸附治疗过程中感轻度胸闷,输注红细胞后,后续2 次治疗过程中未诉不适;1 例狼疮性肾炎、慢性肾脏病3 期患者治疗期间血压上升,血压最高213/112 mmHg,予以硝苯地平片含服后血压降至155/95 mmHg;2 例患者治疗中管路中可见小凝血块,追加肝素后治疗顺利;其他患者治疗期间未主诉不适。治疗过程中所有患者心率、呼吸频率、血氧饱和度平稳,总体血压比上机前略有下降,均在生理范围内,无需特殊处理。2例患者结束治疗后颈静脉置管处少许渗血,

给予更换敷料处理后无继续渗血。

血常规变化 33 例次治疗后血小板计数较前下降,其中 16 例低于 $100 \times 10^9/L$,最低 $43 \times 10^9/L$,均在 1 ~ 5 d 内恢复至 IA 治疗前的水平,均 $\geq 50 \times 10^9/L$;血红蛋白治疗前、后基本无变化;治疗后白细胞计数升高,见表 2。

肝肾功能 血浆白蛋白、丙氨酸氨基转移酶水平治疗前、后比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后血肌酐降低、肾小球滤过率升高,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 DNA-IA 治疗前、后一般指标变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	P 值
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	159.40 ± 12.12	119.20 ± 10.45	<0.0001
血红蛋白 (g/L)	103.00 ± 3.87	102.40 ± 4.38	>0.05
白细胞 ($\times 10^9/L$)	5.08 ± 0.65	8.58 ± 0.91	<0.0001
白蛋白 (g/L)	30.41 ± 1.54	29.94 ± 1.56	>0.05
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	26.66 ± 3.93	28.20 ± 3.42	>0.05
血清尿素氮 (mmol/L)	5.89 ± 0.47	6.41 ± 0.57	>0.05
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	69.72 ± 6.05	64.06 ± 5.09	<0.01
肾小球滤过率 (mL/min)	113.90 ± 9.06	123.10 ± 9.19	<0.05

自身抗体 DNA-IA 治疗后抗 dsDNA 抗体水平显著下降,平均下降幅度为($66.4\% \pm 12.8\%$),12 周时继续下降,见表 3;ANA 滴度有不同程度下降,见表 4,其中高滴度 ANA($>1:3200$)患者所占比例由 43.59% 下降至 2.56%;部分患者抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 SmD1 抗体、抗 $\mu 1$ -RNP 抗体、抗 60KD-SSA 抗体转阴,见图 1。

补体和免疫球蛋白 DNA-IA 治疗后补体 C3 水平有轻度回升,原升高的 IgG 水平明显下降,治疗后 12 周时继续保持补体回升、IgG 下降的趋势,见表 3。

疾病活动度和损伤指数 DNA-IA 治疗完成后 12 周,再次进行 SLEDAI-2000 及 SDI 评估。SLEDAI-2000 显著下降,最高为 10 分,有 3 例患者达到 0 分,平均(3.92 ± 2.76)分。SLEDAI-2000 分布见表 4;SDI 为(1.15 ± 1.25)分,较治疗前有所下降,但差异无统计学意义。

随访 DNA-IA 治疗完成后,每月随访一次,至少随访 12 周,患者的抗 ds-DNA 抗体水平继续呈现下降趋势,病情好转并持续稳定。其中 3 例患者 1 ~ 2 年后抗 dsDNA 抗体滴度再次升高,均未超过初次治疗时的水平,伴随皮疹、脱发等疾病轻度复发的临床症状,分别再次给予 DNA-IA 治疗,之后病情稳定。

讨 论

SLE 的发病机制非常复杂,最主要的发病机制是Ⅲ型变态反应,即免疫复合物型免疫反应。SLE 患者体内可以产生多种致病性自身抗体,其中抗 ds-DNA 抗体对于形成 IC 起着首要的作用,DNA-抗 DNA 抗体 IC 在血循环中被单核细胞吞噬,刺激产生白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α

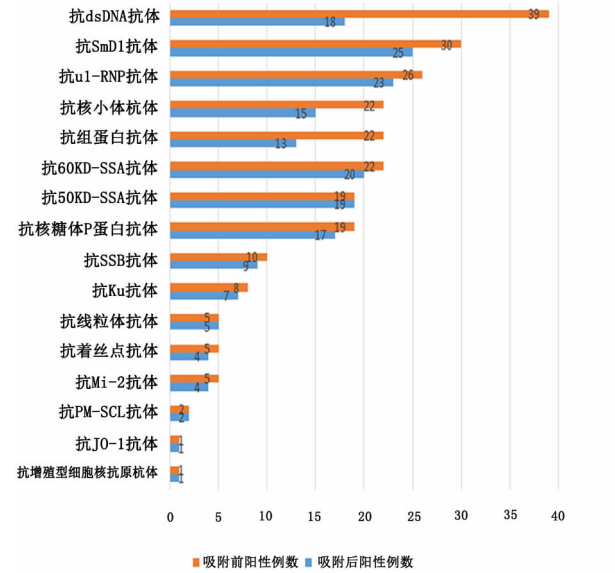


图 1 39 例次患者自身抗体变化情况(线性免疫印迹法)

表 3 DNA-IA 治疗前、后抗 dsDNA 抗体滴度及免疫学指标变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	治疗 12 周	P1 值	P2 值
抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)	1335.00 $\pm$ 361.10	411.80 $\pm$ 97.30	177.80 $\pm$ 174.60	<0.01	<0.001
C3 (g/L)	0.51 $\pm$ 0.25	0.57 $\pm$ 0.23	0.78 $\pm$ 0.40	<0.01	<0.0001
C4 (g/L)	0.12 $\pm$ 0.09	0.13 $\pm$ 0.1	0.16 $\pm$ 0.11	>0.05	<0.01
IgG (g/L)	21.72 $\pm$ 3.91	14.98 $\pm$ 1.57	12.29 $\pm$ 1.75	<0.01	<0.01
IgA (g/L)	2.68 $\pm$ 1.19	2.42 $\pm$ 0.92	2.36 $\pm$ 0.09	<0.01	<0.01
IgM (g/L)	1.19 $\pm$ 0.84	1.05 $\pm$ 0.63	1.07 $\pm$ 0.53	>0.05	<0.05

注:P1:代表 DNA-IA 治疗前、后比较;P2:代表 DNA-IA 治疗前与治疗 12 周比较

表 4 39 例次 DNA-IA 治疗前、后 ANA 滴度变化
及 SLEDAI-2000 评估[例(%)]

项目	治疗前	治疗后
ANA 滴度		
>1:3 200	17(43.59)	1(2.56)
1:3200	15(38.46)	13(33.33)
1:1000	5(12.82)	19(48.72)
1:320	2(5.13)	6(15.38)
SLE-DAI2000		
0 分	0	3(7.69)
1 分~6 分	1(2.56)	29(74.36)
7 分~12 分	19(48.72)	7(17.95)
>12 分	19(48.72)	0

(tumour necrosis factor- α , TNF- α)等多种细胞因子,激发内皮细胞释放细胞粘附因子,驱使炎性细胞移行至血管周围,导致血管炎的产生;组蛋白与肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)成分硫酸乙酰肝素有高亲和力,DNA-抗 DNA 抗体 IC 还可吸附于 GBM,GBM 由于电荷发生变化或炎症反应的激发而改变通透性,进而出现蛋白尿、血尿;某些抗 DNA 抗体还可以连接到活细胞表面,或进入细胞,连接到胞浆或细胞核上,介导抗体依赖的细胞毒作用。普遍公认,抗 ds-DNA 抗体的产生和进一步形成 DAN-抗 DNA 抗体 IC,是 SLE 发病致病的关键^[4,5],而且,抗 dsDNA 抗体滴度与疾病活动度显著相关,体内存在的抗 dsDNA 抗体越多,形成的 IC 越多,也将可能造成更多更严重的器官损害。因此,减少患者体内存在的抗 dsDNA 抗体,有利于尽快缓解 SLE 患者的病情,保护器官,减轻脏器损伤。

免疫吸附技术是近年来发展起来的一种治疗方法,属于血液净化领域的一种手段。美国血浆分离协会(American Society for Apheresis, ASFA)的多版指南指出在重症狼疮、狼疮肾炎或狼疮合并妊娠中,免疫吸附可作为一种治疗策略^[6];国内孙世澜^[7]阐述了血液净化治疗膜性肾炎的疗效。我们采用的 DNA230 免疫吸附柱,是利用免疫反应原理,以高度纯化的 DNA 分子片段作为配基,固定于特殊包膜包

被的炭化树脂上,能特异性识别和吸附患者体内致病性自身抗体,降低 ANA 的滴度,清除体内致病性免疫活性物质。

本组 SLE 患者平均病程 4.6 年,均存在高滴度抗 dsDNA 抗体,SLEDAI-2000 为(12.77 $\pm$ 4.69)分,还有部分患者存在新发的肠系膜血管炎、重度肺动脉高压、严重的自身免疫性溶血性贫血、新近心肌梗死,通过 SLE-DAI2000 未能完整体现出其疾病活动,SDI 指数平均(1.38 $\pm$ 1.23)分,基线器官损伤明显。本组 SLE 患者呈现出长病程、疾病活动明显、基线脏器损伤的特征,接受 DNA-IA 治疗后,抗 dsDNA 抗体滴度较治疗前显著下降,下降幅度平均为(66.4% $\pm$ 12.8%);有 82.1%(32/39)患者在 DNA-IA 治疗后抗核抗体滴度下降;此外,还有部分患者抗 SmD1 抗体、抗 μ 1-RNP 抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗 60KD-SSA 抗体在免疫吸附后转阴,尤其抗组蛋白抗体、抗核小体抗体转阴率分别为 40.9%(9/22)、31.8%(7/22);在 SLE 的发生过程中,抗核小体抗体的产生可能更早于抗 dsDNA 抗体,抗核小体抗体和抗组蛋白抗体及其抗原抗体复合物在 SLE 的发病机制中起关键作用^[8,9];与此同时,患者的补体 C3、C4 较治疗前有所上升,C3 升高有显著统计学意义,原升高的 IgG 下降,可能是自身抗体减少后,异常亢进的免疫反应趋于平衡,形成抗原抗体免疫复合物减少,对补体的消耗随之降低。由此分析,DNA-IA 治疗在短期内对自身抗体有较强的清除作用,尤其在降低 ANA 与抗 dsDNA 抗体方面疗效显著,与既往报道一致^[10],与单纯药物治疗相比,致病性自身抗体下降更快,有助于快速缓解病情。

2 例患者就诊时合并妊娠,分别孕 9 周和孕 23 周,其 SLEDAI-2000 评分分别是 17 分和 15 分,在完成 1 个疗程 DNA-IA 治疗后短期内仍然有大量蛋白尿伴有严重低蛋白血症和高度水肿,难以坚持继续妊娠^[11],均人工终止妊娠,继续接受药物治疗。

约有 20% SLE 患者在青少年及儿童时期发病, 儿童 SLE 患者病死率更高^[12]。儿童 SLE 的诊断同样推荐使用 2012 年 SLICC 分类标准以及 2019 年 EULAR/ACR 分类标准, 采用 SLEDAI-2000 和 SDI 评分分别评估患儿疾病活动度和脏器损伤程度。流行病学调查结果显示, 对于重症 SLE 患儿, DNA-IA 治疗后 SLEDAI、ANA 滴度、抗 ds-DNA 抗体、免疫球蛋白明显下降, 补体回升, 好转率为 87.8%^[13]。《儿童血浆置换临床应用专家共识》指出, 对于自身抗体高滴度阳性的重症活动性 SLE 患儿, 可以给予 DNA-IA 治疗^[14]。本组 3 例青少年患者接受 DNA-IA 治疗后, 病情迅速缓解, 减少了对激素的需求量, 生长发育未见异常, 疗效与国内研究相近^[15]。

血液净化治疗对于患者血液动力学未产生不良影响^[16]。血小板计数在治疗后短期呈现一过性下降, 可能与治疗过程中血小板消耗有关, 但均处于安全值范围, 除了个别患者在颈静脉置管处有少许可控制的渗血外, 没有其他出血倾向, 血小板计数均迅速恢复; 血红蛋白、血清白蛋白水平在 DNA-IA 治疗前、后均没有明显变化, 提示免疫吸附治疗不消耗红细胞和血浆蛋白。DNA-IA 治疗中引出体外循环的患者, 血液经吸附出致病抗体后再回输患者体内, 出血风险低, 无需输注外来血浆或血浆代用品, 节约了血液制品, 减少了血制品相关感染的风险。DNA-IA 治疗需要防范相关不良反应, 例如低血压、穿刺部位出血、管路堵塞、过敏反应等。

DNA-IA 能在短期内减少清除体内的致病性自身抗体, 但并不能从源头上控制异常的免疫反应, 如果没有及时联合必要的药物治疗, 会出现疾病反弹现象, 究其原因, 可能有: ①病因未去除, 自身抗体还在继续产生; ②致病性自身抗体在体液中重新分配。SLE 患者接受免疫净化治疗, 必须联合必要的药物治疗。本组患者在免疫吸附治疗前、后均给予糖皮质激素及抗疟药物治疗, 免疫吸附治疗后接受不同的免疫抑制剂治疗, 这些免疫抑制剂通过不同机制抑制淋巴细胞的异常活化, 能够从源头上减少致病性自身抗体产生, 减轻免疫反应, 减少复发风险, 与 DNA-IA 联合序贯治疗 SLE 患者, 进而维持疾病长期稳定。

参考文献

- 1 Yung S, Chan TM. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells—their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis [J]. Clin Immunol, 2017, 185(185):40-50.
- 2 Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. KELLEY & FIRESTEIN Textbook of Rheumatology [M]. 栗战国, 左晓霞, 朱平译. 北京: 北京大学医学出版社, 2020:902-904.
- 3 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3):172-185.
- 4 娄雪, 廖莉, 赵若彤, 等. 抗 dsDNA 抗体、补体 C3 及其他实验室指标对于诊断系统性红斑狼疮肾损伤的临床意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2):49-53.
- 5 平利峰, 王晓磊, 孙凤艳, 等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(3):289-292.
- 6 Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical Practice—Evidence-Based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue [J]. J Clin Apher, 2019, 34(3):141-194.
- 7 孙世澜. 特发性膜性肾炎的血浆净化治疗 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4):281-281.
- 8 王艳萍, 邹麟, 郭婷, 等. 抗核糖体 P 蛋白、抗 Smith、抗 dsDNA、抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(5):353-360.
- 9 徐锦, 郑卫民, 黄玉辉, 等. 抗核小体抗体在儿童系统性红斑狼疮中的诊断意义 [J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(12):978-980.
- 10 贾捷婷, 魏华, 张育等. 免疫吸附治疗重症系统性红斑狼疮的临床疗效及安全性研究 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12):1814-1817.
- 11 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组, 国家风湿病数据中心. 中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(14):1056-1060.
- 12 殷蕾, 周伟. 系统性红斑狼疮危象 [J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(5):324-329.
- 13 中国医师协会儿科医师分会血液净化专家委员会. 血液净化治疗儿童重症系统性红斑狼疮多中心流行病学调查 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7):521-527.
- 14 中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会. 儿童血浆置换临床应用专家共识 [J]. 中国实用儿科临床杂志, 2018, 33(15):1128-1135.
- 15 刘凡, 尹薇. DNA 免疫吸附治疗小儿系统性红斑狼疮对血清 D-二聚体、IL-23 水平的影响 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2020, 60(1):65-68.
- 16 李建, 马龙, 李岩杨等. 连续性低效血液透析与连续性血液净化对危重症患者血液动力学的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):216-220.

(2021-12-20 收稿 2022-02-23 修回)

结缔组织病相关间质性肺疾病患者血清 25-羟维生素 D3 水平与调节性 T 细胞相关^{*}

吴彩云 吴金如 姚香萍 郭娥 曾宪升^{*}

湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院呼吸内科,湖北襄阳 441000

摘要 目的:探讨结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD)患者血清 25-羟维生素 D3 与调节性 T 细胞(Treg)的相关性。方法:选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月襄阳市中心医院呼吸内科住院的 30 例确诊的 CTD-ILD 患者为研究组,另选取同期健康志愿者 30 例作为对照组。采用 ELISA 法检测受试者外周血 25-羟维生素 D3 及血清中白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)水平,流式细胞术检测外周血 Treg 水平。比较 2 组检测结果,并对患者 25-羟维生素 D3 与血 Treg、IL-10、TGF- β 水平的相关性进行分析。结果:研究组患者的血清 25-羟维生素 D3、血 Treg、TGF- β 、IL-10 水平明显低于对照组(P 均 <0.05);CTD-ILD 患者血清 25-羟维生素 D3 水平与血 Treg、IL-10、TGF- β 水平呈正相关(P 均 <0.05)。结论:CTD-ILD 患者血清 25-羟维生素 D3 水平显著低于健康者,25-羟维生素 D3 可能通过调控 TGF- β 水平影响 Treg 的分化及功能维持。

关键词 结缔组织病相关间质性肺疾病;血清 25-羟维生素 D3;Treg 细胞;白细胞介素-10;转化生长因子- β
中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220206

Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D3 and regulatory T cells in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease WU Cai-yun, WU Jin-ru, YAO Xiang-ping, GUO E, ZENG Xian-sheng^{*}. Department of Respiratory Medicine, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Hubei Xiangyang 441000, China

Corresponding author: ZENG Xian-sheng, E-mail: 310355055@qq.com

Abstract Objective: To Investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D3 and regulatory T cells (Treg) in patients with connective tissue-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). Methods: A total of 30 CTD-ILD patients in the Respiratory Department of Xiangyang Central Hospital from June 2018 to December 2019 were selected as the observation group and 30 healthy subjects served as the control group. ELISA was used to detect the levels of serum 25-hydroxyvitamin D3, interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- β (TGF- β) in serum, and flow cytometry was used to detect the Treg in peripheral blood. The results of two groups were compared and the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D3 and Treg, IL-10, TGF- β was analyzed. Results: The serum 25-hydroxyvitamin D3 level, Treg, IL-10 and TGF- β levels in the CTD-ILD group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that serum 25-hydroxyvitamin D3 was positively correlated with Treg, IL-10 and TGF- β ($P < 0.05$). Conclusion: The levels of serum 25-hydroxyvitamin D3 in CTD-ILD were significantly low, which may be involved in the occurrence and development of CTD-ILD through regulating the level of TGF- β which influences the differentiation and function of Treg cells.

Key words Connective tissue-associated interstitial lung disease; Serum 25-hydroxyvitamin D3; Regulatory T cells; Interleukin-10; Transforming growth factor- β

结缔组织病相关间质性肺疾病(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)患者常常死于间质性肺炎、肺纤维化的进展,研究表明调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)功能缺陷可能参与了 CTD-ILD 疾病发生、发展,表现为其功能性细胞因子转化生长因子- β (transforming

growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平的异常^[1-4]。维生素 D 不仅可调节钙的代谢,还具有一定的免疫调节功能^[5], 25-羟维生素 D3 是维生素 D 的中间代谢产物及活性形式,在循环系统中水平稳定,本研究通过检测患者外周血 25-羟维生素 D3、Treg 细胞及细胞因子 TGF- β 、

^{*}基金项目:湖北省卫生健康委员会 2019~2020 年度指导性项目(No:WJ2019F088)

^{*}通信作者:曾宪升, E-mail: 310355055@qq.com, 湖北省襄阳市襄城区荆州街 136 号

IL-10 水平,分析 25-羟维生素 D3 与 Treg 的相关性,探讨维生素 D 在 CTD-ILD 发病中的免疫调节作用。

资料与方法

一般资料 收集 2018 年 6 月至 2019 年 12 月襄阳市中心医院呼吸内科住院的 30 例 CTD-ILD 患者的临床资料,其中男性 12 例,女性 18 例,年龄 33~80 岁,平均(52.1±9.6)岁;年龄≥50 岁 19 例,<50 岁 11 例。既往吸烟史 8 例(26.7%);平均体重指数(body mass index,BMI)(21.5±2.9)kg/m²。胸部高分辨率 CT 表现为网格状影 11 例(36.7%),磨玻璃影 16 例(53.3%),实变影 8 例(26.7%),结节影 6 例(20%),见表 1。其中多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺疾病(polymyositis/dermatomyositis-associated ILD,PM/DM-ILD)13 例、类风湿性关节炎相关间质性肺疾病(rheumatoid arthritis-associated ILD,RA-ILD)8 例、系统性红斑狼疮相关间质性肺疾病(systemic lupus erythematosus-associated ILD,SLE-ILD)3 例、未分化结缔组织病相关间质性肺疾病(undifferentiated connective tissue disease-associated ILD,UCTD-ILD)6 例。所有入选患者均符合各种结缔组织病的分类诊断标准及 ILD 的诊断标准^[6-10]。排除职业、环境、遗传、药物、感染、恶性肿瘤等引起的肺间质性病变,其他器脏的严重疾病,精神病及恶性肿瘤,所有患者近 4 周内无糖皮质激素、免疫调节剂及维生素 D 制剂使用史。同时选取 30 例无基础肺疾病的健康志愿者作为对照组,其中男性 16 例,女性 14 例,年龄 27~78 岁,年龄≥50 岁 17 例,<50 岁 13 例。CTD-ILD 组与健康对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情并签署同意书。

方法 采集 2 组受试者空腹静脉血 3 mL,1 800 转/min 离心 10 min 后获取血清,采用 ELISA

法检测血清 25-羟维生素 D3 水平,25-羟维生素 D3 检测试剂盒购自美国 GE 公司,严格按照试剂说明书进行操作。

采用美国 Beckman-Coulter 流式细胞仪检测 Treg 细胞(CD4+CD25+CD127low/-T 细胞),试剂盒购自 Beckman-Coulter USA 公司;采用 ELISA 法检测血清中 IL-10、TGF-β 细胞因子的表达,试剂盒购自 R&D USA 公司。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,外周血 25-羟维生素 D3 与 Treg 细胞、细胞因子的相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清 25-羟维生素 D3 水平 CTD-ILD 组血清 25-羟维生素 D3 水平明显低于对照组,见表 2。

免疫指标 CTD-ILD 组患者的 CD4+CD25+CD127low/-T 细胞、功能性细胞因子 IL-10、TGF-β 水平明显低于对照组(P 均<0.05),见图 1,表 2。

相关性分析 CTD-ILD 组血清 25-羟维生素 D3 水平与外周血 Treg 细胞的水平呈正相关($r=0.55$, $P<0.05$),与细胞因子 IL-10、TGF-β 水平亦呈正相关(分别为 $r=0.43$, $P<0.05$ 及 $r=0.58$, $P<0.05$),见图 2。

讨 论

结缔组织病是临床上导致间质性肺疾病最主要的原因之一,不同的结缔组织病导致间质性肺疾病发生率差异较大,本次研究显示 30 例常见 CTD-ILD 中以 PM/DM 最多见(43.3%),其次分别为 RA(26.7%)、UCTD(20%)、SLE(10%)。CTD 患者发生 ILD 机制不明,现有研究表明,Treg 数量及功能异常与肺纤维化发生有密切关系^[1~4],而 IL-10、

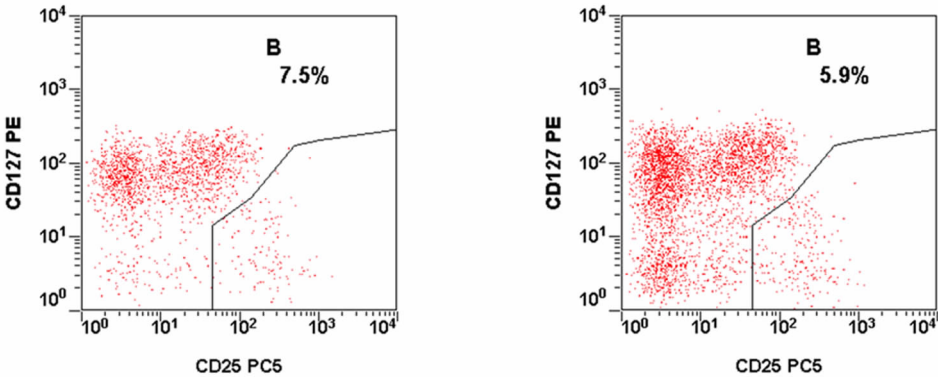
表 1 30 例 CTD-ILD 患者的临床资料

项目	RA-ILD($n=8$)	PM/DM-ILD($n=13$)	SLE-ILD($n=3$)	UCTD-ILD($n=6$)	合计($n=30$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.6±11.9	49.0±9.4	37.6±7.8	58.7±9.2	52.1±9.6
性别(男/女)	4/4	5/8	1/2	2/4	12/18
吸烟史[例(%)]	3(37.5)	4(30.8)	0	1(16.7)	8(26.7)
网格影[例(%)]	5(62.5)	3(23.1)	1(33.3)	2(33.3)	11(36.7)
磨玻璃影[例(%)]	2(25)	8(61.5)	2(66.7)	4(66.7)	16(53.3)
实变影[例(%)]	1(12.5)	4(30.8)	1(33.3)	2(33.3)	8(26.7)
结节影[例(%)]	3(37.5)	2(15.4)	0	1(16.7)	6(20)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.2±4.1	20.8±2.6	20.3±1.3	22.7±3.3	21.5±2.9

表 2 2 组血清 25-羟维生素 D3、Treg、IL-10、TGF-β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	25-羟维生素 D3 (ng/mL)	Treg(%)	IL-10 (pg/mL)	TGF-β (pg/mL)
对照组	30	32.7 ± 6.3	5.6 ± 1.2	100.7 ± 56.3	549.3 ± 337.8
CTD-ILD 组	30	21.8 ± 5.9 *	3.9 ± 1.4 *	71.4 ± 25.5 *	359.0 ± 247.1 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$



注:选取其中 2 个受试者为代表的流式图进行淋巴细胞亚群观察,左侧为健康对照者 Treg,右侧为 CTD-ILD 患者 Treg, CD25 + CD127low/Treg 以 CD4 设门

图 1 CD4 + CD25 + CD127low/-Treg 细胞流式图

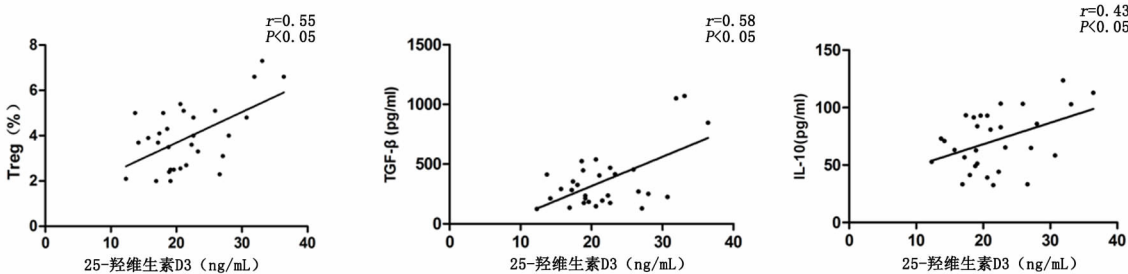


图 2 25-羟维生素 D3 与 Treg 细胞、IL-10、TGF-β 的相关性分析

TGF-β是 Treg 发挥免疫调节的重要效应分子,同时 TGF-β 通过 Smad 信号通路促进 CD25、CTLA-4、GITR 等 Treg 分子标记的表达,在 Treg 分化和增殖过程中发挥关键作用,而分化成熟的 Treg 通过分泌 TGF-β 发挥抗炎作用,同时有助 Treg 的进一步分化和功能的维持^[11,12]。CD127 低表达是 Treg 的一个固有特性^[13],本研究采用 CD4 + CD25 + CD127low/-T 细胞作为 Treg 的特异性标志对其进行鉴别,结果显示:在 CTD-ILD 患者体内 Treg 及其功能性因子 IL-10、TGF-β 水平明显低于对照组,CTD-ILD 患者体内存在 Treg 细胞水平低下及其功能障碍,这与 Kotsianidis 等^[4] 研究结果相似,提示 Treg 可能与 CTD-ILD 发生有关。进一步相关性分析发现,Treg 减少同时伴随 25-羟维生素 D3 水平降低,两者呈正相关关系,提示 CTD-ILD 患者中 Treg 数量的减少可能与 25-羟维生素 D3 有关,25-羟维生素 D3 可通过某种机制影响 Treg 细胞的分化及功能维持。

25-羟维生素 D3 不仅调节钙磷及骨矿化代谢^[14],还具有调控 Treg 的免疫功能^[5,15],CD4 + CD25 + T 淋巴细胞在 25-羟维生素 D3 及 TGF-β 的刺激作用下分化为 CD4 + CD25 + Foxp3 + 调节 T 细胞明显增多^[16]。在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症等患者体内均存在 25-羟维生素 D3 水平下降,并影响患者的病情及预后^[17,18],补充治疗可升高患者体内 Treg 的水平,促进 TGF-β 分泌增加^[19]。25-羟维生素 D3 在呼吸系统疾病中的研究主要集中于慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺炎、肺结核^[20],而在 CTD-ILD 中的研究较少。本研究发现,CTD-ILD 组患者血清 25-羟维生素 D3 明显低于对照组,提示 25-羟维生素 D3 水平的下降在 CTD-ILD 的发病中可能发挥作用。

相关性分析结果显示 CTD-ILD 患者血清 25-羟维生素 D3 水平与 Treg 及其功能性细胞因子 IL-10 呈正相关,即 25-羟维生素 D3 缺乏将导致 Treg 水平

降低,引起 IL-10 分泌的减少,25-羟维生素 D3 可通过影响患者 Treg 细胞分化及功能维持从而影响机体免疫平衡。本研究发现 25-羟维生素 D3 缺乏还将导致 TGF- β 分泌的减少,使 TGF- β 抑制 Th1 细胞、细胞毒性 T 细胞、自然杀伤 T 淋巴细胞等免疫杀伤细胞的功能减弱,同时使具体抗炎抗纤维化的 Treg 分化成熟受限,据此我们认为 25-羟维生素 D3 可能通过调控 TGF- β 水平影响 Treg 的分化及功能维持参与 CTD-ILD 发病,25-羟维生素 D3 缺乏参与 CTD-ILD 发病的重要原因是其水平的下降可导致免疫系统调节功能紊乱。

参考文献

- Liu M,Zeng SH,Wang JL,et al. Immunomodulation by mesenchymal stem cells in treating human autoimmune disease-associated lung fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2016,7(1):63.
- Kolahian S,Fernandez IE,Eickelberg O,et al. Immune mechanisms in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2016,55(3):309-322.
- Chakraborty K,Chatterjee S,Bhattacharyya A. Impact of treg on other T cell subsets in progression of fibrosis in experimental lung fibrosis[J]. Tissue Cell,2018,53:87-92.
- Kotsianidis I,Nakou E,Bouchliou I,et al. Global Impairment of CD4 + CD25 + FOXP3 + Regulatory T Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2009,179(12):1121-1130.
- Fisher SA,Rahimzadeh M,Brierley C,et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review[J]. PLoS One,2019,14(9):e0222313.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(2):277-304.
- Aletaha D,Neogi T,Silman AJ,et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2569-2581.
- Bohan A,Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis[J]. New Engl J Med,1975,292(8):403-407.
- Aringer M,Costenbader K,Daikh D,et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2019,71(9):1400-1412.
- Wolters PJ,Elicker B,Jones KD,et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? [J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176(7):691-697.
- Marie JC,Letterio JJ,Gavin M,et al. TGF- β 1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4 + CD25 + regulatory T cells [J]. J Exp Med,2005,201(7):1061-1067.
- Chen W,Konkel JE. Development of thymic Foxp3(+) regulatory T cells: TGF- β matters[J]. Eur J Immunol,2015,45(4):958-965.
- Seddiki N,Santner-Nanan B,Martinson J,et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells [J]. Exp Med,2006,203(7):1693-1700.
- 董坤,余学锋. 维生素 D 抵抗与代谢性骨病[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(4):265-267.
- Tahe YA,van Esch BC,Hofman GA,et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF- β [J]. J Immunol,2008,180(8):5211-5221.
- Chambers ES,Suwannasaen D,Mann EH,et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with transforming growth factor- β increases the frequency of Foxp3 + regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2 [J] Immunology,2014,143(1):52-60.
- Gheita TA,Sayed S,Gheita HA,et al. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome [J] Int J Rheum Dis, 2016,19(3):294-299.
- Arnson Y,Amital H,Agmon-Levin N,et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: A retrospective cohort study and review of the literature[J]. Autoimmun Rev,2011,10(8):490-494.
- Handono K,Marisa D,Kalim H. Association between the low levels of vitamin D and Treg function in systemic lupus erythematosus patients [J]. Acta Med Indones,2013,45(1):26-31.
- 吴雷. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 25-羟基维生素 D3 水平的变化及其临床意义[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(2):135-137.

(2020-10-29 收稿 2021-03-04 修回)

FLAG-IDA 方案可改善高危急性髓细胞性白血病患者初始诱导缓解治疗的疗效^{*}

鲁猛^{1*} 赵耀顺² 杨白梅² 骆思君³ 王志华⁴ 伍华英² 王芳²

¹廊坊市中医医院急诊科,河北廊坊 065800

²华北石油管理局总医院血液内科,河北任丘 062550

³华北石油二部医院内科,河北任丘 062552

⁴华北石油中医医院内科,河北任丘 062550

摘要 目的:分析高危急性髓细胞性白血病(AML)患者采用 FLAG-IDA 方案[甲氧柔红霉素(IDA)联合氟达拉滨(Flu)、阿糖胞苷(Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]进行初始诱导缓解治疗的临床疗效及预后。方法:将 2010 年 1 月至 2017 年 1 月廊坊市中医医院急诊科诊治的 80 例 AML 患者纳入研究,采用随机数字表法将患者分为 FLAG-IDA 组(41 例)和对照组(39 例),FLAG-IDA 组予甲氧柔红霉素、氟达拉滨、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子进行初始诱导缓解治疗,对照组予甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷组成的 IA/DA(3+7)方案进行初始诱导缓解治疗,记录患者治疗过程中出现的不良反应,比较 2 组患者在第一次诱导治疗结束后的临床疗效,并在患者第一次初始诱导缓解治疗结束后对患者进行为期 24 个月的随访,记录患者疾病复发或进展情况,比较 2 组临床疗效及预后。结果:FLAG-IDA 组第一次诱导治疗后的完全缓解率、总有效率、总生存率及无病生存率明显高于对照组,未缓解率明显低于对照组(P 均 <0.05);2 组部分缓解率及总不良反应发生率比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05)。结论:FLAG-IDA 方案用于高危 AML 患者初始诱导缓解治疗具有较好的临床疗效,且近期总生存率及无病生存率较高,无严重不良反应。

关键词 FLAG-IDA 方案;急性髓细胞性白血病;临床疗效;预后

中图分类号 R551.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220207

FLAG-IDA regimen can improve the efficacy of initial induction remission therapy in patients with high-risk acute myeloid leukemia LU Meng^{1*}, ZHAO Yao-shun², YANG Bai-mei², LUO Si-jun³, WANG Zhi-hua⁴, WU Hua-ying², WANG Fang².

¹Emergency Department, Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Langfang 065800;

²Department of Hematology, General Hospital of North China Petroleum Administration Bureau, Hebei Renqiu 062550;

³Department of Internal Medicine, the Second Hospital of North China Petroleum, Hebei Renqiu 062552; ⁴Department of Internal Medicine, North China Petroleum Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Renqiu 062550, China

Corresponding author: LU Meng, E-mail: wss8147@sina.com

Abstract Objective: To analyze the clinical efficacy and prognosis of patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML) treated with FLAG-IDA regimen [idarubicin (IDA) combined with fludarabine (Flu), cytarabine (Ara-C) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)] for initial induction remission therapy. Methods: A total of 80 AML patients diagnosed and treated in the Emergency Department of Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2010 to January 2017 were included in the study. The patients were divided into FLAG-IDA group (41 cases) and control group (39 cases) by the random number table method. The FLAG-IDA group was treated with IDA, Flu, Ara-C and G-CSF for initial induction remission therapy, and the control group was given the IA/DA(3+7) regimen composed of IDA combined with Ara-C for initial induction remission therapy. The adverse reactions of patients during treatment were recorded, the clinical efficacy of the two groups after the first induction therapy was compared, and the patients were followed up for a period of 24 months after the first initial induction remission therapy. The disease recurrence or progression of the patients was recorded, and the clinical efficacy and prognosis were compared between the two groups. Results: The complete remission rate, total effective rate, overall survival rate and disease-free survival rate after the first induction therapy were significantly higher, and the non-remission rate was significantly lower in the FLAG-IDA group than those in the control group (both $P <$

*基金项目:河北省卫健委科研课题(No:20201252)

*通信作者:鲁猛, E-mail: wss8147@sina.com, 河北省廊坊市银河北路 108 号

0.05)。There was no significant difference in the partial remission rate and total adverse reaction rate between the two groups (both $P > 0.05$). Conclusion: FLAG-IDA regimen has better clinical efficacy in the initial induced remission treatment of high-risk AML patients and higher short-term overall survival and disease-free survival rate, and there were no serious adverse reactions.

Key words FLAG-IDA regimen; Acute myeloid leukemia; Clinical efficacy; Prognosis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度侵袭性及异质性的血液肿瘤,可导致骨髓中骨髓原始细胞的积聚,出现骨髓衰竭,预后较差^[1-4]。AML 最常用的化疗方案为甲氧柔红霉素(Idarubicin, IDA)联合阿糖胞苷(Cytarabine, Ara-C)组成的 IA/DA (3+7),即连续输注 3 d 蒽环素及 7 d 阿糖胞苷,有研究通过增加阿糖胞苷或蒽环素剂量对 3+7 方案进行改进,但其临床疗效并未见明显改善,疾病复发及进展是目前治疗面临的主要问题^[5,6]。FLAG-IDA 方案[甲氧柔红霉素(IDA)联合氟达拉滨(Flu)、阿糖胞苷(Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)]常被用于治疗复发/难治性 AML,有研究应用 FLAG-IDA 方案对患者进行初始缓解诱导治疗取得较好临床疗效^[7],本文观察 FLAG-IDA 方案用于治疗高危 AML 患者初始诱导的疗效及其预后。

资料与方法

一般资料 将 2010 年 1 月至 2017 年 1 月廊坊市中医医院急诊科诊治的 80 例高危 AML 患者纳入研究。纳入标准:①符合高危 AML 诊断标准^[8,9];②美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 3 分。排除标准:①急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL);②合并严重心、脑、肾等器官疾病;③合并各种急、慢性感染;④同时患有其他恶性肿瘤;⑤严重精神-神经系统障碍;⑥妊娠期及哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有患者或家属知情并签署同意书。采用随机数字表法将患者分为 FLAG-IDA 组(41 例)和对照组(39 例)。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

方法 所有患者在治疗期间均予保肝、止呕吐、营养心肌等治疗。FLAG-IDA 组患者于治疗第 1~3 天予去甲氧柔红霉素 $10 \sim 12 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,第 1~5 天氟达拉滨 $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,维持 2 h,阿糖胞苷 $2000 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,同时皮下注射 G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{d}$,共 5 d。对照组予标准

剂量阿糖胞苷 $[100 \sim 200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7 \text{ d}]$ 联合去甲氧柔红霉素 $[12 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}]$ 治疗。2 个疗程后进行评估,初始诱导失败及复发者继续 FLAG[第 1~3 天予氟达拉滨 $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;第 1~5 天在氟达拉滨用药后 4 h 予阿糖胞苷 $1 \sim 2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注;治疗初始至第 5 天予 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射]或 CAG 方案[第 1~4 天阿克拉霉素(aclacinomycin, ACM) $20 \text{ mg}/\text{d}$,静脉滴注;第 1~4 天阿糖胞苷(Ara-C) $15 \text{ mg}/\text{m}^2$,皮下注射,12 h/次;第 1~14 天继续 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射]治疗,AML 患者缓解后,建议高危患者首选异基因造血干细胞移植,参考患者意愿选择继续巩固化疗或行异基因造血干细胞移植。对于化疗过程中出现严重不良反应或不耐受的患者予以停止治疗并选择其他化疗方案继续治疗,并在化疗后的第 21 天复查骨髓及血常规。

观察指标

临床疗效:根据《急性髓系白血病治疗的专家共识》^[10],以第一次诱导后患者缓解情况将临床疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)及未缓解(non-remission, NR)。其中总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR})/\text{总例数} \times 100\%$ 。所有患者的疗效评价均在化疗后的第 21 天复查骨髓及血常规。

总生存期及无病生存期:总生存期是指所有患者从开始治疗至死亡或随访截止的时间。无病生存期是指从治疗开始至首次诊断复发或疾病进展的时间计算。

不良反应:记录患者在治疗过程中出现的不良反应,如骨髓抑制、消化道出血等。

随访:在患者化疗结束后进行 24 个月的随访,前 6 个月每个月通过门诊进行随访,后每 2 个月通过门诊、电话进行随访,记录患者病情复发或进展情况。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用卡方检验,采用 kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log rank χ^2 检验比较患者总生存期和无病生存期间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	FLAG-IDA 组(<i>n</i> = 41)	对照组(<i>n</i> = 39)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.38 ± 3.42	56.15 ± 3.36	1.015	0.313
性别(例)				
男	29	23	1.214	0.270
女	12	16		
ECOG 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	1.15 ± 0.27	1.21 ± 0.26	1.012	0.315
AML 分型(例)				
M2	10	8	2.029	0.917
M4	5	6		
M5	12	14		
M6	2	3		
M7	2	1		
MDS-AML	7	6		
t-AML	3	1		
骨髓细胞遗传学分型(例)				
复杂核型(≥3 个染色体异常)	21	19	0.050	0.823
伴 FLT3-ITD 的正常核型	9	7	0.200	0.655
-7,7q-	2	4	0.833	0.361
11q23 非 t(9;11)	1	4	2.085	0.149
t(9;22)	8	5	0.658	0.417
分子生物学分析(例)				
MLL-PTD 突变	3	2	0.163	0.686
ERG 过表达	6	3	0.965	0.326
FLT3-ITD 突变	11	9	0.150	0.698
FLT3-TKD 突变	2	1	0.297	0.586
c-Kit 突变	14	16	0.403	0.525
AF1q 突变	5	8	1.016	0.313
骨髓白血病细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	70.38 ± 8.67	69.21 ± 8.93	0.595	0.554
白细胞(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	13.96 ± 2.75	13.04 ± 2.81	1.480	0.143
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	77.96 ± 12.17	76.02 ± 12.26	0.710	0.480
血小板(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	45.81 ± 10.23	44.92 ± 10.79	0.379	0.706

结 果

临床疗效 FLAG-IDA 组患者 CR 及总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 3.859, 4.195$; *P* 均 < 0.05), NR 明显低于对照组($\chi^2 = 4.195$; *P* = 0.041), 而 2 组患者 PR 比较, 差异无明显统计学意义($\chi^2 = 1.131$; *P* = 0.288), 见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

临床疗效	FLAG-IDA 组(<i>n</i> = 41)	对照组(<i>n</i> = 39)	χ^2 值	<i>P</i> 值
CR	35(85.37)	26(66.67)	3.859	0.049
PR	4(9.76)	7(17.95)	1.131	0.288
NR	1(2.44)	6(15.38)	4.195	0.041
总有效率	40(97.56)	33(84.62)	4.195	0.041

总生存期及无病生存期 FLAG-IDA 组患者的总生存率明显高于对照组(Log Rank $\chi^2 = 3.875, P =$

0.049); FLAG-IDA 组患者的无病生存率亦明显高于对照组患者(Log Rank $\chi^2 = 5.075, P = 0.024$), 见图 1~2。

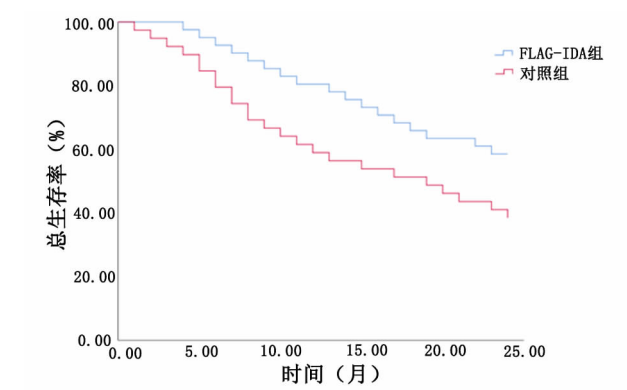


图 1 2 组患者总生存率比较

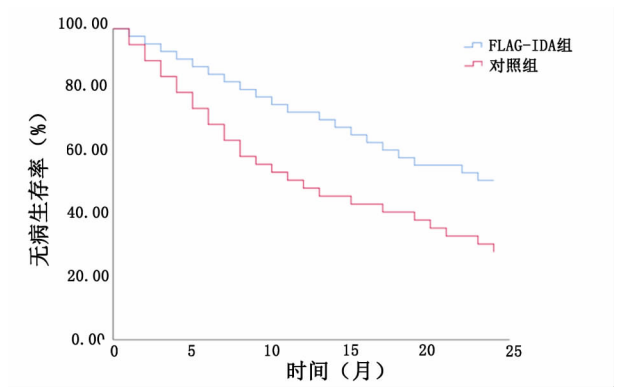


图2 2组患者无病生存率比较

不良反应 治疗过程中患者出现的不良反应经对症处理后均缓解,2组患者骨髓抑制、消化道反应及出血等不良反应发生率及总不良反应发生率比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05),见表3。

表3 2组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	FLAG-IDA 组 (<i>n</i> = 41)	对照组 (<i>n</i> = 39)	χ^2 值	<i>P</i> 值
骨髓抑制	40(97.56)	38(97.44)	0.001	0.971
消化道反应	32(78.05)	27(69.23)	0.803	0.370
出血	8(19.51)	6(15.38)	0.236	0.627
肝、肾损伤	5(12.20)	5(12.82)	0.007	0.933
心脏毒性	1(2.44)	2(5.13)	0.401	0.527
总不良反应	40(97.56)	39(100.00)	0.963	0.326

讨 论

目前,仍约有10%~40%的初诊AML患者在标准方案诱导治疗两个疗程后仍不能完全缓解,被称为原发难治性AML,而尽管部分患者可出现完全缓解,但仍有超过50%的患者会在随后出现疾病复发,故对于高危AML患者的初始诱导缓解治疗仍具有相当大的挑战^[11, 12]。

本研究中,FLAG-IDA方案在一个疗程初始诱导缓解治疗后,具有更高的完全缓解率、总有效率、总生存率及无病生存率。FLAG-IDA组患者总生存率、无病生存率明显高于对照组患者,表明FLAG-IDA方案不仅对临床疗效产生影响,还会影响患者缓解后的预后。有研究表明,FLAG-IDA方案具有更短的恢复时间及移植时间^[13],而更短的恢复时间会缩短骨髓移植的等待时间,提示从治疗到移植的时间更短,这可能是FLAG-IDA方案具有更好的总生存率及无病生存率的主要原因之一。

氟达拉滨为核苷抑制物,可在血浆中迅速脱磷酸,在载体的介导下进入细胞,经脱氧胞苷激酶磷酸化转化为2-F-Ara-ATP,从而起到抑制DNA及蛋白

质合成的作用,并能抑制RNA转录,最早被用于治疗淋巴增殖性疾病,现在被用于治疗难治/复发AML^[13]。G-CSF经皮下注射后能有效减轻骨髓抑制,缩短免疫细胞数量恢复正常的时间,可以有效改善患者放化疗后免疫细胞数量减少的情况,降低感染等不良反应发生的风险^[14]。去甲氧柔红霉素与氟达拉滨联用临床疗效增加,具有协同作用,而G-CSF则可使患者远期造血功能得到良好的恢复^[15]。此外,本研究结果显示2组患者恶心、骨髓抑制等不良反应发生情况及总不良反应发生率无明显差异,提示在保证患者耐受的情况下,FLAG-IDA方案具有更好的临床疗效及远期预后且安全性较高。

参 考 文 献

- 1 Skayneh H, Jishi B, Hleihel R, et al. A critical review of animal models used in acute myeloid leukemia pathophysiology[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(8):614-648.
- 2 Short NJ, Ravandi F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? [J]. *Haematologica*, 2019, 104(8):1532-1541.
- 3 向伟, 肖晖, 肖慕然, 等. 急性髓细胞白血病伴核仁磷酸蛋白突变1例病例报告并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):69-72.
- 4 侯丽丽, 蒋建华. 老年急性白血病营养状况调查及营养不良危险因素分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1):26-28.
- 5 Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447.
- 6 Horowitz M, Schreiber H, Elder A, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11):1379-1389.
- 7 Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3360-3368.
- 8 侯理译, 刘霆, 王健民审校. 成人急性髓系白血病治疗指南. 国际输血及血液学杂志[J]. 2006, 29(2):167-177.
- 9 潘峻, 陈猛, 张丽. 高危急性髓系白血病诊疗进展:第55届美国血液学会年会报道[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2014, 23(3):129-132.
- 10 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182.
- 11 Yunsuk C, Hee LJ, Hyung LK, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2016, 128(22):4004-4010.
- 12 Koenig K, Mims A. Relapsed or primary refractory AML: moving past MEC and FLAG-IDA[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(2):108-114.
- 13 Solh MM, Solomon SR, Morris LE, et al. Improved post remission survival of non-favorable risk acute myelogenous leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG +/- Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine)[J]. *Leuk Res*, 2020, 93:106318-106323.
- 14 杨辉, 于新发, 董维. 氟达拉滨联合中剂量阿糖胞苷用于急性髓系白血病巩固治疗的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(15):2547-2549.
- 15 Behi J, Hassiki R, Said NB, et al. Optimization of PEGylation reaction time and molar ratio of rhG-CSF toward increasing bioactive potency of monoPEGylated protein[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109:888-895.
- 16 邵珊, 白海涛, 王椿, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子在复发难治恶性淋巴瘤自体外周血造血干细胞动员中的应用研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(13):662-666.

中心静脉血氧饱和度和下腔静脉管径呼吸变异指数可预测脓毒性休克非机械通气容量反应^{*}

马琴琴 陈琛 吴爽 于英华 李天民^{*}

河北北方学院附属第一医院重症医学科,河北张家口 075000

摘要 目的:探讨中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、下腔静脉管径呼吸变异指数(IVC-rvi)对脓毒性休克非机械通气患者容量反应的预测价值及其与心肌损伤的关系。方法:选取2019年1月至2020年6月河北北方学院附属第一医院重症医学科收治的96例脓毒性休克非机械通气患者,均实施容量负荷试验,将心指数增加率≥10%记为容量反应阳性,其中容量反应阳性组52例,容量反应阴性组44例。检测并比较2组患者ScvO₂、IVC-rvi和心肌损伤指标[包括肌钙蛋白T(cTnT)、肌钙蛋白I(cTnI)、N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)]。采用受试者工作特征曲线评价ScvO₂、IVC-rvi对容量反应阳性的评估价值;采用Pearson法分析患者ScvO₂、IVC-rvi与心肌损伤指标的相关性。结果:容量反应阳性占比54.17%;容量反应阳性组患者ScvO₂高于容量反应阴性组患者,IVC-rvi、cTnT、cTnI、NT-proBNP水平低于容量反应阴性组患者(P 均<0.05)。ScvO₂、IVC-rvi预测容量反应阳性的最佳截断值分别为64.93%、53.52%,二者联合预测容量反应阳性的灵敏度与单独预测相当,特异度和曲线下面积均高于单独预测;ScvO₂与cTnT、cTnI、NT-proBNP水平均呈负相关,IVC-rvi与cTnT、cTnI、NT-proBNP水平均呈正相关(P 均<0.05)。结论:ScvO₂、IVC-rvi可预测脓毒性休克非机械通气容量反应,且二者与心肌损伤均有相关性。

关键词 中心静脉血氧饱和度;下腔静脉管径呼吸变异指数;脓毒性休克;容量反应;心肌损伤

中图分类号 R459.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzzz20220208

Central venous oxygen saturation and inferior vena cava diameter respiratory variability index can predict the non mechanical ventilation volume response in septic shock MA Qin-qin, CHEN Chen, WU Shuang, YU Ying-hua, LI Tian-min^{*}. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China Corresponding author: LI Tian-min, E-mail: 23697996@qq.com

Abstract Objective: To analyze the value of central venous oxygen saturation (ScvO₂) and inferior vena cava diameter respiratory variability index (IVC-rvi) in the prediction of volume response in patients with septic shock, and to explore the relationship between them and myocardial injury. Methods: A total of 96 patients with septic shock who were not mechanically ventilated in Department of Critical Care Medicine of the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2019 to June 2020 were enrolled in this study. The positive volume response was recorded as the increase rate of cardiac index ≥ 10%, and there were 52 cases in the volume reaction positive group and 44 cases in the volume reaction negative group. ScvO₂, IVC-rvi and myocardial injury indexes [including troponin T (cTnT), troponin I (cTnI), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)] were detected in all patients, and compared between patients with positive and negative volume response. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of ScvO₂ and IVC-rvi in the prediction of positive volumetric response. Pearson method was used to analyze the correlation between ScvO₂, IVC-rvi and myocardial injury indexes. Results: The positive rate of volume reaction was 54.17%. The ScvO₂ was higher, the IVC-rvi, cTnT, cTnI and NT-proBNP levels were lower in patients with positive volume response than those in patients with negative volume response, with statistically significant differences (P < 0.05). The cut-off values of ScvO₂ and IVC-rvi were 64.93% and 53.52% in the prediction of positive volume reaction, respectively. The sensitivity of ScvO₂ combined with IVC-rvi was similar to that of ScvO₂ or IVC-rvi alone, and the specificity and the area under the curve (AUC) of ScvO₂ combined with IVC-rvi were higher than those of ScvO₂ or IVC-rvi alone. ScvO₂ was negatively correlated with cTnT, cTnI and NT-proBNP, and IVC-rvi was positively correlated with cTnT, cTnI and NT-proBNP (P < 0.05). Conclusion: ScvO₂ and IVC-rvi can predict the non mechanical ventilation volume response in septic shock, and they are correlated with myocardial injury.

Key words Central venous oxygen saturation; Inferior vena cava diameter respiratory variability index; Septic shock; Volume response; Myocardial injury

^{*}基金项目:2019 张家口市科技计划项目 (No:1921130H)

^{*}通信作者:李天民, E-mail: 23697996@qq.com, 河北省张家口市桥西区长青路 12 号

脓毒症是指宿主对感染的异常反应所致的危及生命的器官功能障碍综合征,属于临床常见的危急重症。容量反应阳性是指予以容量负荷后心输出量或者每搏输出量显著增加,可综合判断前负荷与心功能状态,还可表明前负荷的储备功能,预测扩容后效果^[1]。中心静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, ScvO₂)是指利用中心静脉导管在深静脉采集血样测得的血氧饱和度,可反映氧输送和氧需求的平衡,对脓毒症患者的容量反应有评估效能^[2];下腔静脉管径呼吸变异指数(inferior vena cava diameter respiratory variability index, IVC-rvi)是血容量状态的重要指标,自主呼吸时,吸气时胸内压力降低,下腔静脉管径缩小,呼气时则增加。脓毒性休克患者由于循环血容量减少导致下腔静脉塌陷,下腔静脉管径的变化随着呼吸运动幅度增加,有报道该指标可评估脓毒症患者的容量反应^[3]。脓毒性休克患者多存在不同程度的心肌损害^[4],本研究探讨 ScvO₂ 和 IVC-rvi 对脓毒性休克非机械通气患者的容量反应评估效能及其与心肌损伤的关系。

资料与方法

一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月河北北方学院附属第一医院重症医学科收治的脓毒性休克非机械通气患者 96 例,其中男性 52 例,女性 44 例,年龄 37 ~ 75 岁,平均(58.75 ± 8.60)岁,体温 34.5 ~ 40℃,平均(38.85 ± 1.95)℃,心率 90 ~ 120 次/min,平均(112.50 ± 7.01)次/min,白细胞计数(12.4 ~ 16.8) × 10⁹/L,平均(14.52 ± 2.04) × 10⁹/L。根据容量反应性分为容量反应阳性组(52 例)和容量反应阴性组(44 例)。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合脓毒性休克的诊断标准^[5];②自主呼吸;③拟行液体复苏治疗。排除标准:①心脑血管病、恶性肿瘤等疾病史;②1 个月内有重大手术史;③存在动脉或静脉置管禁忌证;④符合机械通气治疗指征;⑤伴有重要脏器慢性病史;⑥存在心内分流、心房颤动、恶性心律失常病史或心脏起搏器置入手术史。本研究经医院伦理委员会审批,患者或家属知情并签署同意书。

方法 比较 2 组患者 ScvO₂、IVC-rvi 及心肌损伤指标;分析 ScvO₂、IVC-rvi 对容量反应阳性的预测效能及其与心肌损伤指标的相关性。

ScvO₂ 检测:在容量负荷试验前于患者颈内静脉置入双腔中心静脉导管,取中心静脉血 2 mL,采

用血气分析仪测定 ScvO₂ 水平,其正常参考范围为 65% ~ 75%。

IVC-rvi 检测:在容量负荷试验前用索诺声床旁超声仪 M-tube 测量患者的下腔静脉管径,其中探头频率设置为 3.5 MHz。患者选取仰卧体位,在下腔静脉入右心房 < 2 cm 的纵断面管腔内测量下腔静脉吸气末内径和呼吸末内径,记录最大值(maximum of inferior vena cava, IVCmax)和最小值(minimum of inferior vena cava, IVCmin),按照 IVC-rvi = (IVCmax - IVCmin)/IVCmax × 100% 公式计算 IVC-rvi,分别测量 3 次,取其平均值,为减少误差,超声测量均由经过超声技术培训并熟练掌握超声仪的医师完成。其正常参考范围为 15% ~ 40%。

容量反应性判断:采用容量负荷试验判断容量反应性。经中心静脉于 30 min 内滴注完成 500 mL 生理盐水,期间患者平卧,血管活性药物剂量保持常规水平不变。将心指数增加率 ≥ 10% 记为容量反应阳性。

心肌损伤指标检测:包括肌钙蛋白 T(troponin T, cTnT)、肌钙蛋白 I(troponin I, cTnI)、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),分别于治疗前抽取外周静脉血 5 mL,按照 3 500 r/min 离心分离,处理 10 min 后取上清液,分别采用电化学发光法检测 cTnT 和 cTnI 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,采用酶联免疫吸附试验检测 NT-proBNP 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,其中 cTnT 正常值参考范围为 0.02 ~ 0.15 μg/L; cTnI 正常值参考范围为 0 ~ 0.3 ng/mL; NT-proBNP 正常值参考范围为 0 ~ 300 pg/mL。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 ScvO₂、IVC-rvi 对容量反应阳性的评估效能;采用 Pearson 法分析患者 ScvO₂、IVC-rvi 与心肌损伤指标的相关性,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

容量反应阳性和阴性患者 ScvO₂、IVC-rvi 比较 96 例患者中容量反应阳性 52 例(54.17%);容量反应阳性组患者 ScvO₂ 高于容量反应阴性组患者, IVC-rvi 低于容量反应阴性组患者(*P* 均 < 0.05),见表 1。

表 1 容量反应阳性和阴性患者 ScvO₂、IVC-rvi 比较(%, $\bar{x} \pm s$)

容量反应	例	ScvO ₂	IVC-rvi
阳性	52	72.58 ± 7.45	22.47 ± 4.63
阴性	44	60.10 ± 5.32	62.57 ± 10.39
<i>t</i> 值		18.976	25.063
<i>P</i> 值		0.000	0.000

容量反应阳性和阴性患者心肌损伤指标比较
容量反应阳性组患者 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平低于容量反应阴性组患者(*P* 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 容量反应阳性和阴性患者心肌损伤指标比较($\bar{x} \pm s$)

容量反应	例	cTnT (μg/L)	cTnI (ng/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
阳性	52	0.70 ± 0.12	1.01 ± 0.15	1960.33 ± 305.49
阴性	44	1.22 ± 0.18	1.27 ± 0.22	2138.46 ± 372.96
<i>t</i> 值	-	16.874	6.849	2.573
<i>P</i> 值	-	0.000	0.000	0.012

ScvO₂、IVC-rvi 对容量反应阳性的预测分析
ScvO₂、IVC-rvi 预测容量反应阳性的最佳截断值分别为 64.93%、53.52%, 二者联合预测容量反应阳性的灵敏度、特异度、曲线下面积(area under curve, AUC) 分别为 92.31%、93.18%、0.894, 其中灵敏度与单独预测相当, 特异度和 AUC 均高于单独预测, 且二者联合预测的 AUC 与 ScvO₂、IVC-rvi 单独预测比较, 差异均有统计学意义(*Z* = 2.950, *P* = 0.039; *Z* = 3.985, *P* = 0.031), 见图 1、表 3。

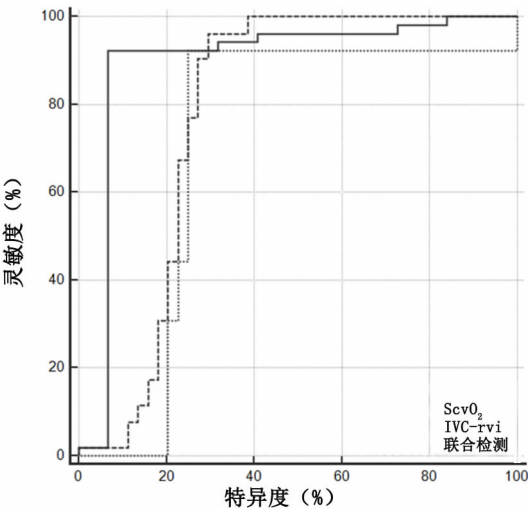


图 1 ScvO₂、IVC-rvi 对容量反应的预测分析

脓毒性休克非机械通气患者 ScvO₂、IVC-rvi 与心肌损伤指标的相关性分析
脓毒性休克非机械通气患者 ScvO₂ 与 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平呈负相关(*r* = -0.841、-0.835、-0.820, *P* 均 < 0.05), IVC-rvi 与 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平呈正相关(*r* = 0.791、0.736、0.824, *P* 均 < 0.05), 见表 4。

讨论

合理的液体复苏对脓毒性休克患者病情转归至关重要^[6,7]。如何选择液体复苏方式, 确定液体复苏的量仍需探讨。容量反应性预测则是一项重要的手段, 相较于中心静脉压、肺动脉楔压等容量前负荷指标, 灵敏度和特异度更佳, 相较于全心舒张末期容量指数、胸腔内血容量指数的准确性更理想^[8,9]。

ScvO₂ 可替代混合静脉血氧饱和度、动静脉二氧化碳分压差评价外周组织的状况, 且相较于后者检测操作方便, 难度降低^[10]。脓毒症休克早期 6h 复苏治疗时监测 ScvO₂ 水平, 并据此指导液体复苏的量, 相较于常规液体复苏治疗患者效果更佳, 且可迅速、准确纠正器官和组织的低灌注及缺氧状况^[11]。IVC-rvi 可用于评价容量反应, 主要原因是下腔静脉无瓣膜且有较高的顺应性, 当受到胸腔内压力和血容量的影响后下腔静脉管腔直径可发生明显变化, 因而该指标对脓毒性休克患者容量反应有良好的评价效能^[12]。本研究中, 容量反应阳性占比 54.17%, 容量反应阳性组患者 ScvO₂ 高于容量反应阴性组患者, IVC-rvi 低于容量反应阴性组患者, 可知脓毒性休克非机械通气患者 ScvO₂、IVC-rvi 可能与容量反应性有关。本研究 ROC 曲线分析显示, 二者联合评价脓毒性休克非机械通气患者的特异度和 AUC 均高于单独评价(*P* 均 < 0.05), 表明 ScvO₂ 联合 IVC-rvi 对容量反应阳性评估效能理想。郭翊江等^[13]认为 ScvO₂ 变异度预测容量反应性的 AUC 为 0.865, 而本研究中 ScvO₂ 预测容量反应性的 AUC 为 0.782, 低于上述报道, 可能原因为: 两项报道所选患者的年龄、病情、呼吸模式、容量反应的判断标准等不同。刘少中^[14]发现 IVC-rvi 评价脓毒性休克患者容量反应的截断值为 22.50%, AUC 为 0.706, 而本研究结果分别为 53.52%、0.743, 均高于上述报道, 可能由于所选患者通气模式不同所致。上述分析可表明 IVC-rvi 评价脓毒性休克患者容量反应的效能高。

脓毒性休克可引发组织器官局部缺血, 导致心肌损伤^[15]。本研究发现, 患者血 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平往往高于参考范围的上限, 且容量反应阴性患者上述指标更高, 表明脓毒性休克患者多伴有心肌损害, 且与容量反应有关。脓毒症患者的病情越严重, 对心肌组织细胞产生的损害也越严重, 因而血 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平也越高。与此同时, 患者外周组织低灌注和缺氧状况也越严重。本

表 3 ScvO₂、IVC-rvi 对容量反应的预测分析

指标	截断值(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC 值	95% CI 值
ScvO ₂	64.93	96.15	70.45	0.782	0.686~0.860
IVC-rvi	53.52	92.31	75.00	0.743	0.643~0.826
联合检测	—	92.31	93.18	0.894	0.815~0.948

表 4 脓毒性休克非机械通气患者 ScvO₂、IVC-rvi 与心肌损伤指标的相关性分析

指标	ScvO ₂		IVC-rvi	
	r 值	P 值	r 值	P 值
cTnT	-0.841	0.001	0.791	0.032
cTnI	-0.835	0.008	0.736	0.005
NT-proBNP	-0.820	0.017	0.824	0.018

研究结果显示,患者 ScvO₂ 与 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平均呈负相关,而 IVC-rvi 与 cTnT、cTnI、NT-proBNP 水平均呈正相关。

参考文献

1 Vincent JL,De Backer D. From early goal-directed therapy to late(r) ScvO₂ checks[J]. Chest,2018,154(6):1267-1269.

2 陈小燕,黄中伟,崔秋霞,等.早期目标导向干预对老年严重脓毒症患者功能改善及生存率的影响研究[J].中国全科医学,2018,21(32):43-47.

3 Sinto R,Suwarto S,Widodo D. Comparison of survival prediction with single versus combination use of microcirculation end point resuscitation in sepsis and septic shock [J]. Acta Med Indones,2018,50(4):275-282.

4 Protti A,Masson S,Latini R,et al. Persistence of central venous oxygen desaturation during early sepsis is associated with higher mortality: a retrospective analysis of the ALBIOS trial [J]. Chest,2018,154(6):1291-1300.

5 任珊,赵鹤龄.拯救脓毒症运动:2012 严重脓毒症和脓毒症休克

管理指南要点[J].河北医药,2013,35(8):1233-1236.

6 段亚楠,秦妮,米婷.高水平血清诱骗受体 3 预示脓毒症休克患者病情严重[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):307-309.

7 Zhang HM,Wang XT,Zhang Q,et al. Resuscitation of septic patients with target-and-endpoint protocol: a retrospective study from a Chinese tertiary hospital ICU [J]. Chin Med Sci J,2018,33(3):135-142.

8 Matny LE,Ruparel NB,Levin M,et al. Response regarding: a volumetric assessment of external cervical resorption cases and its correlation to classification treatment planning and expected prognosis [J]. J Endod,2020,46(12):1929-1930.

9 陈伟,李海宁,张雨萌,等.早期限制性液体复苏对重症肺炎并发感染性休克患者的作用[J].内科急危重症杂志,2021,27(2):145-147.

10 Jain S.Sepsis: an update on current practices in diagnosis and management [J]. Am J Med Sci,2018,356(3):277-286.

11 吕晓春,许强宏,蔡国龙,等. ScvO₂ 联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏[J].中华医学杂志,2015,95(7):496-500.

12 岑媛,李阳,黄炳强,等.下腔静脉直径呼吸变异度评估预测老年髋部骨折患者术前容量反应性的价值[J].中华创伤杂志,2019,35(2):150-155.

13 郭翔江,纪红.中心静脉血氧饱和度对老年脓毒性休克患者容量反应性的预测价值[J].重庆医学,2017,46(6):786-788.

14 刘少中.联合每搏输出量变异度与呼吸变异指数对重症脓毒症患者容量反应性的评估价值[J].临床急诊杂志,2018,19(9):56-58.

15 李兴明,陈佳悦,李晨,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估急诊脓毒症患者病情及预后的意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(6):499-502.

(2020-09-15 收稿 2021-06-09 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

川芎嗪联合非洛地平可增强维持性血液透析患者抗氧化应激能力

张波 张春山 梁晓玲* 刘玲玲

淮南新华医疗集团新华医院肾内科,安徽淮南 232052

摘要 目的:探讨川芎嗪联合非洛地平对维持性血液透析(MHD)患者抗氧化应激能力及残余肾功能(RRF)的影响。方法:选取2018年4月至2020年6月淮南新华医疗集团新华医院血液透析中心采取相同透析方案的70例MHD患者,随机分为对照组和观察组,每组35例。2组患者均给予常规血液透析、非洛地平降压等基础治疗,观察组在基础治疗上加用川芎嗪注射液治疗,40 mg/次,3次/周,于透析治疗结束后静脉滴注。比较2组患者治疗前及治疗6个月后尿量、RRF、血液透析充分性[尿素下降率(URR)、尿素清除指数(KT/V)]、外周血超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及生活质量[生理健康总测量(PCS)、心理健康总测量(MCS)]评分变化及不良反应发生情况。结果:治疗后,2组患者尿量、RRF均较治疗前下降,且观察组高于对照组(P 均 <0.05)。观察组URR、KT/V较治疗前显著提高,且治疗后明显高于对照组(P 均 <0.05)。2组患者SOD水平较治疗前升高,且观察组高于对照组(P 均 <0.05);MDA水平较治疗前降低,且观察组低于对照组(P 均 <0.05)。治疗后,2组患者PCS、MCS评分较干预前降低,且观察组PCS、MCS评分高于对照组(P 均 <0.05);2组治疗期间均未见明显的药物不良反应。结论:川芎嗪联合非洛地平可增强MHD患者的抗氧化应激能力,延缓其RRF的下降,提高血液透析充分性及生存质量,且安全性较好。

关键词 血液透析; 川芎嗪; 非洛地平; 氧化应激; 残余肾功能

中图分类号 R692.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220209

Ligustrazine combined with felodipine enhancing anti-oxidative stress ability and residual renal function in patients undergoing maintenance hemodialysis ZHANG Bo, ZHANG Chun-shan, LIANG Xiao-ling*, LIU Ling-ling. Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Huainan Xinhua Medical Group, Anhui Huainan 232052, China
Corresponding author: LIANG Xiao-ling, E-mail: zhangbo4076@163.com

Abstract Objective: To explore the effects of ligustrazine combined with felodipine on anti-oxidative stress ability and residual renal function (RRF) in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). Methods: A total of 70 patients undergoing MHD in Hemodialysis Center of Xinhua Hospital, Huainan Xinhua Medical Group from April 2018 to June 2020 were enrolled and randomly divided into control group ($n = 35$) and observation group ($n = 35$). Both groups were given basic treatment such as routine hemodialysis and felodipine depressurization. On this basis, observation group was given intravenous drip of ligustrazine injection (40 mg/once, 3 times/week) after dialysis. The changes in urine output, RRF, hemodialysis adequacy [urea reduction rate (URR), urea clearance index (KT/V)], peripheral blood superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and scores of quality of life [Physical Component Summary (PCS), Mental Component Summary (MCS)] before treatment and after 6 months of treatment, as well as the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. Results: After treatment, urine output and RRF were decreased in both groups, which were significantly higher in observation group than in control group ($P < 0.05$). After treatment, URR and KT/V in observation group were significantly increased as compared with those in control group ($P < 0.05$). After treatment, SOD level was increased in both groups, which was higher in observation group than in control group ($P < 0.05$), while MDA level was decreased in both groups, which was lower in observation group than in control group ($P < 0.05$). After treatment, scores of PCS and MCS were decreased in both groups, which were higher in observation group than in control group ($P < 0.05$). No significant adverse drug reactions occurred during treatment in either group. Conclusion: Ligustrazine combined with felodipine can enhance anti oxidative stress ability of MHD patients, delay the decline of RRF, improve hemodialysis adequacy and quality of life, with good safety.

Key words Hemodialysis; Ligustrazine; Felodipine; Oxidative stress; Residual renal function

* 通信作者:梁晓玲, E-mail: zhangbo4076@163.com, 安徽省淮南市谢家集区健康路25号

维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 是终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者最主要的治疗形式^[1~3]。残余肾功能 (residual renal function, RRF) 是健存肾单位的残留功能, 保护 RRF 对改善 MHD 患者透析充分性、提高生活质量具有重要意义^[4,5]。非洛地平为二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 应用于 MHD 患者不仅发挥降压功效, 其抗氧化应激作用在改善 MHD 患者 RRF 具有一定作用^[6]。本文探讨非洛地平联合川芎嗪注射液对 MHD 患者氧化应激状态及 RRF 的影响, 报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 4 月至 2020 年 6 月淮南新华医疗集团新华医院血液透析中心采取相同透析方案的 MHD 患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 18 ~ 80 岁, 透析龄 ≥ 3 个月; ②24 h 尿量 ≥ 200 mL; ③合并高血压, 采用单一降压药物; ④均采用一次性聚砜膜透析器透析治疗, 采用碳酸氢盐透析液, 4 h/次, 3 次/周。本研究经医院伦理委员会审批通过, 患者或家属知情并签署同意书。排除标准: ①心肌梗死、脑血管病史者; ②不能控制的高血压和/或糖尿病患者; ③有严重的呼吸系统疾病; ④合并认知功能障碍者。根据上述标准共入选 70 例 MHD 患者, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 35 例。研究过程中, 观察组脱落 1 例, 患者主动退出研究; 对照组共 2 例脱落, 其中 1 例因个人原因转入外院血液透析中心治疗, 另 1 例主动退出。最终共有 67 例患者完成研究。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05), 见表 1。

方法

1. 透析治疗: 2 组均采用一次性聚砜膜透析器

(威海威高血液净化制品有限公司) 行透析治疗, 采用碳酸氢盐透析液 (吉林富生医疗器械有限公司), 4 h/次, 3 次/周, 使用低分子肝素进行个体化抗凝。血流量为 250 ~ 300 mL/min, 透析液流量 500 mL/min。

2. 药物治疗: 对照组给予优质蛋白饮食, 非洛地平缓释片 (合肥立方制药有限公司, 国药准字 H20040773, 规格 5 mg) 口服控制血压, 5 mg/d; 合并贫血患者予以铁剂及红细胞生成素治疗; 合并高血磷的患者给予碳酸钙片 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20153153, 规格 0.3 g) 口服治疗。观察组在对照组治疗方案上加用盐酸川芎嗪注射液 (石家庄以岭药业股份有限公司, 国药准字 H20063094, 规格 40 mg/支), 于透析治疗结束后取 40 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中静脉滴注, 3 次/周, 治疗 6 个月。

3. 观察指标: ①24 h 尿量及 RRF: 每次测量透析前 24 h 尿液, 于透析日采集静脉血, 分别检测血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿液尿素氮 (urine urea nitrogen, UUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr) 和尿肌酐 (urine creatinine, UCr), 计算 RRF, $RRF = [(UUN/BUN) \times 24 \text{ h 尿量}/1440 + (UCr/SCr) \times 24 \text{ h 尿量}/1440]/2$ 。②氧化应激指标: 分别于治疗前、后采集外周血, 并采用比色法测定超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 变化, 硫代巴比妥法测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA)。③透析充分性: 测定透析前、后尿素氮, 计算尿素下降率 (URR) 和尿素清除指数 (KT/V)。④生活质量: 采用健康调查简表 (SF-36) 评估, 包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康 8 个维度, 每个维度满分为 100 分, 得分越高, 表明患者的生活质量越高, 将上述 8 个维度

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	观察组 (<i>n</i> = 34)	对照组 (<i>n</i> = 33)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.29 ± 10.37	56.15 ± 8.96	0.785	0.436
男 [例 (%)]	21 (61.76)	19 (57.58)	0.122	0.727
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.15 ± 2.73	22.76 ± 3.20	0.840	0.404
透析龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	6.30 ± 1.95	6.52 ± 1.76	0.484	0.630
病因 [例 (%)]			1.230	0.942
慢性肾小球肾炎	15 (44.12)	14 (42.42)	—	—
糖尿病肾病	8 (23.53)	6 (18.18)	—	—
痛风性肾病	5 (14.71)	6 (18.18)	—	—
高血压肾病	3 (8.82)	5 (15.15)	—	—
多囊肾	2 (5.88)	1 (3.03)	—	—
间质性肾炎	1 (2.94)	1 (3.03)	—	—

中的生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康总称为生理健康总测量 (physical component summary, PCS),其余 4 个维度总称为精神健康总测量 (mental component summary, MCS),PCS 和 MCS 得分分别取各自 4 个维度的平均值。⑤观察记录 2 组治疗过程中药物不良反应。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分数表示,采用 χ^2 检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

尿量及 RRF 治疗前,2 组尿量、RRF 比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,2 组尿量、RRF 较治疗前下降 (P 均 < 0.05),且观察组明显高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 2。

URR、KT/V 治疗前,2 组 URR、KT/V 比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,观察组 URR、KT/V 较治疗前显著提高,且观察组明显高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 3。

SOD 和 MDA 水平 治疗前,2 组 SOD 和 MDA 水平比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后,2 组 SOD 水平较治疗前升高,且观察组高于对照组 (P 均 < 0.05);MDA 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组 (P 均 < 0.05),见表 4。

生活质量 SF-36 量表 PCS、MCS 评分 治疗前,2 组间 SF-36 量表 PCS、MCS 评分比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,2 组 PCS、MCS 评分较干预前降低,且观察组高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 5。

不良反应 2 组患者治疗期间均未见明显的肝功能损伤、过敏等药物不良反应。

表 2 2 组治疗前、后尿量及 RRF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	尿量 (mL)		t 值	P 值	RRF (mL/min)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	540.73 $\pm$ 97.26	406.81 $\pm$ 82.56	6.121	<0.001	2.21 $\pm$ 0.73	1.75 $\pm$ 0.58	2.877	0.005
对照组	33	520.51 $\pm$ 84.09	240.74 $\pm$ 57.40	15.785	<0.001	2.17 $\pm$ 0.86	1.19 $\pm$ 0.23	6.324	<0.001
t 值		0.909	9.533	—	—	0.205	5.165	—	—
P 值		0.367	<0.001	—	—	0.838	<0.001	—	—

表 3 2 组治疗前、后 URR、KT/V 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	URR		t 值	P 值	KT/V		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	0.74 $\pm$ 0.10	0.81 $\pm$ 0.06	3.500	<0.001	1.32 $\pm$ 0.41	1.50 $\pm$ 0.23	2.233	0.029
对照组	33	0.72 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.09	1.149	0.255	1.35 $\pm$ 0.37	1.38 $\pm$ 0.15	0.432	0.667
t 值		0.742	3.220	—	—	0.314	2.521	—	—
P 值		0.461	0.002	—	—	0.754	0.014	—	—

表 4 2 组 SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SOD (KU/L)		t 值	P 值	MDA (nmol/L)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	56.12 $\pm$ 18.64	93.55 $\pm$ 20.83	7.808	<0.001	10.92 $\pm$ 3.81	5.52 $\pm$ 2.61	6.818	<0.001
对照组	33	54.31 $\pm$ 17.40	61.87 $\pm$ 10.36	2.145	0.036	11.27 $\pm$ 4.20	8.44 $\pm$ 3.28	3.051	0.003
t 值		0.411	7.814	—	—	0.357	4.038	—	—
P 值		0.683	<0.001	—	—	0.722	<0.001	—	—

表 5 2 组生活质量 SF-36 量表 PCS、MCS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	PCS 评分		t 值	P 值	MCS 评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	64.13 $\pm$ 6.54	60.85 $\pm$ 5.26 *	2.279	0.026	62.68 $\pm$ 9.22	58.72 $\pm$ 5.98	2.101	0.039
对照组	33	64.70 $\pm$ 9.16	52.91 $\pm$ 9.87	5.030	<0.001	63.25 $\pm$ 10.80	50.84 $\pm$ 8.51	5.185	<0.001
t 值		0.295	4.126	—	—	0.233	4.396	—	—
P 值		0.769	<0.001	—	—	0.817	<0.001	—	—

讨 论

MHD 治疗可排出机体多余水分、毒素以及维持机体酸碱平衡,但无法替代肾脏的重吸收及分泌功能。进入 MHD 治疗后,RRF 表现为进行性不可逆丢失,相关研究发现,透析治疗一年后,RRF 降低达 60% 左右^[7]。导致这种改变的原因除原发性疾病的影响外,高血压状态、氧化应激状态亦是 RRF 下降的关键因素^[8]。非洛地平是一种二氢吡啶类钙离子拮抗剂,常应用于 MHD 患者高血压状态的控制。有研究发现非洛地平尚有独立于降压作用之外的抗氧化应激作用^[6],与本研究结果一致。治疗 6 个月后对照组 MDA 生成减少,SOD 水平升高。MDA 可反映脂质过氧化程度并可间接反映组织细胞损伤程度,而 SOD 在体内能有效清除氧自由基,证实非洛地平具有抗氧化应激作用,但本研究发现非洛地平单独使用对 RRF 保护作用有限,观察期内 RRF 下降仍达 45.16%,而联合川芎嗪有助于减缓 RRF 的下降速度。川芎嗪是中药川芎的主要活性成分,是一种生物碱,其制剂被广泛应用于心脑血管、肝脏、肾脏及消化系统疾病中,发挥抗血栓、保护血管内皮、抗缺血再灌注损伤及抗氧化应激等多种药理作用^[9]。本研究显示,川芎嗪进一步改善了 MHD 患者抗氧化应激能力,这可能是其减缓 RRF 的下降速度的主要机制。

血液透析的充分性明显影响 MHD 患者的生活质量^[10]。目前对于如何提高血液透析充分性,国内外采取的主要方法包括增加透析次数、延长透析时间或采用高效能透析器等,尽管上述方法对于提高透析充分性具有一定作用,但由于大幅增加病患负担、延长治疗时间,其应用明显受限。在一项研究中,有残余尿的 MHD 患者血 BUN 和 Scr 水平更低^[11],意味着 RRF 有助于透析充分性。本研究中联合使用川芎嗪注射液治疗能明显提高 MHD 患者 URR、KT/V 值,提示联合用药有助于提高透析充分性,其机制可能是川芎嗪保护了 MHD 患者的 RRF,从而提高透析充分性。透析具有治疗周期长、费用高等特点,MHD 患者常处于巨大的身心负担,生活质量低^[12]。有报道显示,10%~50% 的 MHD 患者存在不同程度的抑郁情绪,且这种不良情绪极大影响患者的透析依从性^[13,14]。本研究中,尽管与入组时相比,2 组患者的生活质量评分均有下降,但观察组评分高于对照组,说明川芎嗪有助于改善 MHD 患者的 MCS 与 PCS 评分。有 RRF 的患者能更彻底

地清除机体毒素,同时在饮食方面受限更少,并发症更少,患者身心负担和经济负担更轻,也即拥有更好的自我认同感和社会适应性,生活质量获得明显改善。

综上所述,川芎嗪联合非洛地平治疗能增强 MHD 患者的抗氧化应激能力,延缓其 RRF 的下降,提高血液透析充分性及生存质量,且安全性较好。本研究样本量较小,有待更大样本的研究验证。同时联合川芎嗪治疗对患者远期 RRF 的影响有待进一步跟踪观察。

参 考 文 献

- 1 王涛. 终末期肾脏病患者治疗方式选择的医学伦理探讨[J]. 中国血液净化,2016,15(7):329-331.
- 2 Yorifuji M, Kuragano T, Kawada S, et al. Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2018, 22(3):342-350.
- 3 李霖. 矿物质代谢异常对维持性血液透析患者生活质量及重复住院的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(5):421-423.
- 4 赵茜芸, 刘桂凌. 老年维持性血液透析患者透析充分性与炎症反应、残余肾功能及营养的关系[J]. 中国老年学, 2018, 38(8):1891-1893.
- 5 何威, 刘平平, 何丽亭, 等. 加强对残余肾功能的保护对维持性血液透析患者生活质量的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1):348-349.
- 6 邓菲, 洪大情, 何强, 等. 苯磺酸氨氯地平对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(34):4784-4786.
- 7 Lu WW, Ren C, Han X, et al. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(37):e12325.
- 8 史应进, 董玉红, 赵娜, 等. 血液透析患者透析间期血压对残余肾功能的影响[J]. 中国血液净化, 2018, 17(4):226-228.
- 9 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(10):1364-1370.
- 10 林建明, 唐钦妹, 林华铿. 碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4):336-337.
- 11 Hsieh YP, Yang Y, Chang CC, et al. U-shaped relationship between uric acid and residual renal function decline in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. Nephrology, 2017, 22(6):427-435.
- 12 Sutcliffe BK, Bennett PN, Fraser SF, et al. The deterioration in physical function of hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2017, 22(2):245-253.
- 13 胡芳芳, 党勇, 王勇, 等. 抑郁情绪对维持性血液透析高血压患者血压晨峰的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(5):426-429.
- 14 董丽平, 石元洪, 童莹, 等. 维持性血液透析患者抑郁情绪及相关影响因素的探讨[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(2):125-129.

(2020-11-16 收稿 2021-09-03 修回)

高龄和日间舒张压高及反杓型是高血压患者心电图碎裂 QRS 波的独立影响因素

王燕英* 陈海荣 李名兰 潘碧云

海口市人民医院全科医学科, 海南海口 570208

摘要 目的:分析高血压患者碎裂 QRS 波(fQRS)产生的危险因素及其与非杓型和反杓型血压模式的关系。方法:选择 2019 年 3 月至 2019 年 12 月海口市人民医院全科医学科 338 例连续新诊断尚未治疗的高血压患者,且无左心室肥厚并接受 24 h 动态血压监测。根据动态血压监测结果,患者被分为杓型、非杓型和反杓型。比较各组心电图 fQRS 发生率。结果:90 例(26.6%)患者在心电图上有 fQRS。与无 fQRS 患者相比,fQRS 患者年龄较大($P=0.005$),日间、夜间、24 h 平均收缩压(SBP)和舒张压(DBP)显著升高(P 均 <0.05)。单因素 Logistic 回归分析结果发现:日间 DBP、夜间 SBP、年龄、非杓型、反杓型是高血压患者 fQRS 波的影响因素。多因素 Logistic 回归分析显示,日间 DBP ($P<0.001$, 95% CI : 0.901 ~ 0.955); 年龄 ($P<0.001$, 95% CI : 0.814 ~ 0.941); 反杓型 ($P=0.018$, 95% CI : 1.132 ~ 3.684) 是高血压患者 fQRS 波的独立影响因素。结论:高龄、日间舒张压高及反杓型高血压患者心电图可能较易出现 fQRS 波,虽然此类患者无明显左心室肥大,但可提示心肌纤维负荷增加。

关键词 动态血压监测; 纤维化; 反杓型; 碎裂 QRS 波

中图分类号 R544.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220210

Advanced age, high daytime diastolic blood pressure and reversedipper type are independent influencing factors of electrocardiogram fragmented QRS complex in hypertensive patients WANG Yan-ying*, CHEN Hai-rong, LI Ming-lan, PAN Bi-yun. General Practice Department of Haikou People's Hospital, Hainan Haikou 570208, China

Corresponding author: WANG Yan-ying, E-mail: 15808940959@163.com

Abstract Objective: To analyze the risk factors of fragmented QRS complex (fQRS) and its relationship with non-dipper and reverse-dipper blood pressure patterns in hypertensive patients. Methods: A total of 338 consecutive patients with newly diagnosed and untreated hypertension in General Practice Department of Haikou People's Hospital from March 2019 to December 2019 were enrolled in this study. These patients had no left ventricular hypertrophy and received 24 h ambulatory blood pressure monitoring. According to the results of ambulatory blood pressure monitoring, patients were classified as dipper, non-dipper and reverse-dipper. The incidence of fQRS was compared among the groups. Results: Totally, 90 patients (26.6%) had fQRS on ECG. The patients with fQRS were older ($P=0.005$). As compared with the patients without fQRS, the mean systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in daytime, night and 24 h in the patients with fQRS were significantly increased (all $P<0.05$). Univariate logistic regression analysis showed that daytime DBP, nighttime SBP, age, non-dipper type and reverse-dipper were the influencing factors of fQRS in patients with hypertension. The multivariate logistic regression analysis revealed that daytime DBP ($P<0.001$, 95% CI : 0.901-0.955), age ($P<0.001$, 95% CI : 0.814-0.941) and reverse-dipper type ($P=0.018$, 95% CI : 1.132-3.684) were independent influencing factors of fQRS in patients with hypertension. Conclusion: The fQRS may be more likely to appear in elderly patients, with high daytime DBP and reverse-dipper hypertension. Although there is no significant left ventricular hypertrophy in these patients, fQRS may indicate increased myocardial fiber load.

Key words Ambulatory blood pressure monitoring; Fibrosis; Reverse dipper; Fragmented QRS wave

动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)在高血压的诊断和监测中具有重要作用^[1],比诊室血压更能预测心血管不良事件的风

险^[2]。临床上根据夜间血压下降比值定义杓型、非杓型和反杓型,非杓型、反杓型血压节律与靶器官损害及心脑血管死亡风险增加有关^[3]。普通12导联

* 通信作者:王燕英, E-mail: 15808940959@163.com, 海南省海口市美兰区人民大道 43 号

心电图的碎裂 QRS 波(fragmented QRS, fQRS)提示心室传导延迟,可能与心肌纤维化及各种心血管疾病中的不良事件相关^[4]。高血压是心肌纤维化的重要原因,而 fQRS 是高血压患者纤维负荷增加的标志^[5]。血压昼夜变化规律与普通体表心电图(ECG)上的 fQRS 波的关系仍然不清楚,本文分析高血压患者 fQRS 产生的危险因素及其与非杓型和反杓型血压模式的关系。

资料与方法

一般资料 选择 2019 年 3 月至 2019 年 12 月海口市人民医院全科医学科 386 例 24 h ABPM 新近确诊且未治疗的高血压患者,其中 48 例患者被排除在研究之外,包括 28 例左心室肥厚,6 例完全或不完全束支传导阻滞和 QRS 持续时间 ≥ 120 ms,5 例左心室射血分数(left ventricular fraction, LVEF) $< 50\%$,4 例心肌梗死史和/或冠状动脉旁路移植手术,3 例中重度瓣膜性心脏病,2 例慢性肾衰竭患者。最终 338 例高血压患者被纳入研究。入院时记录患者既往糖尿病史、血脂异常、吸烟习惯和实验室检测结果。糖尿病定义为随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或接受控制血糖的药物治疗。血脂异常定义为空腹血清总胆固醇 > 5.2 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL) > 3.37 mmol/L、血清甘油三酯 > 1.69 mmol/L 或使用降脂药物,吸烟定义为连续吸烟超过 10 年或者目前仍在吸烟。

高血压、杓型、非杓型和反杓型模式的定义 基于 ABPM 记录进行高血压的诊断。将袖带置于左上臂,并在 24 h 内每 30 min 获得自动血压记录。鼓励患者进行正常的日常活动,避免剧烈运动。如果超过 70% 的记录无效,则重复 24h ABPM。高血压定义为 24 h 平均收缩压(SBP) ≥ 130 mmHg 和/或舒张压(DBP) ≥ 80 mmHg,日间平均收缩压 ≥ 135 mmHg 和/或 DBP ≥ 85 mmHg,夜间平均收缩压 ≥ 120 mmHg 和/或 DBP ≥ 70 mmHg。杓型定义为夜

间血压下降 $>$ 日间值的 10%,非杓型定义为夜间血压下降 $<$ 日间值的 10%,反杓型定义为夜间血压上升。

超声心动图、心电图和 fQRS 波的检测 所有患者行 12 导联静息心电图和标准经胸超声心动图检查。左心室肥厚的定义基于心电图改变的 Sokolow-Lyon 指数和/或女性左心室质量增加 > 95 g/m²,超声心动图检测男性 > 115 g/m²。fQRS 波的诊断参照 Das 等^[6] 2006 年制定的诊断标准:①在冠状动脉供血区域相对应的 2 个或以上导联(前壁 V1~V5;下壁 II、III、aVF;侧壁 I、aVL、V6),新出现或已经存在的 QRS 波三相波或多相波;②典型的三相波呈 RSR 型,可有多种变异;多相波常由 R 波或 S 波的多个切迹或顿挫形成,S 波切迹多发生在其底部;③伴有或不伴有 q 波,q 波可能存在单个或多个切迹或顿挫;④排除完全性或不完全性束支传导阻滞及心室内阻滞,QRS 波时限 < 120 ms,见图 1。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,连续变量的计数资料用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布变量以中位数(P₂₅~P₇₅)表示,并用方差分析、*t* 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较。分类变量用数量和百分数表示,用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。采用多因素 logistic 回归分析(以杓型高血压为参照类别)确定 fQRS 与血压模式的相关性,分析 fQRS 的独立影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

有和无 fQRS 波患者的特征 338 例患者中,90 例(26.6%)患者心电图上出现 fQRS。与无 fQRS 患者相比,fQRS 患者年龄较大,日间、夜间和 24 h 平均 SBP 和 DBP、 Δ 收缩压均值(日间 SBP - 夜间 SBP)、 Δ 舒张压均值(日间 DBP - 夜间 DBP)比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

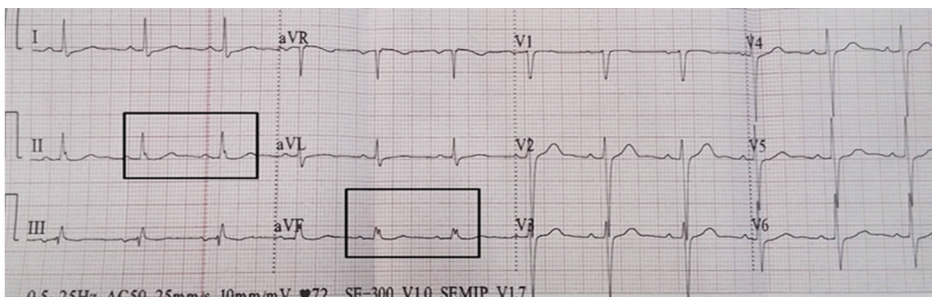


图 1 研究队列中 1 例患者的 fQRS 波

高血压患者 fQRS 波的单因素分析 将表 1 中有统计学意义的变量纳入到单因素 Logistic 回归分析,将 fQRS 波作为因变量,将年龄、白天、夜间和 24 h 平均 SBP 和 DBP 作为自变量进行单因素 Logistic 回归分析发现:日间 DBP、夜间 SBP、年龄、非杓型、反杓型是高血压患者 fQRS 波的影响因素,见表 2。

高血压患者 fQRS 波的多因素分析 在多因素 Logistic 回归分析中,日间 DBP ($P < 0.001$, 95% CI :

0.901 ~ 0.955)、年龄 ($P < 0.001$, 95% CI : 0.814 ~ 0.941)、反杓型 ($P = 0.018$, 95% CI : 1.132 ~ 3.684) 是高血压患者 fQRS 波的独立影响因素,见表 2。

讨 论

本研究表明:日间 DBP、年龄、反杓型是高血压患者 fQRS 波的独立影响因素。fQRS 作为一种心室传导异常,是心肌瘢痕和纤维化的标志,与冠心病^[7]、心力衰竭^[8]、先天性心脏病^[9]、心律失常综合

表 1 有和无 fQRS 波患者的特征

变量	无 fQRS 波 ($n = 248$)	有 fQRS 波 ($n = 90$)	P 值
年龄(岁)	51.9 ± 4.2	53.6 ± 4.0	0.001
女性[例(%)]	113(45.60)	45(50.00)	0.471
糖尿病[例(%)]	54(21.80)	19(21.10)	0.896
冠状动脉疾病[例(%)]	32(12.90)	19(21.10)	0.063
吸烟[例(%)]	63(25.40)	25(27.80)	0.661
杓型[例(%)]	135(54.40)	33(36.67)	0.012
非杓型[例(%)]	65(26.20)	25(27.78)	0.624
反杓型[例(%)]	48(19.40)	32(35.56)	<0.001
24h 平均 SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	138.7 ± 3.6	142.7 ± 4.6	<0.001
24h 平均 DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	84.9 ± 3.3	86.8 ± 2.7	<0.001
日间 SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	142.1 ± 2.6	139.0 ± 5.2	<0.001
日间 DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	87.3 ± 2.6	89.0 ± 2.6	0.002
夜间 SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.0 ± 7.8	137.3 ± 5.9	<0.001
夜间 DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.7 ± 3.0	84.4 ± 3.0	<0.001
Δ 收缩压(mmHg)	8.0 ± 1.0	9.0 ± 2.0	<0.001
Δ 舒张压(mmHg)	3.5 ± 1.5	6.0 ± 3.0	<0.001
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	61.8 ± 3.4	62.3 ± 2.7	0.231
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	129.9 ± 8.3	130.3 ± 9.1	0.700
白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.1 ± 0.8	7.2 ± 0.8	0.239
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	69.9 ± 7.0	70.0 ± 6.7	0.958
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.7 ± 0.35	2.7 ± 0.32	0.740
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.002
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.3	0.760

表 2 fQRS 波的单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素		多因素	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	0.911(0.853 ~ 0.972)	0.005	0.875(0.814 ~ 0.941)	<0.001
24h 平均 SBP	1.536(0.795 ~ 2.967)	0.417	—	—
24h 平均 DBP	1.618(0.680 ~ 3.847)	0.134	—	—
Δ 收缩压	1.412(0.789 ~ 2.527)	0.245	—	—
Δ 舒张压	1.478(0.991 ~ 2.205)	0.055	—	—
日间 SBP	1.844(0.647 ~ 5.652)	0.074	—	—
日间 DBP	0.855(0.786 ~ 0.931)	<0.001	0.783(0.901 ~ 0.955)	<0.001
夜间 SBP	0.955(0.932 ~ 0.979)	<0.001	0.927(0.708 ~ 0.866)	0.057
夜间 DBP	1.280(1.107 ~ 1.480)	0.127	—	—
杓型	1.923(0.785 ~ 4.710)	0.152	—	—
非杓型	2.098(1.107 ~ 3.975)	0.023	1.503(0.832 ~ 2.715)	0.177
反杓型	1.939(1.277 ~ 2.943)	0.002	2.042(1.132 ~ 3.684)	0.018

征^[10]等多种心血管疾病患者的不良预后有关^[11]。fQRS 也是高血压患者左室重量和左室肥厚增加的指标^[12]。尽管左室肥厚的机制复杂,但心肌内胶原纤维和结缔组织基质的过度积聚似乎是左室肥厚的主要原因^[13]。左室肥厚是影响高血压患者预后的主要因素^[14],然而,大多数高血压患者在诊断时通过心脏彩超,并没有出现左室肥厚^[15]。高血压患者心电图的改变包括电压标准,p 波指数和心室应变性等,这些心电图的变化主要是基于左心室肥厚引起的电生理变化。由于大多数高血压患者在疾病早期并没有左室肥厚,因此 fQRS 可能有助于在左室肥厚发生前识别高危高血压患者。

本研究中,反杓型高血压患者 fQRS 发生率高于杓型,提示反杓型高血压患者心肌内的纤维化负荷可能较高。血压昼夜节律变异性降低和夜间血压升高导致连续性压力过载^[16],可能加速胶原纤维积累和心肌纤维化。通过心脏磁共振成像检查发现,夜间血压升高患者心肌纤维负荷增高^[17],这与本研究结论一致。因此,反杓型血压模式可以预测高危高血压患者。并且反杓型血压模式的定义对于高血压受试者的风险评估非常重要,特别是在没有左心室肥厚的情况下。早期识别反杓型有助于预测心血管结局和死亡率的高危患者。

参考文献

- 1 陈海荣,李名兰,潘碧云,等. 血浆同型半胱氨酸水平与高血压患者血压变异性的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):280-282,324.
- 2 Webster J. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: a better guide to risk assessment? [J]. J Hypertens,2019,37(1):13-15.
- 3 Shulman R, Cohen DL, Grandner MA, et al. Sleep duration and 24-hour ambulatory blood pressure in adults not on antihypertensive medications [J]. J Clin Hypertens (Greenwich),2018,20(12):1712-1720.
- 4 Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both? [J]. Hypertension,2018,72(5):1200-1207.
- 5 Kucharz A, Kułakowski P. Fragmented QRS complex in patients with implantable cardioverter defibrillator-Prevalence and predisposing fac-

- tors[J]. J Electrocardiol,2018,51(5):913-919.
- 6 Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease[J]. Circulation,2006,113(21):2495-2501.
- 7 Ozeke O, Cay S, Ozcan F, et al. The fragmented QRS and epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Does before-and-after the end of the QRS complex matter? [J]. Pacing Clin Electrophysiol,2018,41(9):1269-1270.
- 8 Toukola T, Junttila MJ, Holmström LTA, et al. Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2018,29(1):55-60.
- 9 Baysal E, Burak C, Yaylak B, et al. Relationship between fragmented QRS complexes in leads V4-V6 and left ventricular apical thrombus formation in patients presenting with first acute anterior myocardial infarction[J]. Turk Kardiyol Dern Ars,2017,45(3):219-226.
- 10 Kurtul A, Duran M. Fragmented QRS complex predicts contrast-induced nephropathy and in-hospital mortality after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Cardiol,2017,40(4):235-242.
- 11 Bekar L, Katar M, Yetim M, et al. Fragmented QRS complexes are a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars,2016,44(7):554-560.
- 12 Shi YJ, Sun YF, Gao L, et al. Value of fragmented QRS wave in evaluating the prognosis of patients with coronary artery disease [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2017,97(1):3-6.
- 13 Seong CS, Gwag HB, Hwang JK, et al. Clinical significance of fragmented QRS complexes or J waves in patients with idiopathic ventricular arrhythmias[J]. PLoS One,2018,13(4):e0194363.
- 14 Davis EM, Baust JJ, O'Donnell BJ, et al. A phenotype of increased sleepiness in a mouse model of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy[J]. PLoS One,2018,13(12):e0208540.
- 15 Benítez Ramos DB, Cabrera Ortega M, Castro Hevia J, et al. Electrocardiographic Markers of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Young People with Congenital Heart Diseases[J]. Pediatr Cardiol,2017,38(8):1663-1671.
- 16 Ahmad MI, Li Y, Soliman EZ, et al. Association of obesity phenotypes with electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the general population[J]. J Electrocardiol,2018,51(6):1125-1130.
- 17 Zhao Q, Zhang R, Hou J, et al. Relationship between Fragmented QRS and NT-proBNP in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention [J]. Acta Cardiol Sin,2018,34(1):13-22.

(2018-12-18 收稿 2021-05-21 修回)

高 Glasgow 预后评分与急性冠脉综合征患者的全因死亡率和心血管死亡率独立相关

王康鸣* 吉家钗 王琦 林珍 祝叶

海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院)老年病科,海南海口 570208

摘要 目的:探讨 Glasgow 预后评分(GPS)与急性冠脉综合征(ACS)患者不良临床预后的关系。方法:收集 2016 年 6 月至 2018 年 6 月海口市人民医院收治的 ACS 患者 593 例。本研究中,高 GPS 定义为 $\text{GPS} \geq 1$ 。593 例 ACS 患者分为 2 组:GPS=0 组(424 例,71.5%)和 $\text{GPS} \geq 1$ 组(169 例,28.5%)。不良预后为 12 个月的全因死亡和心血管死亡率、卒中、支架血栓形成和靶血管重建。使用逆处理概率加权(IPTW)分析来调整潜在的混杂协变量,并用 Kaplan-Meier 曲线表示事件发生率。结果:593 例患者中位随访 1.7 年。GPS=0 和 $\text{GPS} \geq 1$ 的患者不良预后发生率分别为 4% 和 8.9%。Kaplan-Meier 曲线分析显示, $\text{GPS} \geq 1$ 组的不良预后和全因死亡率在 1 个月内显著高于 GPS=0 组(P 均 < 0.001)。IPTW 分析显示:高 GPS 与较高的不良预后发生率($HR: 2.206; 95\% CI: 1.085 \sim 4.486; P = 0.029$)、较高的全因死亡率($HR: 5.963; 95\% CI: 2.068 \sim 17.190; P < 0.001$)和较高的心血管死亡率($HR: 6.122; 95\% CI: 1.882 \sim 19.914; P = 0.003$)独立相关。结论:高 GPS 与 ACS 患者的全因死亡和心血管死亡率独立相关。GPS 有助于预测 ACS 患者的死亡率。

关键词 Glasgow 评分; 急性冠脉综合征; 不良预后

中图分类号 R543.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzzz20220211

High Glasgow prognostic score was independently associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome WANG Kang-ming*, JI Jia-chai, WANG Qi, LIN Zhen, ZHU Ye. Geriatrics Department, Haikou People's Hospital (Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital), Hainan Haikou 570208, China

Corresponding author: Wang Kang-ming, E-mail: hkwangkangming@126.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between Glasgow prognostic score (GPS) and poor clinical prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). Methods: A total of 593 patients with ACS admitted to Haikou People's Hospital from June 2016 to June 2018 were enrolled. In this study, high GPS is defined as $\text{GPS} \geq 1$. They were divided into two groups: GPS=0 ($n=424$, 71.5%) and $\text{GPS} \geq 1$ ($n=169$, 28.5%). The main outcomes were all-cause and cardiovascular mortality, stroke, stent thrombosis, and target vessel revascularization at 12 months. Inverse processing probability weighted (IPTW) analysis was used to adjust the potential confounding covariates, and Kaplan-Meier curve was used to represent the incidence of events. Results: All 593 patients were followed up for a median of 1.7 years. The main outcome rates of GPS=0 and $\text{GPS} \geq 1$ were 4% and 8.9%, respectively. In Kaplan Meier curve analysis, the main outcome and all-cause mortality in $\text{GPS} \geq 1$ group were significantly higher than those in GPS=0 group within 1 month (Log-rank $P < 0.001$, $P < 0.001$). IPTW analysis showed that high GPS was independently associated with higher main outcome ($HR: 2.206; 95\% CI: 1.085-4.486; P = 0.029$), higher all-cause mortality ($HR: 5.963; 95\% CI: 2.068-17.190; P < 0.001$) and higher cardiovascular mortality ($HR: 6.122; 95\% CI: 1.882-19.914; P = 0.003$). Conclusion: High GPS is independently associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in ACS patients. Therefore, GPS is helpful to predict the mortality of ACS patients.

Key words Glasgow score; Acute coronary syndrome; Poor prognosis

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)早期风险分层可能有助于优化治疗和评估预后^[1]。急性冠脉事件全球登记(Global Registry of acute coronary events, GRACE)、临床 SYNTAX 等评分

系统是 ACS 患者的良好风险分层工具,对 ACS 患者的院内死亡率和长期主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)有良好的预测能力^[2]。Glasgow 预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)是

* 通信作者:王康鸣, E-mail: hkwangkangming@126.com, 海口市美兰区海甸岛人民大道 43 号

一个基于炎症的预后评分系统,它结合了血清白蛋白水平^[3]。本文探讨 GPS 对 ACS 患者临床预后的判断价值。

资料与方法

一般资料 收集 2016 年 6 月至 2018 年 6 月海口市人民医院收治的行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的患者 1071 例,同时接受了双联抗血小板聚集治疗。纳入标准:诊断为 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-STEMI, NSTEMI)和不稳定型心绞痛患者;排除稳定型心绞痛(239 例)、无症状缺血(23 例)、血管痉挛型心绞痛(43 例)、未检测血清白蛋白或 C 反应蛋白(CRP)水平(173 例)者,最终纳入 593 例患者进行研究。

GPS 分类及临床结局的判定 GPS 可分为 3 个等级^[4]:GPS = 2:CRP 升高(>1.2 mg/dL)和低蛋白血症(<35 g/L);GPS = 1:CRP 升高或低蛋白血症;GPS = 0:CRP 正常且无低蛋白血症。在本研究中,GPS = 0 组(424 例,71.5%),GPS = 1 组(38 例,6.4%),GPS = 2 组(131 例,22.1%),将 GPS = 1 和 GPS = 2 统一归为高 GPS 组(GPS ≥ 1)。不良预后包括 12 个月全因死亡、心源性死亡、卒中、支架血栓形成和靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)。

数据收集 回顾性收集所有患者的人口统计学指标、常规用药种类、吸烟史、体重指数(body mass index, BMI)、实验室数据(包括血红蛋白、血小板计数、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐、血白蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和血小板反应单位(platelet response unit, PRU)^[5]及冠状动脉造影结果。通过 GRACE 评分进行风险分层。随访 12 个月,资料来自门诊记录。此研究经海口市人民医院伦理委员会批准,所有数据记录采用匿名识别和分析。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,连续变量用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。分类变量以例数或百分数表示,并用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。临床结果数据用 Kaplan-Meier 法测定,并用 Log-rank 检验进行比较。采用 COX 回归分析 GPS 对不良临床预后的影响。采用单因素 Cox 回归分析确定显著变量进行逆处理概率加权(IPTW)校正分析($P < 0.05$)。计算风险比(HR)和 95%可信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

结果

基线特征和造影参数 共纳入 593 例患者,中位随访 1.7 年。GPS ≥ 1 组的患者年龄较大,肾功能不全发病率高,空腹血糖、肌酐和 PRU 均较高,GRACE 评分较高。GPS ≥ 1 组 NSTEMI 的发生率明显高于 GPS = 0 组。GPS ≥ 1 组药物使用率低,包括 β 受体阻滞剂、阿司匹林和他汀类药物,血红蛋白水平较高、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和甘油三酯水平较低,见表 1。

临床结果 GPS ≥ 1 组的不良预后发生率明显高于 GPS = 0 组,全因死亡和心血管死亡的发生率显著更高。IPTW 分析显示:高 GPS 与不良预后高发生率、较高的全因死亡率和较高的心血管死亡率独立相关,见表 2。Kaplan-Meier 曲线分析显示,GPS ≥ 1 组的不良预后和全因死亡率在 1 个月内显著高于 GPS = 0 组(Log-rank $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$)。1 个月后,2 组的不良预后和全因死亡率比较,差异无统计学意义(Log-rank $P = 0.458$, $P = 0.183$)。

亚组分析 亚组分析显示高 GPS 与男性、糖尿病和 BMI ≤ 23 的主要结果之间存在显著相关性,见表 3。所有亚组均未观察到明显的相互作用。

讨论

在本研究中,根据 ACS 患者行 PCI 治疗的 GPS 来评估临床预后,约 29% 的 ACS 患者在入院时出现高 GPS,与全因死亡率和心血管死亡率风险增加相关;入院时 GPS ≥ 1 的患者 1 个月内的死亡率明显高于 GPS = 0 的患者。

GPS 结合了血清 CRP 和白蛋白水平,是炎症和营养状况的单一复合指标^[6]。研究表明 ACS 患者的炎症标志物升高,各种炎症标志物与 ACS 患者的长期死亡率有关^[7],CRP 是反应炎症状态最常用的血生化指标,有研究发现 ACS 患者血清 CRP 浓度升高与不良预后密切相关^[8]。此外,冠状动脉疾病患者 CRP 的释放与动脉粥样硬化的严重程度、心肌缺血坏死程度相关的炎症、循环中促炎细胞因子如白介素-6(IL-6)的数量有关^[9]。营养不良可能是 ACS 患者死亡的独立危险因素,白蛋白是一种广泛应用的营养指标,越来越多的证据表明血清白蛋白水平随着炎症程度的增加而降低^[10]。本研究发现入院时的 GPS 是 ACS 患者死亡率的独立预测因子,高 GPS 与经 GRACE 风险评分调整后的主要结果和全因

表 1 GPS≥1 组和 GPS =0 组临床特点和实验室结果比较

项目	GPS =0 组(<i>n</i> =424)	GPS≥1 组(<i>n</i> =169)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.6 ± 8.0	66.9 ± 8.9	<0.001
男性[例(%)]	305 (71.9)	122 (72.2)	0.950
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.5 ± 3.1	23.9 ± 2.7	0.115
危险因素[例(%)]			
高血压	256 (60.4)	108 (63.9)	0.426
糖尿病	117 (27.6)	59 (34.9)	0.078
吸烟	265 (62.5)	98 (58.0)	0.309
病史[例(%)]			
心肌梗死	13 (3.1)	4 (2.4)	0.789
冠状动脉旁路移植术	1 (0.2)	1 (0.6)	0.489
脑血管病	34 (8.0)	21 (12.4)	0.095
肾功能不全	42 (9.9)	45 (26.6)	<0.001
治疗药物[例(%)]			
β 受体阻滞剂	273 (64.4)	88 (52.1)	0.006
ACEI 或 ARB	308 (72.6)	113 (66.9)	0.162
阿司匹林	421 (99.3)	159 (94.1)	<0.001
他汀类药	354 (83.5)	120 (71.0)	<0.001
实验室检查($\bar{x} \pm s$)			
血红蛋白(g/L)	130.6 ± 17.9	138.0 ± 16.8	<0.001
血小板计数(×10 ⁹ /L)	244.5 ± 33.8	246.5 ± 41.8	0.545
空腹血糖(mmol/L)	8.6 ± 2.6	10.7 ± 3.2	<0.001
糖化血红蛋白(%)	6.8 ± 1.1	6.7 ± 1.0	0.373
血肌酐(μmol/L)	96.2 ± 22.5	112.9 ± 26.0	<0.001
LDL-C(mmo/L)	3.2 ± 0.7	2.7 ± 0.6	<0.001
甘油三酯(mmo/L)	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.5	<0.001
PRU	220.0 ± 56.4	232.82 ± 51.6	0.011
GRACE 评分(分)	128.2 ± 24.9	148.3 ± 31.9	<0.001
诊断[例(%)]			
不稳定型心绞痛	187(44.1)	73(43.2)	0.840
NSTEMI	78(18.4)	45(26.6)	0.026
STEMI	159(37.5)	51(30.2)	0.092
多支血管病变	253(59.7)	111(65.7)	0.175

表 2 主要事件结果

变量	GPS =0 组(<i>n</i> =424)	GPS≥1 组(<i>n</i> =169)	单因素 <i>HR</i> 值(95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	IPTW 调整后 <i>HR</i> 值(95% <i>CI</i>) ^a	<i>P</i> 值
不良预后	17(4.0)	15(8.9)	2.349(1.173 ~ 4.705)	0.016	2.206(1.085 ~ 4.486)	0.029
全因死亡	5(1.2)	12(7.1)	6.477(2.282 ~ 18.387)	<0.001	5.963(2.068 ~ 17.190)	<0.001
心血管死亡	4(0.9)	10(5.9)	6.784(2.127 ~ 21.632)	0.001	6.122(1.882 ~ 19.914)	0.003
卒中	7(1.7)	2(1.2)	0.790(0.164 ~ 3.805)	0.769	0.861(0.177 ~ 4.187)	0.853
支架内血栓	3(0.7)	2(1.2)	1.834(0.306 ~ 10.973)	0.507	1.889(0.316 ~ 11.304)	0.486
靶血管重建	3(0.7)	1(0.6)	0.937(0.097 ~ 9.008)	0.955	1.000(0.103 ~ 9.669)	0.999

注:^a根据年龄、性别、肾衰竭、β 受体阻滞剂、阿司匹林、他汀、Hb、FBS、Cr、LDL-C、TG、PRU、GRACE 评分,NSTEMI 进行调整

表 3 亚组分析

变量	GPS = 0 组 (n = 424)		GPS ≥ 1 组 (n = 169)		HR 值 (95% CI)	P 值
	事件数/患者数	每年事件	事件数/患者数	每年事件		
年龄 < 65 岁	4/248	1. 61	3/70	4. 29	2. 68 (0. 60 ~ 11. 97)	0. 197
年龄 ≥ 65 岁	13/176	7. 39	12/99	12. 12	1. 79 (0. 82 ~ 3. 93)	0. 15
男性	11/305	3. 61	10/122	8. 20	2. 38 (1. 01 ~ 5. 61)	0. 05
女性	6/119	5. 04	5/47	10. 64	2. 26 (0. 69 ~ 7. 42)	0. 18
无糖尿病	12/307	3. 91	7/110	6. 36	1. 69 (0. 67 ~ 4. 30)	0. 27
有糖尿病	5/117	4. 27	8/59	13. 56	3. 50 (1. 14 ~ 10. 71)	0. 03
无高血压	0/168	0. 00	3/61	4. 92	—	
有高血压	17/256	6. 64	12/108	11. 11	1. 80 (0. 86 ~ 3. 76)	0. 12
肾功能正常	9/382	2. 36	4/124	3. 23	1. 41 (0. 43 ~ 4. 58)	0. 56
肾功能不全	8/42	19. 05	11/45	24. 44	1. 46 (0. 59 ~ 3. 63)	0. 42
BMI > 23	9/164	5. 49	7/71	9. 86	1. 89 (0. 70 ~ 5. 08)	0. 21
BMI ≤ 23	8/260	3. 08	8/98	8. 16	2. 82 (1. 06 ~ 7. 50)	0. 04

死亡的高发生率独立相关。尽管 GRACE 和 SYNTAX 评分系统是 ACS 患者很好的风险分层工具,但是 GPS 比 GRACE 和 SYNTAX 评分更容易获取。

CRP 是一种急性期蛋白,主要在肝脏产生,对 IL-6 等炎性细胞因子有反应,是炎症过程的标志物,在动脉粥样硬化、斑块破裂和血栓形成中起重要作用。在 ACS 中,凝血酶和血小板衍生生长因子等血栓产物诱导破裂斑块内的血管平滑肌细胞释放 IL-6,从而升高血 CRP 浓度,完成血栓形成和炎症的恶性循环^[11]。此外,血清白蛋白可增加血小板聚集抑制剂产生的抗聚集前列腺素水平^[12]。因此,结合血清白蛋白水平和 CRP 建立 GPS 可以评估 ACS 患者的营养和炎症状态。

参 考 文 献

1 Alamoudi BM,Ibrahim NK,Kalo BBM. Are proton pump inhibitors among the risk factors for acute coronary syndrome? A multi-centric case-control study between patients attending governmental hospitals in western Saudi Arabia[J]. Saudi Med J,2019,40(11):1098-1104.

2 Grosdidier C,Blanz KD,Deharo P,et al. Platelet CD40 ligand and bleeding during P2Y12 inhibitor treatment in acute coronary syndrome [J]. Res Pract Thromb Haemost,2019,3(4):684-694.

3 Srivastava PK,Fonarow GC,Bahiru E,et al. Association of hospital racial composition and payer mix with mortality in acute coronary syndrome[J]. J Am Heart Assoc,2019,8(21):e012831.

4 袁健瑛,程毅松,贾禹,等. 基于炎症的格拉斯哥预后评分对急性

ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(1):14-19.

5 袁冬冬,郭丽萍,王高彪,等. 汉族急性冠状动脉综合征患者使用质子泵抑制剂对阿司匹林联合替格瑞洛抗血小板作用的影响 [J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(9):1051-1053.

6 陈利红,张蕾,郭利涛,等. 院外心脏骤停患者昏迷状态评分与神经学结局的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(1):34-37.

7 Umrani S,Jamshed W,Rizwan A. Comparison of atorvastatin and rosuvastatin in reduction of inflammatory markers in acute coronary syndrome[J]. Cureus,2020,12(11):e11760.

8 Wang W,Ren D,Wang CS,et al. High sensitivity C-reactive protein to prealbumin ratio measurement as a marker of the prognosis in acute coronary syndrome[J]. Sci Rep,2019,9(1):11583.

9 Sreemadhuri Y,G SD. C-reactive protein for risk stratification and prognosis in acute coronary syndrome[J]. J Assoc Physicians India, 2020,68(1):57.

10 Tran HV,Waring ME,McManus DD,et al. Underuse of effective cardiac medications among women, middle-aged adults, and racial/ethnic minorities with coronary artery disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to 2014) [J]. Am J Cardiol,2017, 120(8):1223-1229.

11 Fedorova SB,Kulagina IV,Ryabov VV. Hemostatic gene polymorphisms in acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis[J]. Kardiologiia,2019,59(10):14-22.

12 Fortuni F,Crimi G,Morici N. Assessing bleeding in acute coronary syndrome using the Bleeding Academic Research Consortium definition[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown),2019,20(12):818-824.

(2020-04-16 收稿 2021-01-24 修回)

血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 水平可评估急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者的内皮功能*

祁景蕊¹ 罗帆¹ 王玉² 赵莉¹ 杨梅¹

沧州市中心医院 ¹ 老年医学科 ² 超声科,河北沧州 061001

摘要 目的:研究急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)水平对内皮功能内皮素-1(ET-1)的预测价值。方法:选取 2019 年 3 月至 2020 年 3 月沧州市中心医院老年医学科收治的急性 NSTEMI 患者 60 例作为研究组,另选取同期健康体检的健康志愿者 60 例作为健康组。分析急性 NSTEMI 患者血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 水平与内皮功能的相关性。结果:研究组血清 LP-PLA2、MDA、LPO、ET-1 水平高于健康组,SOD 水平低于健康组(P 均 < 0.05)。研究组冠状动脉双支病变、多支病变患者血清 LP-PLA2、MDA、LPO、ET-1 水平高于单支病变患者,且多支病变患者高于双支病变患者;冠状动脉双支病变、多支病变患者 SOD 水平低于单支病变患者,且多支病变患者低于双支病变患者(P 均 < 0.05)。Pearson 相关性分析显示,血清 LP-PLA2、MDA、LPO 与 ET-1 呈正相关($r = 0.334, P = 0.009; r = 0.594, P = 0.001; r = 0.479, P = 0.002$);SOD 与 ET-1 呈负相关($r = -0.551, P = 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,与血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 单项相比,四项联合检测对急性 NSTEMI 患者内皮功能的评估价值较高($P < 0.05$)。结论:血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 水平在急性 NSTEMI 患者中表达异常,且与患者内皮功能相关,可用于评估患者的内皮功能。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 脂质过氧化物; 内皮功能; 急性非 ST 段抬高型心肌梗死
中图分类号 R542.2⁺2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220212

急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者发病急、病情重、预后差、死亡率较高,早期诊断、早期危险分层,有利于判断其预后^[1,2]。临床研究显示,部分急性 NSTEMI 患者存在不典型的症状且未发生特异性心电图变化,较易出现漏诊、误诊。目前,随着对急性 NSTEMI 的不断深入研究发现,此病的发生与内皮功能损伤相关,多种细胞因子异常表达^[3]。本文分析急性 NSTEMI 患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(phospholipase A2, LP-PLA2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)水平与内皮功能内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的相关性,为临床上此病的诊治提供参考。

资料与方法

一般资料 选取 2019 年 3 月至 2020 年 3 月沧州市中心医院老年医学科收治的 NSTEMI 患者 60 例作为研究组,其中男 38 例,女 22 例,年龄 53 ~ 78 岁,平均(66.25 ± 3.25)岁,平均体重($75.56 \pm$

2.56)kg,根据 Judkin 冠状动脉病变程度^[4]:单支病变 25 例、双支病变 20 例、多支病变 15 例。另选取同期健康体检的健康志愿者 60 例作为健康组,其中男 35 例,女 25 例,年龄 55 ~ 80 岁,平均(65.15 ± 2.11)岁,平均体重(76.88 ± 3.25)kg。2 组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象或家属均知情并签署同意书。

纳入与排除标准 纳入标准:研究组患者均符合《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[4]中急性 NSTEMI 的诊断标准。排除合并恶性肿瘤、艾滋病等传染性疾病者;自身免疫力障碍者;舒张性心力衰竭者;心脏瓣膜病者;精神病者。健康组无心血管疾病史,身体健康。

方法 采集 2 组研究对象清晨静脉血,置一次性的抗凝管中保存,以 3 000 r/min 转速离心机离心,10 min 后,分离上清,在 -80°C 环境中保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 LP-PLA2、MDA、SOD、ET-1 水平,将所制备的上清液置于室温后,取出试剂盒,标记酶标板,制作标准品,以 1:2 的

*基金项目:沧州市科技支撑计划项目(No:162302149)

*通信作者:祁景蕊, E-mail: qkug33@163.com, 河北省沧州市新华西路 16 号

稀释液稀释样品;在反应孔上依次加入稀释好的待测血清及标准品 100 μL /孔,放置 37℃ 恒温孵育箱中湿育 2 h;用专用洗涤液将反应板清洗 3 次后,加入抗体工作液(1:100 倍稀释后)100 μL /孔,置于 37℃ 恒温孵育箱中湿育 45 min;继续清洗反应板 4 次后,在反应孔内加入 TMB 溶液 100 μL /孔,置于 37℃ 恒温孵育箱中湿育 45 min 后在反应孔内加入终止液100 μL /孔以终止反应,在 450 nm 波长测定吸光度,经绘制标准曲线计算血清 LP-PLA2、MDA、SOD、ET-1 水平。采用改良巴木式直接法检测 LPO 水平。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 F 值检验,组间比较采用独立样本 t 检验,相关性采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO、ET-1 水平 研究组血清 LP-PLA2、MDA、LPO、ET-1 水平高于健康组,SOD 水平低于健康组(P 均 < 0.05),见表 1。

研究组患者血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO、ET-1 水平与冠状动脉不同病变程度的关系 冠状

动脉双支病变、多支病变患者血清 LP-PLA2、MDA、LPO、ET-1 水平高于单支病变患者,且多支病变患者高于双支病变患者;冠状动脉双支病变、多支病变患者 SOD 水平低于单支病变患者,且多支病变患者低于双支病变患者(P 均 < 0.05),见表 2。

血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 与急性 NSTEMI 患者 ET-1 之间的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,血清 LP-PLA2、MDA、LPO 与 ET-1 呈正相关($r = 0.334, P = 0.009; r = 0.594, P = 0.001; r = 0.479, P = 0.002$);SOD 与 ET-1 呈负相关($r = -0.551, P = 0.001$)。

血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 对急性 NSTEMI 患者内皮功能的评估价值 ROC 曲线分析结果显示,与 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 单项相比,四项联合检测对急性 NSTEMI 患者内皮功能的评估价值较高($P < 0.05$),见表 3、图 1。

讨 论

NSTEMI 的发生与粥样硬化斑块破裂所致的血小板聚集、血栓形成相关,可致冠状动脉血流减少,最终导致心肌缺血的发生^[5]。有研究显示,NSTEMI 发生后多数患者存在内皮功能损伤表现,血管内皮失调是动脉粥样硬化的早期表现,且随着疾病的不

表 1 2 组血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LP-PLA2 (ng/mL)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD ($\mu\text{U/L}$)	LPO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (pg/mL)
健康组	60	55.15 $\pm$ 7.11	3.89 $\pm$ 0.15	108.15 $\pm$ 8.45	0.69 $\pm$ 0.11	77.89 $\pm$ 0.86
研究组	60	108.15 $\pm$ 8.66	8.15 $\pm$ 1.11	82.15 $\pm$ 8.88	1.28 $\pm$ 0.11	196.56 $\pm$ 3.66
t 值	—	36.640	29.460	16.430	29.380	244.500
P 值	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表 2 研究组患者血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO、ET-1 水平与冠状动脉不同病变程度的关系($\bar{x} \pm s$)

病变程度	例	LP-PLA2 (ng/mL)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD ($\mu\text{U/L}$)	LPO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (pg/mL)
单支病变	25	65.15 $\pm$ 5.11	4.85 $\pm$ 0.89	105.25 $\pm$ 6.56	0.82 $\pm$ 0.12	85.16 $\pm$ 1.25
双支病变	20	82.15 $\pm$ 6.25 *	6.89 $\pm$ 1.01 *	92.15 $\pm$ 7.11 *	1.11 $\pm$ 0.13 *	135.26 $\pm$ 4.15 *
多支病变	15	110.15 $\pm$ 9.11 **	9.15 $\pm$ 1.69 **	80.22 $\pm$ 6.56 **	1.32 $\pm$ 0.21 **	198.56 $\pm$ 5.11 **
F 值	—	30.125	15.703	17.524	14.425	159.916
P 值	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与单支病变组比较,* $P < 0.05$;与双支病变组比较,** $P < 0.05$

表 3 血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 对急性 NSTEMI 患者内皮功能的评估价值

项目	AUC	95% CI 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
LP-PLA2	0.798	0.604 ~ 0.992	83.46	74.62	0.006
MDA	0.767	0.594 ~ 0.939	81.02	76.53	0.013
SOD	0.796	0.633 ~ 0.958	82.13	74.98	0.006
LPO	0.720	0.533 ~ 0.907	79.32	77.96	0.040
四项联合	0.876	0.742 ~ 1.009	86.63	72.52	0.001

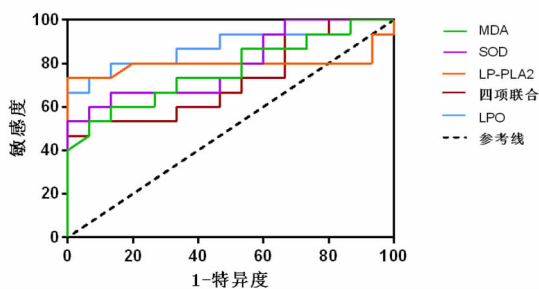


图1 血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 对急性 NSTEMI 患者
内皮功能的评估价值的 ROC 曲线

断进展,患者内皮功能损伤程度越严重,在一定程度上影响患者的预后^[6~8]。

LP-PLA2 属于一种与酶活性相关的物质,其主要由成熟的淋巴细胞、巨噬细胞所合成、分泌,其可水解氧化型低密度脂蛋白产生氧化型脂肪酸、溶血磷脂酰胆碱,在此过程中上述两者属于较强的促炎症和凋亡介质,其可引起单核细胞趋化、活化,影响血管平滑肌细胞增殖、迁移、血管内皮细胞紊乱,进而改变血小板聚集、凝血功能,促进 NSTEMI 的发生^[9~11]。本研究结果显示,随着 NSTEMI 患者冠状动脉病变程度的加深,内皮功能指标 ET-1 水平明显升高,且 LP-PLA2 同样表现为升高趋势,此结果提示,血清 LP-PLA2 与 ET-1 水平在 NSTEMI 患者中趋于一致,且两者正相关,说明 LP-PLA2 与 NSTEMI 患者内皮功能相关。

氧化应激反应是发生 NSTEMI 的主要原因之一,主要表现为 MDA 含量升高,SOD 含量降低,MDA 属于一种氧自由基,作用于脂质所出现的脂质过氧化物代谢毒性最终产物,其可直接反映出机体脂质过氧化的强度、速率^[12,13]。SOD 作为一种生物体内源性自由基消除系统,其可清除过剩的氧自由基和氧自由基衍生物,以保护心肌细胞免受损伤^[14,15]。研究显示,在发生 NSTEMI 后,所产生的血栓、心肌缺氧及受累会直接导致氧化应激指标激活,氧化应激反应与心肌微循环障碍之间能够相互影响及相互促进,形成恶性循环,加重血管内皮损伤及血液高凝状态,导致疾病加重^[16,17]。LPO 属于一种自由基破坏脂质后的产物,它破坏细胞的正常生理功能,造成组织损伤,NSTEMI 患者多存在抗氧化能力低的表现,不能及时清除氧自由基,而致大量的自由基在机体内堆积,促使 LPO 增多,而 LPO 增多会在一定程度上损伤心肌细胞,改变细胞钙离子通道,导致细胞内钙超负荷,促使心肌、冠脉平滑肌进一步收缩,最终形成恶性循环^[18]。本文结果显示,

随着 NSTEMI 患者疾病的进展,机体氧化应激程度加深,表现为血 MDA、LPO 水平升高,SOD 水平降低,提示 NSTEMI 的发生可引起机体氧化应激。进一步分析与患者内皮功能的关系,发现上述氧化应激表现与内皮功能相关,提示 NSTEMI 后所致的机体氧化应激可能是引发内皮损伤的介质,其具体作用机制还需后续研究进一步分析证实。

另外,本研究采用 ROC 曲线分析血清 LP-PLA2、MDA、SOD、LPO 对 NSTEMI 患者内皮功能的评估价值,结果显示,四项联合检测对患者内皮功能的评估价值较为理想,提示临床可根据上述四项指标水平变化评估患者内皮功能,以早期预防,改善患者预后。

参考文献

- 1 Fokin AA,Kireev KA,Netisano SV. Coronary artery bypass grafting in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. Angiol Sosud Khir,2020,26(3):142-149.
- 2 朱洪斌,李毓娟,李文强,等. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 水平可预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(5):412-415.
- 3 Smulders MW,Kietselaer BLJH,Wildberger JE,et al. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20):2466-2477.
- 4 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- 5 潘碧云,陈仕强,温达,等. 心力衰竭和贫血史是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接再灌注后 Killip ≥ II 级的危险因素[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(5):389-392.
- 6 居海宁,徐迎辉,夏静雯,等. 早期大剂量替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊患者介入治疗后血小板及内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(26):2881-2882.
- 7 何跃辉,王会娟,陈狄. 替罗非班对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者心血管内皮功能与血小板活化的影响[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(7):656-659.
- 8 虞追波,陈婉婉,薛忠显. 盐酸替罗非班联合瑞替普酶联合对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者内皮功能、凝血功能及炎症因子的影响[J]. 中国基层医药,2017,24(12):1891-1895.
- 9 郭瑄,张春艳,王聪霞,等. 非 ST 段抬高 ACS 患者血浆 sCD40L 和 LP-PLA2 水平对冠脉病变程度及危险性的评估价值[J]. 西安交通大学学报(医学版),2016,37(3):322-326.
- 10 张凌云,王祖海,曲伟,等. 急性冠脉综合征患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2、C 反应蛋白、肌钙蛋白 I 的变化及意义[J]. 中国基层医药,2018,25(14):1805-1810.
- 11 邹玲,闫振明,李孝珍,等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 前后血清脂蛋白磷脂酶 A2 水平改变及临床意义[J]. 疑难病杂志,2016,15(1):9-13.

讲 座

重视抗菌药物治疗前病原学检查的规范性

明茜¹ 黄丽芳¹ 肖毅¹ 孟凡凯¹ 毛汉文^{2*}¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030²武汉市东西湖区人民医院肿瘤血液科,湖北武汉 430040

关键词 菌检率; 血培养; 痰培养; 尿培养; 血清降钙素原

中图分类号 R446 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220213

根据国家卫健委发布的《关于印发 2021 年国家医疗质量安全改进目标的通知》,年度十大目标之一的“提高住院患者抗菌药物治疗前病原学送检率”(简称菌检率),即以治疗为目的使用抗菌药物的住院患者,使用抗菌药物前病原学检验标本送检病例数占同期使用抗菌药物治疗病例总数的比例,反映了医疗机构住院患者抗菌药物的使用情况。《医院感染管理医疗质量控制指标(2015 年版)》要求住院患者抗菌药物使用前病原学送检率不低于 30%,限制使用级不低于 50%,特殊使用级不低于 80%^[1]。但目前很多医院送检率未达到上述标准,主要原因有送检意识不强,或在标本采集、标本运送和保存、实验室处理等环节出现问题,也将导致检出率下降,降低了临床医生对标本送检的积极性。感染性疾病的病原学检验项目包括形态学检查、培养、分子生物学等,细菌培养、真菌培养以及相关辅助检查如降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、真菌 1-3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)等,属于病原学送检范围。本文就住院患者抗菌药物治疗前各种病原学检验的标本采集、运送以及结果等方面进行解读,拟为医疗机构人员在具体实施上提供参考。

微生物培养

血培养

1. 送检指征:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;②寒战;③外周血白细胞计数增多($>10.0 \times 10^9/\text{L}$,特别有“核左移”时)或减少($<4.0 \times 10^9/\text{L}$);④呼吸频率 >20 次/min 或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) <32 mmHg;⑤心率 >90 次/min;⑥皮肤黏膜出血;⑦昏迷;⑧多器官功能障碍;⑨血压降低;⑩炎症反应指标升高,如 C 反应蛋白(CRP)、PCT、G 试验等。

2. 采样时机:①寒战或发热初起时采集,使用抗菌药物之前采血;②当可疑临床症状出现后,应尽早采血培养;③如果患者已经开始应用抗菌药物治疗,则应该在下一次用药前采血培养。

根据 2017 年国家卫生和计划生育委员会发布《临床微生物实验室血培养操作规范》(以下简称《操作规范》)^[2],对疑为成人血流感染的患者应尽可能在短时间内从不同部位采集 2~3 套血培养标本,此后 2~5 d 内不必重复采集。在 24 h 内采集 2~3 套血培养标本,大部分的病原菌都可被检出。如怀疑感染性心内膜炎,宜在经验性用药前 30 min 内在不同部位采集 2~3 套血培养。若 24 h 血培养阴性宜再加做 2 套血培养。多套血培养结果可区别污染菌(尤其是凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属和草绿色链球菌),也可增加培养的阳性率。

3. 采集方法:

①血培养宜单独采血,若需与其它检测项目同时采血时,应先接种血培养瓶,以避免污染。采集过程中保持无菌观念,注意采集部位皮肤的消毒,消毒区域直径 >3 cm。常见消毒液有 75% 乙醇、2% 碘酊,自然干燥 60 s,1% 碘伏需要作用 1.5~2 min。注意检查血培养瓶是否完好无损、是否过期。

②选择一个静脉穿刺点,采集需氧、厌氧各 1 瓶,瓶内使用聚茴香脑磺酸钠(SPS)作为抗凝剂(浓度为 0.025%~0.05%),使用树脂作为抗生素吸附剂。若采血量充足,注射器采集的血液应先注入厌氧瓶,后注入需氧瓶,碟型针采集的血液反之。若采血量不足则优先注入需氧瓶。

③成人血培养需氧瓶(儿童只需采取需氧瓶)、厌氧瓶各 8~10 mL 血;采血量每增加 1 mL,阳性率增加 3%(0.6%~4.7%)。但采血量也并非越多越

* 通信作者:毛汉文,E-mail:mhw550@sina.cn,湖北省武汉市东西湖区泾河街金北一路 48 号

好,如使用肉汤培养基时,超过一定数量的采血量会稀释培养瓶内的肉汤,使肉汤无法有效中和血中的抑制物质(补体、抗体、抗生素),应保持血液与肉汤的最佳比例 1:4~1:10。儿童中,厌氧瓶只有对特殊高危的患儿使用,母亲产褥期患腹膜炎,慢性口腔炎或鼻窦炎,蜂窝组织炎,有腹腔感染的症状和体征,咬伤,败血性,接受类固醇治疗的粒细胞缺乏患儿^[3]。

④仅在评估导管相关性血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)时采集导管血,即短期外周静脉导管置入、中心静脉导管置入和静脉输液港植入。如怀疑 CRBSI 或导管有细菌定植,短期外周导管应无菌操作拔除导管,中心静脉导管或静脉输液港如有必要也可拔除。剪切拔除导管尖端 5 cm,采用 Maki 半定量培养,并抽取 2 套外周血培养。如需保留导管,则至少采集 1 套静脉外周血培养和 1 套导管血培养。

4. 运送:血培养瓶应在 2 h 内送至实验室孵育或上机,如不能及时送检,应将血培养瓶置于室温,不可冷藏或冷冻。若培养瓶延迟送检而提示已有细菌生长,则应直接进行涂片镜检。经评估后不合格的血培养瓶应拒收并尽快告知申请医师。

5. 结果解读

①血流感染:患者出现相关疾病的临床症状,如心内膜炎、脑膜炎、肺炎等,且 2 套培养瓶均为同一种微生物阳性,可判定为血流感染。

②可疑血流感染:特定疾病如移植患者、腹部感染患者等,出现 2 套培养瓶为多种微生物的阳性结果;患者出现相关疾病的临床症状,如留置导管后、修复心脏瓣膜、服用免疫抑制剂,且 1 套培养瓶出现阳性结果;如草绿色链球菌或凝固酶阴性葡萄球菌;出现沙门菌、李斯特菌属、金黄色葡萄球菌、嗜血杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等阳性。

③可疑污染:即使严格遵守无菌操作,仍有 3%~5% 的血培养瓶中出现痤疮丙酸菌属、梭菌、类白喉棒状杆菌、凝固酶阴性葡萄菌属等正常皮肤菌群,或不动杆菌属、芽孢杆菌等周围环境常见菌^[4],仅 1 套培养瓶出现阳性结果。但若不同部位血培养标本培养出以上同一种菌,或多次分离出同一种菌且药敏结果相同,则应考虑可能为致病菌。可疑血流感染和可疑污染,以及出现临床症状但血培养阴性,均需重复采血,必要时需做病毒病因学或非可培养的微生物检测。

6. 考虑 CRBSI 时,是否拔除导管?

根据《操作规范》,①如有 1 套及以上血培养阳

性且导管尖端培养阳性,且菌种鉴定与药敏谱相同,则为 CRBSI;如 2 套血培养均为阳性,且菌种鉴定与药敏谱相同,在没有其它明确感染源的情况下,则为 CRBSI;如菌种鉴定但药敏暂未出,但导管血阳性报警时间比外周血阳性报警时间早 ≥ 120 min,在没有其它明确感染源的情况下,提示为 CRBSI;②如仅血培养阳性,且阳性株为金黄色葡萄球菌或念珠菌属,则可能为 CRBSI;如需进行确认,需进一步采集其它部位外周血培养,若获得阳性且为同一菌种,在没有其它明确感染源的情况下,提示为 CRBSI;③如仅导管尖端培养阳性,则提示导管定植;④如血培养和导管尖端培养均为阴性,则不考虑 CRBSI。

痰培养

1. 送检指征:①咳痰,尤其是出现脓性、血性、铁锈色或红棕色痰;②咯血,肺结核患者常痰中带血;③呼吸困难;④发热;⑤胸痛。另外,肺部感染患者有 25%~50% 发生菌血症^[5],做痰培养的同时应作血培养。

2. 采集时机:①在抗生素应用前采集痰标本;②对于细菌性肺炎,痰标本送检每天 1 次,连续 2~3 d;③不建议 24 h 内多次采集,除非痰液外观性状改变;④怀疑分枝杆菌感染者,应连续收集 3 d 清晨痰液送检。

3. 采集方法:临床上约半数的标本都是不合格的,所取标本常为口腔唾液^[6]。正确的方式是在取标本前应摘去牙托,清洁口腔如刷牙漱口,去除表面的菌群;深咳嗽,收集从下呼吸道咳出的痰液,采集标本过程中要有专业的医务人员指导。如肉眼观察为唾液时,应将标本丢弃。咳痰困难者,可用 3%~5% 氯化钠溶液 5 mL 雾化约 5 min 导痰。

在一些特殊患者中,有时需要采取器械采集,包括支气管镜采集法、防污染毛刷采集法、支气管肺泡灌洗法、经气管穿刺吸引法、经胸壁针刺吸引法。采集过程中应避免咽喉部正常菌群的污染,气管插管的患者应避免插管表面细菌的污染。并且,采集的标本应做涂片检查,鳞状上皮细胞 $\leq 1\%$ 时,表示未受到口腔分泌物污染。

4. 运送:呼吸道标本应在采集后立即送检,不可低温保存。实验室须在接到标本后 2 h 内接种,放置过久会降低肺炎链球菌、流感嗜血杆菌的分离率,而定植于上呼吸道的非致病菌则会过度生长。

5. 结果解读:不应过度重视痰培养结果有非发酵菌(铜绿、鲍曼、嗜麦芽)及念珠菌属,因为这些细菌为在呼吸道寄生条件致病菌,在免疫功能正常的

患者中通常不致病;不应忽略的痰培养结果有真菌、分枝杆菌和奴卡菌(常规抗酸和弱酸染色)、隐球菌等^[7]。如痰培养中出现病毒,应注意加做病毒核酸检测。检出军团菌或肺炎链球菌应注意加做免疫学检测,如尿抗原。同时还应注意革兰染色、培养结果、临床治疗反应的一致性。

尿培养

1. 送检指征:①有典型的尿路感染症状,尿频、尿急、尿痛;②肉眼脓尿或血尿;③尿常规检查表现为白细胞和/或亚硝酸盐阳性;④留置导尿管的患者出现发热;⑤膀胱排空功能受损;⑥泌尿系统疾病手术前。

2. 采集时机:尿培养无特殊采集时机,一般采集晨尿(或在膀胱储留 >4 h 的尿)。

3. 采集方法:尿液标本采集前先消毒外阴,再留取中段尿于无菌容器中送检。门诊患者易将随机尿代替中段尿送检,这将导致结果不准确。因治疗需要,部分患者留置导尿管,采集标本时采集了尿袋中的尿液,这也将导致结果不准确。留置导尿管的患者采集时应先消毒导尿管口,按无菌操作方法用注射器经导尿管抽取尿液。另外,长期留置导管进行常规尿培养意义不大,通常会培养出大量定植菌。必要时行耻骨上膀胱穿刺采集尿液标本,这是评估膀胱内细菌感染的“金标准”^[8]。

4. 运送:尿培养标本应立即送检、及时接种,如果不能在 30 min 内接种,应置于 4℃ 冰箱冷藏保存,最晚不超过 6 h 内接种。要注意的是,淋病奈瑟菌培养的标本不能冷藏。

5. 结果解读:尿液标本有 3 种或更多种属细菌存在,通常意味标本采集时的污染;但有尿道支架的患者,可能会分离到多种病原,有可能是致病性的。

粪便培养 怀疑为细菌性腹泻时应采集粪便标本培养,有自然排便法、直肠拭子法。应采集新鲜、带脓血样或稀便做培养,应尽量采用无菌容器。腹泻患者应尽量在急性期(3 d 内)采集标本,以提高阳性率。住院 3 d 以后,不以感染性腹泻为原发病的患者不适合做粪便培养。

咽拭子培养 标本采集应在抗生素使用之前,嘱患者用清水反复漱口,以清除口腔表面的细菌。用压舌板将舌向下向外压,使悬雍垂向外牵引,将拭子超过舌根到达咽后壁或悬雍垂的后侧,在咽部肉眼见明显发红或有假膜处反复涂抹棉拭,放入无菌试管内立即送检。

无菌体液培养 无菌体液如脑脊液、胆汁、胸

水、腹水、心包液、关节液、鞘膜液等,进行微生物培养的诊断价值高。通常由穿刺获得,采集过程中必须遵循无菌操作原则,采集适量的标本,注意生物安全,不要感染到人、污染到环境。如有引流,可从引流管的近皮端用注射器采集标本送检,严禁从引流袋内抽取标本。如脑脊液,采集的每管中不少于 1 mL 液体,采集的标本应 30 min 内室温送检,严禁冷藏。若做脑脊液培养,建议同时加做外周血培养。

病灶标本培养 对于开放性伤口和已溃破的化脓灶,先用无菌生理盐水反复冲洗表面,再用无菌拭子将表面的脓液沾掉丢弃,最后用无菌拭子采集深部脓液及病灶深部分泌物,禁止在换下的旧敷料上沾取标本或直接用敷料送检。如果分泌物未分离到致病菌,可取感染部位的坏死组织送检。如果怀疑为不常见的病原菌感染时,实验室应选择相应的培养基并延长培养时间。对于脓疱或水疱,局部皮肤消毒后,用小号针头挑破脓疱,拭子采集脓疱液和基底部标本。未破裂脓肿,消毒脓肿表面的皮肤,用注射器将脓肿内容物吸出送检,应同时送检需氧和厌氧菌培养。

烧伤伤口先行广泛清洗和清创,出现渗出液后用无菌拭子采集标本,仅作需氧培养;建议取活检标本,伤口表面分泌物培养不一定有意义。当创伤出血时、敷用药物 2 h 以内及烧伤在 12h 内不应采集标本,此时获得阳性结果的机会很少。

非培养性检测

微生物涂片镜检 采集组织分泌物如下呼吸道标本、肛周样本,生殖道、眼及内耳分泌物,咽拭子、伤口创面和脓肿分泌物等进行涂片检测,是经济快捷发现病原体的方法。涂片阳性且与培养结果一致,对病原学诊断有一定参考价值,可作为初始经验性抗感染治疗的依据。

微生物核酸检测 聚合酶链式反应(PCR)技术直接检测血液或组织中微生物 DNA 或 RNA 含量,对某些病毒性疾病如疱疹病毒感染具有确诊价值。宏基因组测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)也属微生物核酸检测^[9],通过直接提取临床样本中的 DNA 或 RNA 进行高通量测序,经过专用病原数据库比对与生物信息分析,一次性完成细菌、真菌、病毒和寄生虫等病原体的检测,对罕见的病原也有优秀的识别能力,具有灵敏度高、特异性强的特点。标本的选择应与感染类型相关,如呼吸道感染可采用肺泡灌洗液、深部痰、鼻咽拭子,怀疑

血流感染时采用静脉血,怀疑中枢神经系统感染采用脑脊液等。

免疫学检测 急性期血清学 IgM 抗体阳性对诊断有指导价值,恢复期 IgG 抗体滴度呈 4 倍或 4 倍以上变化或 IgM 抗体由阴转阳具有回顾性确诊的价值。血清 G 试验、血清或分泌物半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)阳性对侵袭性真菌病诊断有辅助价值,比影像学提前 7~10 d^[10]。

血清降钙素原检测 PCT 是判断细菌感染的重要标志物,动态监测 PCT 水平变化,也可以作为评估抗感染疗效及确定抗感染疗程的参考指标之一^[11]。但 PCT 特异性并不高,胰腺炎、缺血性肠病、肺水肿、创伤、肿瘤、肾功能不全等也可见 PCT 升高,所以需要联合其它检查或检验共同判断。

PCT 判断细菌感染^[12]: PCT < 0.1 μg/L,认为没有细菌感染的可能;PCT 0.25~0.5 μg/L,存在细菌感染的可能;PCT > 0.5 μg/L 时,可能性增大。针对疑似下呼吸道感染患者,当 PCT ≥ 0.25 μg/L 时,提示细菌感染的可能性高,建议启用经验性抗菌治疗;针对怀疑脓毒症的患者,立即启动经验性抗菌治疗。PCT ≥ 0.5 μg/L 时,有助于脓毒症的诊断。

PCT 水平指导抗感染药物使用:对于非重症下呼吸道感染患者,当 PCT 下降至 0.25 μg/L 或峰值浓度 80% 以下,且病情稳定的情况下,建议停用抗菌药物;对于正在接受抗菌药物治疗的重症感染患者,当 PCT 下降至 0.5 μg/L 或峰值浓度 80% 以下,建议停用抗菌药物。

白介素-6 检测 IL-6 是在炎症反应过程中起着核心调节功能的细胞因子,感染后 IL-6 的水平明

显升高,且其浓度与患者疾病的严重程度一致,可以作为感染评估和检测的常用指标,对脓毒症及病情严重程度的判定具有一定意义。

参考文献

- 1 乔继红,秦颖,陈浮,等. 目标管理在提高病原微生物标本送检率中的应用[J]. 实用医药杂志,2021,38(3):285-288.
- 2 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床微生物实验室培养操作规范(WS/T 503-2017)[EB/OL]. (2017-09-06)[2017-10-24]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/201710/t5612af688db482193a08b15e3091a29.shtml>.
- 3 中国医师协会检验医师分会儿科疾病检验医学专家委员会. 儿童血培养规范化标本采集的中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(5):547-552.
- 4 Doern GV,Carroll KC,Diekema DJ,et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: a comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem[J]. Clin Microbiol Rev,2019,33(1): 00009-00019.
- 5 张黎,刘正印,徐英春,等. 继发血流感染病原学和临床特点[J]. 中华内科杂志,2012,51(5):366-370.
- 6 衣沈妮,林甜甜,刘蕾娜,等. 不同口腔护理干预对无法自主咳痰病人痰培养留取结果的影响[J]. 全科护理,2021,19(16):2224-2226.
- 7 刘建,高子薇,凌虹. 呼吸道菌群遗传、物种多样性及对免疫微环境的作用[J]. 国际遗传学杂志,2020,43(5):288-294.
- 8 祁晓芳,杜相珠,耿炜,等. 留置导尿管患者尿培养采集方法的研究[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(15):2298-2301.
- 9 Gu W,Miller S,Chiu CY. Clinical Metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection[J]. Annu Rev Pathol,2019,14:319-338.
- 10 Jenks JD,Salzer HJF,Hoenigl M. Improving the rates of aspergillus detection: an update on current diagnostic strategies[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2019,17(1):39-50.
- 11 袁梁,隋文君,顾海彤,等. 不同病原体血流感染血清降钙素原水平研究[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(19):2333-2336.
- 12 Branche A,Neeser O,Mueller B,et al. Procalcitonin to guide antibiotic decision making[J]. Curr Opin Infect Dis,2019,32(2):130-135.
(2021-11-14 收稿 2022-01-16 修回)
- 12 Yin Y,Han W,Cao Y. Association between activities of SOD,MDA and Na⁺-K⁺-ATPase in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction and the complication of varying degrees of arrhythmia[J]. Hellenic J Cardiol,2019,60(6):366-371.
- 13 Yi Z,Ke J,Wang Y,et al. Fluvastatin protects myocardial cells in mice with acute myocardial infarction through inhibiting RhoA/ROCK pathway[J]. Exp Ther Med,2020,19(3):2095-2102.
- 14 朱艳,徐谭,贾林霞,等. 替格瑞洛在 NSTEMI 病人 PCI 术后的应用效果及对氧化应激相关因子和内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(2):284-287.
- 15 卢丰才,彭文晖. 急性冠脉综合征患者血清铁含量与心功能水平、心肌损伤程度的相关性[J]. 中国医药导报,2017,14(20):74-77.
- 16 Puymirat E,Simon T,Cayla G,et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics management and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015[J]. Circulation,2017,136(20):1908-1919.
- 17 Kim YH,Her AY,Jeong MH,et al. Different statin effects of ST-elevation versus Non-ST-elevation acute myocardial infarction after stent implantation[J]. Am J Med Sci,2020,359(3):156-167.
- 18 岑运光,廖卫,王太昊,等. 葛酮通络胶囊联合缬沙坦沙库巴曲对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及血清 sICAM-1、LPO 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(20):2203-2207.
(2020-04-23 收稿 2021-01-07 修回)

(上接第 139 页)

综 述

甲襞微循环检测在风湿免疫病中的应用

罗小芳 沈桂芬*

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

关键词 甲襞微循环检测;风湿免疫病;应用

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220214

甲襞微循环检测(nailfold videocapillaroscopy, NVC)具有无创、安全、直观、可量化、便于随访等特点。20世纪70年代,Maricq等^[1]开始将NVC应用于结缔组织病(connective tissue disease, CTD)。而自2013年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)将“NVC异常”写入系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)分类诊断标准中以后^[2],NVC逐渐成为越来越多风湿病学专家的主流检测手段之一。本文将对NVC在风湿免疫病中的应用进行综述。

甲襞微循环检测概述

微循环是指直接参与组织、细胞的物质、能量、信息传递的血液、淋巴液和组织液的流动,临床上通常认为微循环就是指毛细血管内的血液微循环。甲襞为覆盖在指甲根部的皮肤皱褶,复层鳞状上皮为其表皮,上皮下为结缔组织突起形成的真皮乳头,每个乳头内一般有1~2支毛细血管走向表皮,显微镜下易见。NVC的血液循环沿小动脉→细动脉→毛细血管输入枝→毛细血管输出枝→细静脉→小静脉

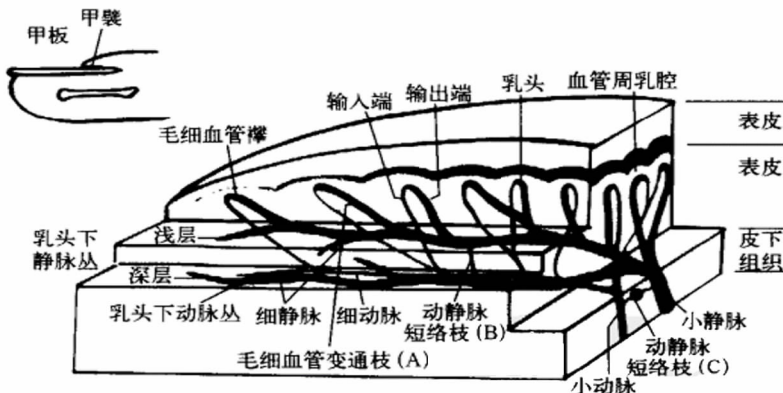
方向流动(甲襞血管分布模式图^[3],见图1)。

甲襞微循环检测结果标准化评估

1992年,LeRoy等^[4]提出了鉴别原发性雷诺现象(Raynaud phenomenon, RP)与继发于SSc或硬皮病谱系疾病的RP标准中提到,继发于SSc的RP通常NVC呈硬皮病样改变。EULAR风湿病微循环工作组于2019年发布了一项可信度非常高的基于landmark研究的“快速追踪算法”,可帮助不同经验层次的毛细血管专家或风湿病学专家快速鉴别NVC硬皮病样改变或非硬皮病样改变^[5,6],在评估NVC图像时需评估的毛细血管特征包括毛细血管密度(数量)、毛细血管尺寸(毛细血管顶端宽度)、毛细血管形态和有无出血,见表1^[5]。正常的毛细血管形态为顶部凸起的发夹形、弯曲形(无交叉)或交叉形(1~2个交叉),余形态均被定义为异常形态^[7]。

甲襞微循环检测在雷诺现象中的应用

RP由Maurice Raynaud首次于1862年描述^[8],RP为指(趾)的短暂性过度血管反应,由寒冷或情

图1 甲襞血管分布模式图^[3]

* 通信作者:沈桂芬, E-mail: shengf@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

表 1 NVC 毛细血管特征评估^[5]

毛细血管特征	类型 1		类型 2		
	非硬皮病样改变		硬皮病样改变		
	正常	非特异性异常	早期	活动期	晚期
毛细血管密度(mm)	≥7	下降	≥7	4~6	≤3
毛细血管尺寸(μm)	正常	20~50	>50(巨大毛细血管)	>50(巨大毛细血管)	-
异常毛细血管形态	-	+	-	+	++
出血	-	+	+/-	+/-	-

绪应激触发,表现为皮肤颜色变化:苍白、发绀和潮红。RP 可分为原发性和继发性。原发性 RP 无明确病因,被认为是寒冷暴露后正常血管收缩的一种过度表现,而继发性 RP 常存在相关疾病或病因,如自身免疫性疾病、血液系统疾病、药物、职业或环境因素等^[8]。NVC 可用于鉴别原发性与继发性 RP,得到了专家的广泛认可,通常情况下,原发性 RP 患者 NVC 正常,而继发性 RP 患者则相反^[9, 10]。由国际自身免疫大会提出的 RP 诊断国际共识中,直接将 NVC 正常纳入原发性 RP 诊断标准五项之中^[11]。

甲襞微循环检测在系统性硬化症中的应用

SSc 是一种以微血管损伤、血清中出现自身抗体、皮肤和内脏器官纤维化为特征的自身免疫性结缔组织疾病,病死率较高,根据皮肤受累,可将其分为局限型 SSc、弥漫型 SSc 和无皮肤受累的 SSc^[12]。目前研究发现,NVC 可用于 SSc 的诊断、随访、预后判断等。

2013 年以前,各位风湿病学专家公认的 SSc 分类诊断标准为 ACR 1980 年标准,随着科技的进展与对 SSc 认识的进一步深入,专家意识到 SSc 早期诊断和治疗的必要性和迫切性。在寻找早期诊断标准的过程中,越来越多的专家发现 NVC 异常与 SSc 有关,可加入作为 SSc 的早期分类诊断标准之一^[13~15]。1988 年,LeRoy 等^[14]提出包括临床表现、自身抗体、NVC 异常在内的诊断标准。2001 年,LeRoy 等^[15]再次提出使用 NVC 结果和 SSc 相关自身抗体修订包含早期 SSc 的诊断标准。2011 年,EULAR 硬皮病试验研究组(EULAR Scleroderma Trials and Research Group, EUSTAR)提出极早期 SSc 的初步诊断标准,将 RP、肿胀指和抗核抗体阳性定义为“危险信号”,而将 NVC 异常(硬皮病样表现)与特异性 SSc 抗体阳性视为疑诊极早期 SSc 的必要确认依据^[16]。2013 年,为了达到早期诊断和改善预后的目的,并将 SSc 血管变化、免疫学异常及纤维化表现纳入诊断标准,ACR/EULAR 提出了新的 SSc 诊

断标准,条目包括手指皮肤增厚、指端损伤、毛细血管扩张、NVC 异常、肺动脉高压和/或间质性肺疾病、RP 及 SSc 相关自身抗体。每个条目有不同的权重,总分≥9 分且不符合排除标准可分类诊断为 SSc,而其中 NVC 异常可占 2 分,NVC 异常可表现为毛细血管扩张或缺失,伴或不伴血管周围出血^[2]。

近年来,人们对 NVC 在 SSc 并发指端溃疡的疾病诊断、严重程度预测、疗效评价方面的价值进行了广泛的研究^[17, 18]。2009 年,Sebastiani 等^[19]提出了以毛细血管数量、巨大毛细血管数量、巨大毛细血管最大直径为参数的微循环检测下皮肤溃疡风险指数(capillaroscopic skin ulcer risk index, CSURI)预测新发指端溃疡,其特异性和敏感性分别为 85.9% 和 94.3%。在随后的一些研究中,CSURI 的预测作用得到了证实^[20]。然而,Walker 等^[21]发现,由于巨大毛细血管的缺乏,40% 的患者 CSURI 无法评估,故 CSURI 的预测作用有待进一步评价。

SSc 的主要特征包含血管内皮功能障碍和微循环障碍,二者可解释 SSc 患者大部分的发病机制与临床表现。SSc 的病程和预后主要取决于其内脏器官受累的严重程度,尤其是心肌功能障碍、肺血管病变或肺实质损伤为 SSc 患者死亡的重要原因^[12, 22]。有证据表明,SSc 外周微血管病变可一定程度上反映疾病的严重程度,特别是危及生命的心血管和肺部并发症。NVC 作为一种成熟的反映外周微循环状态的检测方法,其与 SSc 患者并发症的关系也得到越来越多的关注^[23]。SSc 相关肺动脉高压(SSc-related pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)在 SSc 人群中发病率约为 10%~15%,研究发现 SSc-PAH 为 SSc 患者早期死亡的原因之一^[24]。第一项关于 SSc-PAH 与 NVC 关系的研究由 Ohtsuka 等^[25]发表于 1997 年,纳入了 44 例 SSc 患者和 40 名健康者,他们得到了一个有意思的结论:NVC 异常患者肺动脉压力升高。一项纳入了 13 例 SSc-PAH、5 例其他类型 CTD-PAH、14 例非 SSc-PAH 患者和 20 例健康对照组的横断面研究发现,与非 SSc-PAH 患者

相比,SSc-PAH 患者 NVC 毛细血管密度降低,在SSc-PAH 患者组,毛细血管祥直径与心脏指数呈正相关($r = 0.61, P = 0.02$)^[26]。最近 Minopoulou 等^[27]发布的系统回顾和荟萃分析,纳入了 7 篇研究共包含 101 例 SSc-PAH 患者和 277 例非 SSc-PAH 患者,他们发现,毛细血管密度在 SSc-PAH 组轻度下降(WMD: $-1.0, 95\% CI: -2.0 \sim -0.0, I^2 = 86\%$),而这种影响可被 PAH 由右心导管诊断而加强(WMD: $-1.2, 95\% CI: -2.3 \sim -0.1, I^2 = 85\%$),与非 SSc-PAH 组相比,SSc-PAH 组毛细血管密度增加(WMD: $10.9, 95\% CI: 2.5 \sim 19.4, I^2 = 78\%$),同时 SSc-PAH 患者有 7.3 倍更高的可能存在 NVC 为活动性或晚期硬皮病样表现($95\% CI: 3.0 \sim 18.0, I^2 = 4\%$),故他们认为,与非 SSc-PAH 患者相比,SSc-PAH 患者可能表现为更差的 NVC 异常。

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)为 SSc 的最常见肺部并发症,发病率约为 40%,其亦为导致 SSc 生存期降低的原因之一^[12, 28]。NVC 与 SSc 相关 ILD(SSc-related ILD, SSc-ILD)的关系最早由 Houtman 等^[29]于 1985 年报道,他们发现在 39 例有 X 线证实的肺间质病变的 RP 患者中,存在毛细血管密度减低。一项纳入 136 例 SSc 患者的研究发现,毛细血管密度缺失的患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)更差(86.91 ± 19.42 vs $101.13 \pm 16.06, P < 0.01$),同时一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)更令人失望(71.43 ± 21.19 vs $85.9 \pm 19.81, P < 0.01$)^[30]。Vilela 等^[31]得到了类似的结论,NVC 异常与 SSc 患者肺功能异常相关。矛盾的是,亦有学者发现,NVC 异常与 SSc-ILD 并无直接关系^[32]。NVC 是否可应用于评估 SSc-ILD 还有待更进一步深入的研究。

NVC 可用于预测 SSc 疾病进展、严重程度及预后等。一项来自 EUSTAR 的研究纳入了 2 754 例患者,发现早期和活动性 NVC 硬皮病样改变常见于并发症较少的患者,而晚期硬皮病样改变则见于疾病更严重患者,故他们认为 NVC 异常有望成为预测 SSc 进展的生物标记物^[33]。一些研究调查了 NVC 与 SSc 严重并发症(如 PAH、ILD、周围血管疾病和心肌功能障碍)和疾病活动度之间的关系,表明 NVC 异常可作为潜在的预测未来疾病严重程度的因子^[32, 34]。Gheorghiu 等^[35]一项纳入 68 例 SSc 患者的研究发现,NVC 毛细血管缺失与 SSc 疾病严重程度有关。Kayser 等^[36]通过一项纳入 135 例 SSc

患者随访 9 年的研究发现,NVC 血管缺失评分 > 1.5 分为患者死亡的独立预测因子[风险比率(hazard ratio, HR) = 2.265],与血管缺失评分 ≤ 1.5 分的患者组(分别为 97%、97%、91%)相比,NVC 血管缺失评分 > 1.5 分组(分别为 97%、86%、59%)的 1、5 和 10 年诊断时的生存率较低($P = 0.009$)。因此,他们提出 NVC 有望作为评估 SSc 预后和预测死亡率的指标。2018 年,Pavan 等^[37]也得出了类似的推论。

甲襞微循环检测在系统性红斑狼疮中的应用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病因未明的自身免疫性疾病,以血清中出现自身抗体和多系统损伤为特征^[38]。血管受累在 SLE 中常见,且 SLE 通常为多系统受累,如皮肤、肾脏、心血管系统、神经系统、肺和胃肠道等。而 NVC 作为一种评价外周微循环状态的方法,其与 SLE 的关系得到更多风湿病学专家的关注^[39]。Fatemi 等^[40]发现,与正常对照组相比,SLE 患者 NVC 毛细血管密度下降,宽度增加。Ruaro 等^[41]得到类似的结论,SLE 患者 NVC 毛细血管密度下降,且与外周血流灌注相关。2018 年,EULAR 风湿病微循环研究小组成员 Cutolo 等对在 SLE 患者中进行的 NVC 相关原始研究(共 40 项)进行了系统回顾,他们首先根据 NVC 参数(密度、尺寸、形态、出血)、半定量评估和定性评估 SLE 患者的 NVC 结果提供了一个简介。其次,概述了 SLE 患者的 NVC 参数与临床和实验室参数(包括自身免疫参数)的相关性。他们发现,与健康对照组相比,SLE 患者的 NVC 参数异常更普遍,包括毛细血管弯曲、形态异常、出血和发夹状毛细血管明显减少。半定量测定的狼疮患者 NVC 评分亦高于健康对照组。在 7 项研究中,SLE 疾病活动度与 NVC 评分相关;在一项研究中,SLE 疾病活动度与 NVC 形态异常相关;在一项研究中,SLE 疾病活动度与出血相关。RP 及坏疽的频繁发作与毛细血管扩张显著相关。而其他免疫参数则出现了矛盾的结果。在一项研究中发现,24 h 蛋白尿与 NVC 形态异常之间存在显著负相关^[42]。Donnarumma 等^[43]研究发现,NVC 异常与 SLE 并发 PAH 呈正相关。关于 NVC 与 SLE 临床及实验室检查的相关性,还需进一步扩大样本量的研究进行阐述,期待 EULAR 风湿病微循环研究小组多中心研究的结果。

甲襞微循环检测在皮肤炎中的应用

皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 是一种以近端肌无力和特征性皮肤表现为特征的特发性炎症性肌病。血管内皮损伤、血管周围炎症和毛细血管缺失为特发性炎症性肌病的重要组织病理学表现^[44], 这些血管病变在甲襞中易被检测到。Maricq 等^[45]首次报道了 NVC 异常与 DM 疾病活动度的关系。Johnson 等^[46]研究发现, 毛细血管密度异常与肌炎意向治疗活动指数 (myositis intention to treat activity index, MITAX) 具有相关性, 因此, 他们推测, NVC 可作为监测 DM 疾病活动度的指标之一。Kubo 等^[47]研究发现, 在 65.4% 的 DM 患者中发现 NVC 异常, 且 NVC 异常与抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation associated gene 5, MDA5) 抗体、抗转录中介因子 1 γ (transcriptional intermediary factor 1 γ , TIF1 γ) 抗体以及皮肤组织中的血管周围炎症存在相关性。Bertolazzi 等^[48]于 2017 年发布了一项关于 NVC 与 DM/多发性肌炎 (polymyositis, PM) 的系统研究, 共纳入了 27 篇文章, 他们推测, NVC 作为一种安全非侵入性的方法, 有助于 DM 的诊断和疾病活动度分期, 而 PM 与 NVC 的关系有待进一步研究。

甲襞微循环检测在其他风湿免疫性疾病中的应用

NVC 在混合性结缔组织病 (mixed connective tissue disease, MCTD)、系统性血管炎、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等风湿免疫性疾病中的作用亦有部分专家进行了探索。Celińska-Löwenhoff 等^[49]共纳入了 30 例 MCTD 患者的研究发现, NVC 巨大毛细血管为 MCTD 并发 ILD 的独立因素 ($R^2 = 0.82, P < 0.0000001$), 他们认为, 所有 MCTD 患者均应考虑 NVC 检测, 并推测巨大毛细血管有望成为预测 MCTD-ILD 的标志物之一。Bertolazzi 等^[50]发布了一项系统综述, 共纳入了 13 篇研究, 其中关于 IgA 血管炎 3 篇, 川崎病 1 篇, 白塞病 4 篇, 肉芽肿性多血管炎 1 篇, 血栓闭塞性脉管炎 1 篇, 冷球蛋白血症 1 篇, 而关于类风湿相关血管炎 3 篇, 他们发现, 系统性血管炎均可见 NVC 异常, 而其是否与疾病活动及临床特征有关还需进一步研究评估。一项共纳入了 201 例 RA 患者与 50 例健康对照组的研究发现, 与正常对照组相比, RA 患者存在 NVC 异常, 可表现为毛细血管迂曲、扩张、灌木样改变。NVC 异常与疾病活动无关, NVC 异常是否与 RA 临床表现

或疾病活动度相关还需进一步随访研究探索^[51]。

总 结

NVC 作为一种非侵入性且能安全评估微循环状态的工具, 目前已成为越来越多的风湿病学专家的临床和科研的主流研究方法, 同时, NVC 结果评估需遵循标准化方法。其在原发与继发性 RP 的鉴别作用得到了广泛认可, 同时 NVC 可用于 SSc 患者的诊断、并发症预测、疾病进展评估、随访及预后评估。部分研究证实了 SLE、DM 患者的 NVC 异常可能与其疾病活动度相关。小部分研究发现 MCTD、血管炎、RA 患者中存在 NVC 异常, NVC 异常与上述疾病的疾病活动度、临床表现是否有确切的相关性有待大样本量的研究进一步探索。

参 考 文 献

- 1 Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy [J]. Arthritis Rheum, 1973, 16(5): 619-628.
- 2 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11): 1747-1755.
- 3 田牛. 微循环学 [M]. 北京: 原子能出版社, 2004: 642.
- 4 LeRoy EC, Medsger TJ. Raynaud phenomenon: a proposal for classification [J]. Clin Exp Rheumatol, 1992, 10(5): 485-488.
- 5 Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a "scleroderma pattern" from a "non-scleroderma pattern" [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11): 102394.
- 6 Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(3): 102458.
- 7 Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(4): 757-759.
- 8 Herrick AL, Wigley FM. Raynaud phenomenon [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(1): 101474.
- 9 Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud Phenomenon [J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 556-565.
- 10 Cutolo M, Smith V. Detection of microvascular changes in systemic sclerosis and other rheumatic diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(11): 665-677.
- 11 Mavarakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud phenomenon [J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 60-65.
- 12 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1685-1699.
- 13 Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(2): 78-83.
- 14 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis [J]. J Rheumatol, 1988, 15(2): 202-205.
- 15 LeRoy EC, Medsger TJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis [J]. J Rheumatol, 2001, 28(7): 1573-1576.
- 16 Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consen-

- sus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3):476-481.
- 17 Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis[J]. *Microcirculation*, 2016, 23(5):364-372.
- 18 Del PN, Pignataro F, Maglione W, et al. High NEMO score values in nailfold videocapillaroscopy are associated with the subsequent development of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):237.
- 19 Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(5):688-694.
- 20 Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1):67-70.
- 21 Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):239.
- 22 Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, et al. Treatment of systemic sclerosis[J]. *Presse Med*, 2021, 50(1):104088.
- 23 Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, et al. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8):787-795.
- 24 Tyndall A J, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(10):1809-1815.
- 25 Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A, et al. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis[J]. *Int J Dermatol*, 1997, 36(2):116-122.
- 26 Arvanitaki A, Giannakoulas G, Triantafyllidou E, et al. Nailfold videocapillaroscopic changes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(7):1289-1298.
- 27 Minopoulou I, Theodorakopoulou M, Boutou A, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1528.
- 28 Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3):304-320.
- 29 Houtman PM, Kallenberg CG, Wouda AA, et al. Decreased nailfold capillary density in Raynaud phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease? [J]. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44(9):603-609.
- 30 Castellvíl, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(2):222-227.
- 31 Vilela VS, Vanhaecke A, Da SB, et al. Is There a link between nailfold videocapillaroscopy and pulmonary function tests in systemic sclerosis patients? A 24-month follow-up monocentric study[J]. *J Clin Rheumatol*, 2022, 28(1):26-32.
- 32 Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients[J]. *Acta Reumatol Port*, 2009, 34(2A):219-227.
- 33 Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database[J]. *Microvasc Res*, 2013, 89:122-128.
- 34 Bournia VK, Kottas K, Panopoulos S, et al. Differential performance of nailfold video capillaroscopic parameters in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 125(3):29-39.
- 35 Gheorghiu AM, Oneata R, Ancuta I, et al. Capillary loss reflects disease activity and prognosis in patients with systemic sclerosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3438-3443.
- 36 Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(2 Suppl 76):103-108.
- 37 Pavan TR, Bredemeier M, Hax V, et al. Capillary loss on nailfold capillary microscopy is associated with mortality in systemic sclerosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(2):475-481.
- 38 Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188):2344-2358.
- 39 Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16039.
- 40 Fatemi A, Erlandsson BE, Emrani Z, et al. Nailfold microvascular changes in patients with systemic lupus erythematosus and their associative factors[J]. *Microvasc Res*, 2019, 126:103910.
- 41 Ruaro B, Sulli A, Casabella A, et al. Peripheral blood perfusion in patients with systemic lupus erythematosus and in primary Raynaud phenomenon[J]. *Eur J Rheumatol*, 2021, 8(1):7-11.
- 42 Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(4):344-352.
- 43 Donnarumma J, Ferreira E, Ota-Arakaki J, et al. Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1):1.
- 44 Pauling JD, Christopher-Stine L. The aetiopathogenic significance, clinical relevance and therapeutic implications of vasculopathy in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4):1593-1607.
- 45 Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud syndrome and dermatomyositis[J]. *Am J Med*, 1976, 61(6):862-870.
- 46 Johnson D, van Eeden C, Moazab N, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with disease activity in adult dermatomyositis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:708432.
- 47 Kubo S, Todoroki Y, Nakayama S, et al. Significance of nailfold videocapillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1):120-130.
- 48 Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, et al. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(3):432-444.
- 49 Celińska-Löwenhoff M, Pastuszcak M, Pełka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(2):297-301.
- 50 Bertolazzi C, Gallegos-Nava S, Villarreal-Treviño AV, et al. The current role of capillaroscopy in vasculitides[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(9):2299-2307.
- 51 Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, et al. Nailfold videocapillaroscopy results in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(9):1969-1974.

(2021-12-13 收稿 2022-03-24 修回)

兴奋性氨基酸在一氧化碳中毒迟发型脑病中的研究进展^{*}

阮红 袁华 徐雯 谢芬高 张希洲^{*}

三峡大学人民医院宜昌市第一人民医院急诊医学科,湖北宜昌 443000

关键词 一氧化碳中毒;迟发型脑病;兴奋性氨基酸;凋亡

中图分类号 R595.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220215

急性一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒是急诊科最常见的吸入性气体中毒类疾病,患者常有严重的缺氧,约 10%~30% 的患者在经历 2 周左右的假愈期后,可出现以痴呆、大小便失禁、帕金森综合征、认知退化、运动障碍等为特点的后遗症——一氧化碳中毒迟发型脑病(delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[1],由于 DEACMP 的发病机制复杂且尚不完全清楚,在治疗上也面临着极大的挑战,死亡率和致残率仍较高。兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)在缺血缺氧性脑病中起着关键作用^[2],在人为阻断大脑中动脉后造成的脑缺血模型中,检测比较了多种氨基酸,发现谷氨酸和 Ca^{2+} 含量都显著升高,提示脑缺血所致脑损伤与该毒性机制的关系^[3]。EAA 的这种神经毒性在 DEACMP 的发生发展过程中扮演着一定的角色^[4],CO 中毒后 EAA 在细胞外大量释放,过度刺激兴奋性氨基酸受体,致使 Ca^{2+} 超载,导致神经细胞大量死亡。

一氧化碳中毒迟发型脑病的发病机制

目前关于 DEACMP 的发病机制存在许多假说,包括细胞凋亡、氧化应激、炎症和免疫介导的损伤、缺血缺氧、兴奋性氨基酸的毒性损伤假说等^[5,6],但实际上以上假说可能均参与了 DEACMP 的发生发展过程,甚至相互之间还起着“促进”作用^[7]。中枢系统对缺氧极其敏感,缺氧可使血管内皮损伤产生血栓,且可直接导致线粒体功能障碍, Na^+/K^+ -ATP 酶亦可受到影响,一方面致使细胞水肿、EAA 在细胞外堆积^[8],产生兴奋性毒性造成神经元死亡,另一方面由于能量的匮乏使脑组织产生自由基,发生氧化应激损伤,同时逐渐大量释放各种炎症因子,进一步促使神经元大面积死亡。在此过程中神经组织

可发生脱髓鞘等改变,而大脑广泛脱髓鞘和神经元死亡是 DEACMP 的主要病理机制^[9,10]。

兴奋性氨基酸

通常我们所说的兴奋性氨基酸包括谷氨酸和天门冬氨酸,其中谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,含量是天门冬氨酸的 3~4 倍,作用也十分广泛,存在于大脑皮层等重要神经核传出神经元中,储存于脂质体,受电信号刺激时释放至突触间隙,与后膜上相应的受体结合后,完成一系列反应^[11]。谷氨酸在学习、认知、记忆等方面的作用至关重要,它是一种非必需氨基酸,其合成与代谢主要通过谷氨酸-谷氨酰胺神经递质循环来完成。

谷氨酸的神经传递依赖于两种受体,即离子型受体和代谢型受体。离子型受体是配体离子通道,可允许 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流,包括 N-甲基-D 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)和红藻氨酸(kainate, KA)受体^[12]。其中 NMDA 受体在海马区广泛表达,该受体通道被激活后,对 Ca^{2+} 通透性极高,在 EAA 兴奋性损伤过程中起核心作用,与大脑的学习、记忆功能有关^[13]。代谢型受体是 G 蛋白偶联受体,参与神经系统的突触传递和可塑性。

在正常生理状态下,谷氨酸通过不断释放、再摄取可维持自身浓度的动态平衡,其存储于囊泡的浓度是细胞间隙的 100 倍。谷氨酸这种动态平衡靠兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs)的活性来维持,EAATs 的活性取决于细胞膜上的 Na^+/K^+ -ATP 酶所产生的电化学梯度,它是一种同向转运体,随着 Na^+ 的浓度梯度把谷氨酸转送至细胞内,由于 EAATs 的转运依赖于细胞内外的离

^{*}基金项目:三峡大学 2020 年高教研究项目(No:GJ2046);宜昌市医疗卫生科研项目(No:A18-301-16)

^{*}通信作者:张希洲, E-mail: zhangxizhou120@163.com,宜昌市西陵区解放路 2 号

子浓度,故其转运方向是可逆的^[14]。目前已被发现的 EAATs 亚型有 5 种,包括 EAAT1(谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白,GLAST)、EAAT2(谷氨酸转运蛋白-1, GLT-1)、EAAT3(兴奋性氨基酸载体 1, EAAC1)、EAAT4、EAAT5。其中 EAAT2 对于从细胞外快速摄取谷氨酸以及维持其生理水平以防止兴奋性毒性至关重要^[15],有研究发现,脑缺血预处理可通过上调 EAAT2 的表达从而提高其对谷氨酸的摄取活性,防止谷氨酸过度积累,进而对脑缺血发挥神经保护作用^[16]。

一氧化碳中毒迟发型脑病与兴奋性氨基酸引发的毒性级联反应

当发生 CO 中毒时,由于缺氧致线粒体功能障碍等一系列病理变化,使得 Na^+/K^+ -ATP 酶依赖性的 EAATs 活性被抑制,谷氨酸不能有效地被清除,甚至发生逆向转运,从而造成谷氨酸在突触间隙大量堆积,谷氨酸受体(特别是 NMDA 受体)过度兴奋,其偶联的离子通道即可允许大量 Ca^{2+} 内流,致使 Ca^{2+} 超载,同时发生质膜去极化^[17],从而激活电压依赖性钙离子通道,反过来使 Ca^{2+} 进一步内流,形成恶性循环,引起神经细胞死亡。

离子通道的异常开放,进一步加重内环境的紊乱, Na^+ 、 Cl^- 、 H_2O 等顺浓度梯度进入细胞内引发细胞水肿、线粒体功能丧失、蛋白酶激活、活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加等,短时间内就可造成部分神经元的损伤、坏死^[18]。机体内还有部分神经元暂时保留着兴奋作用,但代谢紊乱已经存在,随着时间的延长,线粒体、酶的功能逐渐丧失,最终致神经元功能衰竭、凋亡。

N-甲基-D 天冬氨酸受体介导的兴奋性毒性

以往我们主要通过动物实验来了解 EAA 的兴奋性毒性,进而推测其在人体内可能具有相同的作用。近年来对于人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, HESC)研究有了很大的突破,体外细胞实验或许可以为我们的疾病研究提供帮助。Gupta 等^[19]将经过处理的 HESC 衍生神经细胞用病理浓度的谷氨酸($200\mu\text{M}$)刺激,发现 HESC 衍生的神经细胞不仅可以表达功能性 NMDA 受体,表现出兴奋性毒性促使细胞死亡,并且这种兴奋性毒性还可被 MK801(一种 NMDA 受体阻断剂)抑制。但是 MK801 并没有完全阻断谷氨酸介导的神经细胞死亡,这说明谷氨酸亦可通过其它机制导致神经细胞

死亡。

NMDA 受体介导的兴奋性毒性主要通过破坏细胞内 Ca^{2+} 稳态来实现, Ca^{2+} 超载在其中发挥了核心作用^[20]。大量 Ca^{2+} 通过线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial calcium unidirectional transporter, MCU)进入线粒体,造成线粒体 Ca^{2+} 超载,从而导致线粒体功能障碍、ROS 的产生和死亡信号的激活^[21]。研究发现,用特定抑制剂 Ru360 阻断 MCU 可防止线粒体 Ca^{2+} 过载^[22]。随着细胞内 Ca^{2+} 的大量涌入,激活磷脂酶及 Ca^{2+} 敏感蛋白酶等,水解细胞膜,破坏细胞骨架,促进细胞坏死,同时还可能会损害内质网(endoplasmic reticulum, ER)功能并导致未折叠或折叠错误的蛋白质在 ER 腔内积累,因此细胞会自动激活适应性程序,即 ER 应激反应^[23]。ER 通过增加分子伴侣,特别是葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)的表达来激活细胞代偿反应,促进适当的蛋白质折叠并启动降解系统以去除错误折叠的蛋白质。适度的内质网应激可以缓解细胞功能障碍并提高细胞存活率,如果内质网应激过度,可激活 C/EBP 同源蛋白,促进细胞凋亡^[24]。EAA 的兴奋性毒性亦可导致 ATP 合成障碍、线粒体通透性转换孔的激活、促凋亡蛋白的释放等,最终导致坏死或凋亡样细胞死亡。

兴奋性氨基酸诱导神经元死亡的机制

CO 中毒会导致神经细胞死亡,从而出现延迟的神经系统症状^[25]。而关于 DEACMP 的各种假说均可诱导细胞死亡,只是机制有所不同。EAA 诱导神经细胞死亡的机制为:脑缺血时 EAA 大量释放并在突触间隙积聚,随后 NMDA 受体过度激活,导致神经细胞死亡^[26],然而这种死亡并不是某种单一的原因所造成的。首先 EAA 诱导神经细胞凋亡主要是通过 Bcl-2 家族对线粒体外膜通透性的调节来实现的, Bcl-2 家族可分为促凋亡蛋白(bax)和抗凋亡蛋白(bcl-2)^[27]。当细胞内 Ca^{2+} 超载后, Bax 促进线粒体通透孔(MPTP)开放^[28],包括细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C)、Htra2、Smac/Diablo、凋亡诱导因子和核酸内切酶 G(Endo G)在内的几种凋亡原可以从线粒体释放到细胞质中,在胞质中 Cyt C 与半胱氨酸蛋白酶 9(caspase 9)和凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptosis-related protein factor 1, Apaf-1)结合形成凋亡小体, caspase 9 继续激活下游的 caspase 3 和 caspase 7,最终导致细胞凋亡^[29], caspase 8 在凋亡中也发挥了重要作用。在 Juric 等^[30]的实验中发

现,暴露于 CO 的大鼠相比于常氧下 caspase 9、caspase 8 的活性有所增高,且星形胶质细胞的数量明显减少。

Ca^{2+} 超载还可通过激活一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和钙蛋白酶 I 诱导细胞凋亡, NOS 激活后 NO 的合成增加,NO 与超氧化物反应产生过氧亚硝酸盐,过氧亚硝酸盐会损伤 DNA,从而激活聚合酶导致细胞死亡^[31]。吞噬作用、氧化应激、炎症等亦可诱导细胞死亡。CO 中毒通过多种机制诱导神经细胞死亡,而 EAA 兴奋性毒性导致细胞死亡的机制亦十分复杂,在治疗上或许是一大挑战。

兴奋性氨基酸与缺血缺氧性疾病

EAA 的神经毒性在缺血缺氧性疾病中的作用仍然是热门研究,这种 EAA 神经毒性已被认为是几种神经性疾病神经元死亡的主要原因,包括阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、缺血性脑卒中和创伤性脑损伤等^[32]。在氧化损伤的大鼠模型中,发现大鼠脑组织内的谷氨酸与其两种受体的基因表达水平均有异常的升高。在大脑中动脉闭塞再灌注大鼠缺血性脑卒中实验模型中发现,美金刚(一种 NMDA 受体阻断剂)可以阻断过度刺激的 NMDA 受体,减轻神经细胞死亡,减少大脑中动脉闭塞再灌注大鼠的梗死面积^[33]。由此可见,DEACMP 与缺血再灌注损伤的病理生理过程有一定的相似性。

综上所述,EAA 的兴奋性毒性或许在 DEACMP 的发病过程中占据了重要的地位,其中 NMDA 受体的过度激活是 EAA 发挥兴奋性毒性的关键因素,因此可通过抑制 NMDA 受体通道的异常激活,从而治疗迟发型脑病。有学者发现 BQ-869(一种高亲和力的 NMDA 受体阻断剂)可通过阻断 NMDA 受体,抑制其所触发的 Ca^{2+} 内流,这证明了 BQ-869 可以减弱 Ca^{2+} 超载诱导的海马神经元兴奋毒性^[34]。在给予高压氧的基础上治疗迟发脑病,通过联合依达拉奉与黄芪可有效抑制机体内自由基的生成、降低谷氨酸含量。美金刚属于已经被批准用于阿尔茨海默病的少数治疗药物。在一项动物实验中发现,美金刚不仅能改善阿尔茨海默病 Tg4-42 小鼠模型学习和记忆任务中的行为表现,还能减少海马 CA1 区神经元丢失,使受损的齿状回出现神经细胞再生^[35]。都泓材^[36]等将 53 例 DEACMP 患者随机分为治疗组(26 例)和对照组(27 例),2 组所接受的常规治疗方法相同,治疗组加盐酸美金刚片 10 mg 口服,疗程为 8 周,结果显示治疗组简易精神状态量表(min-

i-mental state examination, MMSE) 和日常生活能力量表(activities of daily living scale, ADLs)明显改善,表明基础治疗联合应用盐酸美金刚可明显改善 DEACMP 所致认知功能障碍。国外亦有病例报告指出,甲泼尼龙联合盐酸美金刚胺可以改善 DEACMP 患者的脑灌注不足^[37],金刚烷胺对于 DEACMP 患者的认知障碍和帕金森病有效^[38],但该实验未取得相关伦理委员会的批准。虽然 MMSE 评分对 DEACMP 引起的认知障碍敏感性不够高,还需进一步临床试验来进行验证,但已为临床治疗 DEACMP 打开了一个新的突破口。

参考文献

- Xu XM, Luo H, Rong BB, et al. Management of delayed encephalopathy after CO poisoning: An evidence-based narrative review [J]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98(49): e18199.
- Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.
- Perez-Mato M, Iglesias-Rey R, Vieites-Prado A, et al. Blood glutamate EA-AT2-cell grabbing therapy in cerebral ischemia [J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 118-131.
- Akyol S, Erdogan S, Idiz N, et al. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in carbon monoxide toxicity: an in-depth analysis [J]. *Redox Rep*, 2014, 19(5): 180-189.
- Huang YQ, Peng ZR, Huang FL, et al. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(12): 2286-2295.
- Zhao N, Liang P, Zhuo X, et al. After treatment with methylene blue is effective against delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(5): 470-480.
- 卢虎强, 王芳. 急性一氧化碳中毒迟发脑病并横纹肌溶解症 1 例治疗报告 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(6): 479-480.
- Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide signaling in neurodegeneration and cell death [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 57-83.
- Mazo J, Mukhtar E, Mazo Y, et al. Delayed brain injury post carbon monoxide poisoning [J]. *Radiol Case Rep*, 2020, 15(10): 1845-1848.
- Law-Ye B, Dodet P, Hermann B, et al. Progressive white-matter demyelination in delayed CO poisoning encephalopathy [J]. *J Neuroradiol*, 2018, 45(1): 59-62.
- Caglar B, Serin S, Yilmaz G, et al. The impact of treatment with continuous positive airway pressure on acute carbon monoxide poisoning [J]. *Prehosp Disaster Med*, 2019, 34(6): 588-591.
- Magi S, Piccirillo S, Amoroso S. The dual face of glutamate: from a neurotoxin to a potential survival factor-metabolic implications in health and disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8): 1473-1488.
- Weisz-Hubshman M, Meirson H, Michaelson-Cohen R, et al. Novel WWOX deleterious variants cause early infantile epileptic encephalopathy, severe developmental delay and dysmorphism among Yemenite Jews [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(3): 418-426.

(下转第 154 页)

诊疗经验

两性霉素 B 治疗血液恶性肿瘤患者肺部真菌感染的临床观察

赵丹* 曲晓晓 王丹萍

山西省运城市中心医院,山西运城 044000

关键词 两性霉素 B; 血液恶性肿瘤; 肺部真菌感染

中图分类号 R551 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220216

血液恶性肿瘤患者化疗后侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的发病率非常高^[1,2],在强力抗生素(碳青霉烯类及万古霉素)治疗4~7 d后,患者仍中、高热不退,肺部CT提示感染病灶的进展,此时,经验性抗真菌治疗十分必要^[2]。十多年来,我们常首先使用静脉滴注伊曲康唑、伏立康唑、米卡芬净、卡泊芬净等药物,但是费用高。近一年,我们观察了国产两性霉素B在急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者肺部真菌感染治疗中的疗效和不良反应,报道如下。

临床资料

一般资料 选择2019年10月至2021年8月在运城市中心医院血液内科住院的13例患者(男6例,女7例),年龄49~74岁,平均58岁。基础疾病:急性粒细胞白血病5例,急性淋巴细胞白血病1例,弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)3例,外周T细胞淋巴瘤1例,多发性骨髓瘤3例。13例分别根据我国白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤诊断和治疗指南,接受了联合化疗方案治疗1~5个疗程,化疗后患者中性粒细胞减少,其中8例中性粒细胞缺乏,出现发热、咳嗽,13例均经验性静脉注射广谱抗生素治疗4~7 d无效,肺部CT感染性病灶扩大或出现新感染影,其中2例半乳甘露聚糖检测实验阳性。根据我国“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第6版修订版)”^[2],其中11例为经验治疗,2例为诊断驱动治疗。给予两性霉素B(欧泊,华北制药产,批号:国药准字H13020284,规格5mg)静脉滴注治疗,此观察经医院伦理委员会审批通过,患者知情并签署同意书。

两性霉素B治疗方法及不良反应的防治 首日两性霉素B 5 mg,第2天10 mg,第3天开始,每日25 mg,加入5%葡萄糖500 mL中,缓慢静脉滴注,9~10滴/min,滴注12 h以上(缓慢滴注是避免发热、寒颤的关键),持续用药至患者体温正常后10 d或临床症状好转且肺部CT显示炎症明显好转后1周停药。密切观察有无畏寒、寒战、发热。治疗开始头2~3 d,滴注前给予地塞米松3 mg 静脉注射。注意预防低钾血症,口服10%氯化钾10 mL/次,3次/d,或氯化钾缓释剂。血钾低者,每天再静脉补钾2~3 g。观察尿常规,每2天查血尿素氮、肌酐水平,注意肾损害,尤其在静脉滴注用药5 d后。另外,观察心电图、肝功能、周围神经炎、恶心、呕吐的情况。

疗效评价 根据我国侵袭性真菌病治疗疗效评估标准^[2],比较两性霉素治疗前、治疗7~10 d后、治疗20 d后患者的临床症状、体征、肺部CT感染灶吸收情况,治疗有效需包括^[2,3]:经验治疗或诊断驱动治疗,在开始两性霉素B治疗至停药后7 d无新发真菌感染;治疗后无发热;治疗后未因药物副作用或缺乏疗效停药;治疗后肺部CT病灶直径缩小25%以上。

结 果

疗效 2例半乳甘露聚糖检测实验阳性,且肺部CT呈曲霉菌感染相关的影像学表现(伴晕征的较致密、边界较清楚的感染灶,实变病灶中出现新月征各1例),治疗10 d后病灶明显改善;治疗20 d,肺部CT病灶全部吸收。11例经验性治疗者中,仅1例多发性骨髓瘤患者和1例复发难治性DLBCL患者在两性霉素B治疗7~10 d临床症状和肺部CT表现无改善外,其余9例均获有效:在两性霉素B治疗5~7 d后均退热,治疗10 d后肺部CT感染病

* 通信作者:赵丹, E-mail:957840872@qq.com, 山西省运城市河东街3690号

灶明显吸收,缩小 50% 以上,见图 1、2,且无新发真菌感染,停药 7 d 后仍无新的感染。

两性霉素 B 的不良反应 13 例两性霉素 B 最少用药时间 7 d,最多用药时间 25 d,多数用药时间 12 ~ 17 d。其中仅 1 例在静脉滴注第 3 天出现畏寒、发热 38.7℃ 外,余均未出现明显发热。在每天常规口服补钾 3 ~ 4 g 治疗下,有 3 例血钾仍低于 3.1 mmol/L,最低者为 2.7 mmol/L,经静脉补钾 4.5 g/d,血钾水平逐渐恢复。肾功能受损 1 例,在用药第 9 天后出现多尿,尿比重减低,2 d 后血肌酐 134 μmol/L,停药 5 d 后恢复正常。3 例轻度恶心、纳差。

讨 论

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)在急性白血病化疗后的发生率非常高。有研究(China assessment of antifungal therapy in hematological disease study, CAESAR 研究)显示^[4],血液恶性肿瘤患者化疗中,确诊和临床诊断 IFD 总发生率为 2.1%,其中急性髓细胞白血病 IFD 发生率最高,特别在诱导化疗期间。对气道传播为主的真菌病原菌如曲霉菌和毛霉菌多累及肺部,影像学检查尤其是高分辨 CT 检查具有重要临床诊断意义^[5]。国内外以化疗后持续粒细胞缺乏伴发热,广谱抗菌药物治疗 4 ~

7 d 无效,作为启动经验抗真菌治疗的主要依据,适用于 IFD 高危患者^[2,6,7]。经验性抗真菌治疗药物一般选择覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物,包括卡泊芬净、脂质体两性霉素 B、两性霉素 B、米卡芬净和伏立康唑等^[2],我们选用了国产两性霉素 B。急性白血病和血液肿瘤患者面临多次化疗,经济压力比较大,两性霉素 B 是我国抗真菌治疗指南中推荐应用于经验性治疗和诊断驱动治疗播散性念珠菌病、侵袭性曲霉病的药物^[2],又是进入国家医保甲类药品且价格最为便宜的一种,我们实践体会,只要肾功能正常,认真防治不良反应,应用两性霉素 B 能很好的控制肺部真菌感染,其疗效确定且性价比高。

两性霉素 B 被认为“毒性较大,可有发热,寒战”^[8],我们体会,只要体表面积、体重不是过大,每天 25 ~ 30 mg 静脉滴注超过 12 h,治疗效果很好,且能避免寒战、高热。Eriksson 等报道^[9],两性霉素 B 在 24 h 内缓慢静脉滴注的疗效与 4 h 快速滴注的疗效相同,但明显减少寒战、发热。同一位患者一天 25 mg 剂量在 8 h 内滴注完均会发生高热,而改为 12 h 滴完,就无寒战、高热。使用两性霉素 B 容易出现低钾血症(肾小管功能受损),一定要注意防治,也可避免心律失常。预防性补充钾盐,监测血液电解质十分重要。

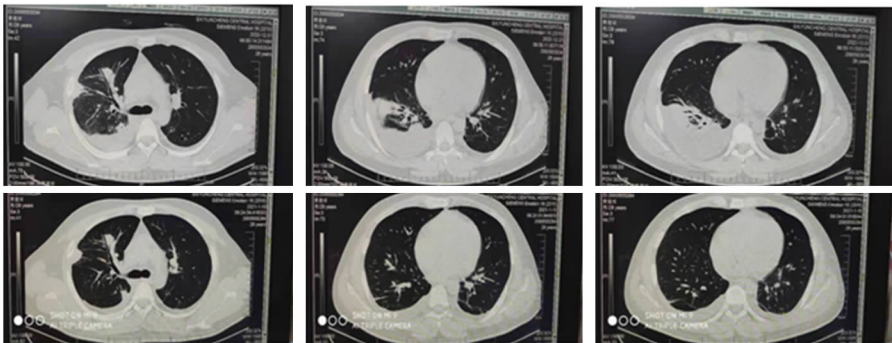


图 1 为患者急性髓系白血病 M5 化疗后肺部感染,两性霉素 B 治疗 6 天复查肺部 CT 效果明显

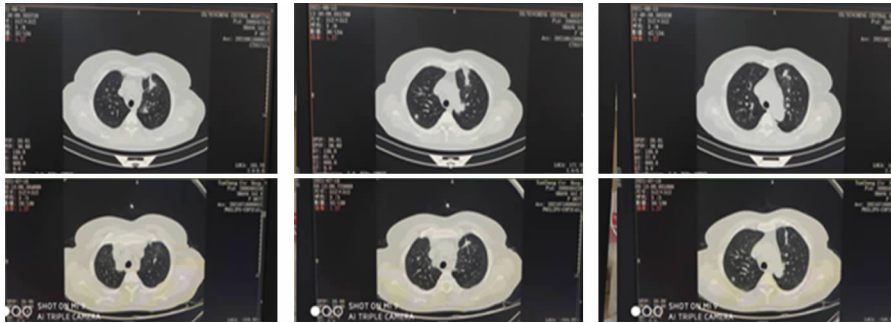


图 2 为患者急性髓系白血病 M2 化疗后出现肺部感染,两性霉素 B 治疗 22 天复查肺部 CT 效果明显

参考文献

- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis; 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763.
- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 253-259.
- Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 757-767.
- Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11): 1603-1610.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL 6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444.
- Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12): 3221-3230.
- 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 123-124.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2001, 322(7286): 579-582.
- (2021-01-07 收稿 2022-02-17 修回)
- (上接第 151 页)
- Malik AR, Willnow TE. Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5671.
- Bjornsen LP, Hadera MG, Zhou Y, et al. The GLT-1 (EAAT2; slc1a2) glutamate transporter is essential for glutamate homeostasis in the neocortex of the mouse[J]. *J Neurochem*, 2014, 128(5): 641-649.
- Gong J, Gong S, Zhang M, et al. Cerebral ischemic preconditioning reduces glutamate excitotoxicity by up-regulating the uptake activity of GLT-1 in rats[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(6): 1537-1545.
- Angelova PR, Vinogradova D, Neganova ME, et al. Pharmacological sequestration of mitochondrial calcium uptake protects neurons against glutamate excitotoxicity[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 2244-2255.
- Rueda CB, Llorente-Folch I, Traba J, et al. Glutamate excitotoxicity and Ca^{2+} -regulation of respiration: Role of the Ca^{2+} activated mitochondrial transporters (CaMCs)[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1158-1166.
- Gupta K, Hardingham GE, Chandran S. NMDA receptor-dependent glutamate excitotoxicity in human embryonic stem cell-derived neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543: 95-100.
- Zhang W, Yu J, Guo M, et al. Dexmedetomidine attenuates glutamate-induced cytotoxicity by inhibiting the mitochondrial-mediated apoptotic pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922139.
- Calvo-Rodriguez M, Bacskaï BJ. Mitochondria and calcium in Alzheimer's disease: from cell signaling to neuronal cell death[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 136-151.
- Calvo-Rodriguez M, Hou SS, Snyder AC, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2146.
- Wang S, Binder P, Fang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1293-1304.
- Dong Y, Kalueff AV, Song C. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium overload and endoplasmic reticulum stress are involved in interleukin-1 β -induced neuronal apoptosis in rat hippocampus[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 307: 7-13.
- Dindar BN, Comertpay E, Coskun F. How much apoptosis does carbon monoxide poisoning cause? Primary clinical soluble TWEAK protein level study[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(8): 974-982.
- Peng M, Ling X, Song R, et al. Upregulation of GLT-1 via PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotection induced by dexmedetomidine[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1041.
- Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 65-80.
- D'Orsi B, Mateyka J, Pehn J. Control of mitochondrial physiology and cell death by the Bcl-2 family proteins Bax and Bok[J]. *Neurochem Int*, 2017, 109: 162-170.
- Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46-55.
- Jurić DM, Finderle Z, Suput D, et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure-and time-dependent: a study on cultured astrocytes[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(1): 16-23.
- 文航华, 谢芬高, 张希洲. NO 在百草枯中毒中的作用机制研究新进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(2): 156-158.
- Binvignat O, Olloquequi J. Excitotoxicity as a target against neurodegenerative processes[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(12): 1251-1262.
- Bin C, Guoxiang W, Weiwei L, et al. Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 163-172.
- Yu G, Wu F, Wang ES. BQ-869 a novel NMDA receptor antagonist, protects against excitotoxicity and attenuates cerebral ischemic injury in stroke[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1213-1225.
- Stazi M, Wirths O. Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits neuron loss and Impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(1): 204-216.
- 都泓材, 陈忠伦, 张献文, 等. 盐酸美金刚对急性一氧化碳中毒迟发性脑病认知功能的疗效[J]. *中国研究型医院*, 2021, 8(4): 52-55.
- Iwamoto K, Ikeda K, Mizumura S, et al. Combined treatment of methylprednisolone pulse and memantine hydrochloride prompts recovery from neurological dysfunction and cerebral hypoperfusion in carbon monoxide poisoning: a case report[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 592-595.
- Nakano T, Hasegawa T, Suzuki D, et al. Amantadine improves delayed neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide poisoning: a case report[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(11): 292.
- (2021-06-05 收稿 2021-10-15 修回)

心源性休克患者应用静脉-动脉体外膜氧合治疗的临床体会^{*}

徐俊贤 田李均 王亚东 林金锋 张素燕 黄晓英 韩旭东^{*}

南通大学附属南通第三医院, 江苏南通 226001

关键词 心源性休克; 静脉-动脉体外膜氧合; 治疗

中图分类号 R541.6⁺4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220217

心源性休克是由急性心肌梗死、暴发性心肌炎、心脏手术等诸多原因导致的泵功能严重障碍, 继而出现重要脏器和组织供血严重不足, 导致缺血、缺氧、代谢障碍, 甚至重要脏器损害^[1]。常规治疗无效的难治性心源性休克是 ICU 常见的急危重症, 此时静脉-动脉体外膜氧合 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) 常被认为是最后的体外生命支持手段 (extracorporeal life support, ECLS)^[2], 可部分或完全替代患者的心肺功能, 维持机体循环灌注与氧供平衡, 使心脏获得休息而达到功能恢复, 为心源性休克的病因治疗争取宝贵时间。本文回顾性分析施行 VA-ECMO 救治的 6 例心源性休克患者的临床资料, 总结如下。

临床资料

一般资料 收集 2018 年 7 月~2019 年 12 月南通市第三人民医院重症医学科收治且应用 VA-ECMO 救治心源性休克患者 6 例, 其中男性 5 例, 女性 1 例, 年龄 29~80 岁, 平均 (60.3 ± 17.0) 岁。其中急性心肌梗死 2 例, 暴发性心肌炎 4 例。该 6 例患者 ECMO 支持前, 在大剂量血管活性药物支持下血液动力学均难以维持, 并已存在严重代谢性酸中毒和意识障碍。ECMO 辅助过程中联合应用主动脉球囊反搏 (intra-aortic balloon pump, IABP) 1 例, 连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 3 例。

ECMO 设备与体外循环建立 所有患者均使用德国 MAQUET 公司生产的 ROTAFLOW 离心泵、肝素涂层 ECMO 套包 (PLS2050)、HLS 动静脉插管、空氧混合器以及变温水箱, 以及全血活化凝血时间 (activated coagulation time, ACT) 仪 (美国 Medtronic

公司) 组成。所有患者均在超声引导下予改良 Seldinger 穿刺法行经皮股动脉 (15~17 Fr 插管)、股静脉 (21 Fr 插管) 方式建立 ECMO 治疗 (VA 模式), 并确认导管头端位置, 转流途径为股静脉-离心泵-人工膜肺-股动脉。仅第 1 例患者在 ECMO 上机后发现股动脉置管侧下肢血供障碍, 予留置股动脉远端灌注导管 (8Fr 导管)。

ECMO 管理 ①持续监测 ECMO 离心泵转速、流量, 根据患者心功能状态、平均动脉压 (右桡动脉) 及血乳酸 (Lactate, Lac) 等参数调节泵速、流量及血管活性药物剂量; ②抗凝管理: 调整抗凝药物用量 (普通肝素和/或阿加曲班), 辅助期间每 4~6 h 监测 ACT、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 和 D-二聚体, 维持目标值 ACT 160~200 s, APTT 50~80 s; ③机械通气管理: 采用肺保护性通气策略, 常规监测血气分析; ④综合管理: 常规镇痛镇静、实施每日唤醒、应用格拉斯哥昏迷评分评估患者意识状态, 适时启动肾脏替代治疗, 维持血红蛋白 > 100 g/L、血小板 > 50 × 10⁹/L, 血液动力学稳定后 48 h 内启动肠内营养、密切随访肝功能。

临床数据收集 分别收集 ECMO 前, ECMO 上机 6 h、第 2、3、5 天的相关数据: ①记录 ECMO 支持治疗前 24 h 生命体征和实验室检查结果的最差值, 计算急性生理和慢性健康状况评估 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分; ②详细记录 ECMO 上机前及治疗期间的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、血气分析、血乳酸 (Lac)、肌钙蛋白 I、N-末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proB-

^{*} 基金项目: 南通市科技项目 (No: XG202003-3、JC2020054), 南通市卫生健康委科研项目 (No: 2019033、MA2020017、MB2020036)

^{*} 通信作者: 韩旭东, E-mail: hanxudong9610@163.com, 江苏省南通市崇川区青年中路 60 号

NP)、肝肾功能、凝血功能;③收集每日最大血管活性药物使用剂量,计算血管活性药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS)^[3]: $VIS = \text{多巴胺} [(\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}))] + \text{多巴酚丁胺} [(\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}))] + 10 \times \text{米力农} [(\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}))] + 100 \times \text{肾上腺素} [(\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}))] + 100 \times \text{去甲肾上腺素} [(\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}))] + 10\,000 \times \text{垂体后叶素} [U/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 。④每日床旁超声评估心功能:长轴切面记录左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、缩短分数(fraction shortening, FS),心尖四腔切面 Simpson 法测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

ECMO 撤离 VA-ECMO 的撤离需通过一系列的筛查与评估流程,如患者心功能趋于好转、低剂量血管活性药物维持下血液动力学稳定、组织灌注及呼吸功能良好,即可进行每日脱机评估:每次降低 0.5 L/min 流量,等待 1 min 评估 MAP,如果稳定,继续降低直至血流量降至 2 L/min 维持 8 h 以上(如 MAP 下降超过 10~15 mmHg 或低于 65 mmHg 则表明患者还未达撤机时机),期间密切监测有创血压、血 Lac 及氧合,如床旁心脏超声显示 LVEF >20%~25%、左室流出道速度时间积分(velocity time integral, VTI) ≥ 10 cm 即可进入自主循环试验(spontaneous circulation trial, SCT):将血流量降至 1 L/min,如血压、心率较基础值变化大于 20% 则继续 ECMO 支持,如各项指标变化低于 20% 并无明显组织灌注不足表现即可考虑撤机。将患者送至手术室,血管外科直视下拔除动静脉插管、修补股动静脉、确切止血,缝合皮肤伤口。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料为正态分布时采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验或方差分析;计量资料为非正态分布时用中位数及四分位数间距 $[M(IQR)]$ 描述,采用秩和检验。计数资料用例数或百分比表示,组间比较采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

ECMO 启动前的基线资料 2 例急性心肌梗死和 2 例暴发性心肌炎患者 ECMO 前均行心肺复苏术。行 ECMO 前 APEACHE II 评分 32(27.75, 33.25) 分,SOFA 评分 (10.33 ± 2.80) 分。前 2 例患者在我院上机治疗,后 4 例患者均系我科 ECMO 团队在外

院上机后转运回我科继续治疗。发病距 ECMO 启动时间 24~120 h,平均 (55.00 ± 38.05) h。启动 ECMO 前,肌钙蛋白 I (24.96 ± 18.37) ng/mL、NT-proBNP $(12\,817 \pm 10\,234)$ pg/mL、血 Lac (7.03 ± 4.15) mmol/L、LVEF $(19.67\% \pm 6.95\%)$ 、VIS 评分 66.50(22.13, 172.25) 分。见表 1。

ECMO 期间血液动力学及相关指标变化 ECMO 辅助后,6 例患者的 LVEF 值逐步回升,差异有统计学意义($P = 0.004$)。VIS 评分、血 Lac、血肌钙蛋白 I 水平均呈逐步下降趋势,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。ECMO 辅助后第 5 天的 LVEF 和 FS 较辅助前升高,血 Lac 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与辅助后 6 h 比较,ECMO 辅助后第 5 天的 LVEF 和 FS 升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),提示心功能明显改善,见表 2。

ECMO 辅助时间、并发症及转归 所有患者 ECMO 离心泵初始转速均 $> 2\,500$ r/min,初始血流量 2.36~3.95 L/min。6 例患者 ECMO 辅助时间为 124~206 h,平均时长 (186 ± 170) h。6 例患者均未发生操作相关并发症,ECMO 治疗过程中亦无机械故障及氧合器故障、无脱管。第 1、4、6 例患者病程中均发生急性肾损伤(50%),并行 CRRT 治疗。第 1 例患者股动脉插管侧的足背动脉消失、皮温低,予留置股动脉远端灌注导管。第 6 例患者在 ECMO 治疗期间发现股静脉插管侧的下肢肿胀,查血管 B 超提示腘静脉血栓形成,予加强抗凝,出院前复查消失。6 例患者中 4 例出现(66.7%)高胆红素血症。所有患者均预防性使用抗生素,病程中发生肺部感染 3 例(50%),第 1 例并发血流感染(16.7%)。第 1 例患者在经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后发现心脏压塞,予心包穿刺引流后行 VA-ECMO 治疗,后续心包积液未再增加。第 3 例患者在外院 ECMO 前出现 III 度房室传导阻滞(III°AVB),行临时起搏器置入,后续病情改善后为窦性心律。第 1 例因心功能未恢复,继发严重感染、多脏器功能衰竭后死亡;其余 5 例(83.3%)均成功撤机并存活出院,住 ICU 时间 11.5(9.75, 38) 天,见表 3。

讨 论

VA-ECMO 能够提供持续有效的循环及呼吸支持,在治疗顽固性心源性休克方面被认为是生命延续的最后体外生命支持手段^[4]。VA-ECMO 可暂时代替心脏泵功能和部分肺氧合功能,尽快达到血液

表 1 启动 ECMO 前的基线资料

病例	性别	年龄 (岁)	基础疾病	心脏疾病	ECMO 前 是否 CPR	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)	ECMO 上机 地点
1	男	68	高血压、糖尿病	急性心肌梗死	是	31	12	我科
2	男	65	无	甲型流感、暴发性心肌炎	否	32	9	我科
3	男	80	高血压、慢性阻塞性肺疾病	暴发性心肌炎	是	33	10	外院 ICU
4	男	59	无	暴发性心肌炎	是	32	7	外院 ICU
5	男	61	高血压、冠心病	急性心肌梗死	是	18	9	外院 ICU
6	女	29	甲状腺功能减退、症状性 癫痫、脑萎缩	暴发性心肌炎	否	34	15	外院 ICU

病例	ECMO 距 发病时间(h)	肌钙蛋白 I (ng/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	血 Lac (mmol/L)	LVEF (%)	VIS (分)
1	30	>50	7700	14	15	428
2	42	16.182	2400	4	20	87
3	120	12.6	18000	9.3	10	19.5
4	32	40.3	26000	4	28	70
5	82	29.69	1800	4.8	27	23
6	24	1.01	21000	7.58	18	63

表 2 ECMO 期间血液动力学及相关指标变化($\bar{x}\pm s$)

项目	辅助前	辅助后				F 值	P 值
		6h	第 2 天	第 3 天	第 5 天		
LVEF(%)	19.67±6.95	21.33±5.50	22.83±6.11	24.50±6.69	34.67±6.62 ^{*#}	5.116	0.004
LVEDD(mm)	5.24±0.57	5.11±0.48	4.97±0.52	4.97±0.49	4.94±0.56	0.336	0.851
LVESD(mm)	4.61±0.52	4.48±0.44	4.35±0.52	4.20±0.45	4.12±0.65	0.876	0.492
FS(%)	11.97±2.28	12.37±2.29	12.53±2.80	15.40±5.20	16.88±3.73 ^{*#}	2.413	0.076
VIS(分)	66.50(22.13,172.25)	45.5(19.75,81.50)	57.17±66.52	33.75±41.85	16.62±25.86	7.973	0.093
血 Lac(mmol/L)	7.03±4.15	7.50±5.67	5.78±4.29	4.82±3.64	2.58±1.34 [*]	1.393	0.265
肌钙蛋白 I (ng/mL)	24.96±18.37	23.67(21.63,32.49)	22.25±15.27	18.41±17.44	5.61(1.52,21.43)	6.018	0.198
NT-proBNP (pg/mL)	12816±10234	16233±11936	15350±11283	11317±11303	15833±9724	0.778	0.941

注:与辅助前比较,* $P<0.05$;与辅助后 6 h 比较,[#] $P<0.05$

表 3 ECMO 初始参数、辅助时间、并发症及转归

病例	离心泵初 始转速 (r/min)	ECMO 初始流量 (L/min)	ECMO 辅助 时间(h)	IABP	CRRT	ECMO 期间并发症	成功 撤机	ICU 住院 时间 (d)	预后
1	3285	3.95	188	是	是	高胆红素血症、感染(肺部、血流)、肢体 缺血、心脏压塞,急性肾损伤	否	9	死亡
2	3505	3.6	124	否	否	高胆红素血症、肺部感染	是	37	存活
3	3010	2.36	185	否	否	III°AVB	是	12	存活
4	2910	2.66	206	否	是	高胆红素血症、肺部感染、急性肾损伤	是	41	存活
5	2695	2.41	168	否	否	高胆红素血症	是	11	存活
6	2730	2.58	158	否	是	膈静脉血栓形成、急性肾损伤	是	10	存活

动力学的稳定,保证机体得到充分的循环灌注与氧供,使心肺获得休息而功能得到恢复^[5]。

心源性休克是急性心肌梗死的主要死因之一,应用 ECMO 支持一方面可以迅速稳定循环,提高组织灌注和偿还氧债,减轻大剂量血管活性药物的儿

茶酚胺效应;另一方面,可降低心脏前负荷,提供良好的冠状动脉血供,有利于心功能的恢复^[6]。Esper 等^[7]发现 ECMO 救治急性心肌梗死合并心源性休克的存活率高达 67%。我科救治的 2 例急性心肌梗死的患者中,PCI 前均出现心跳骤停。第 1 例患

者发病至 PCI 时间约 5h,术中发生多次恶性心律失常,左主干、前降支、回旋支完全闭塞,血栓抽吸及球囊扩张后前降支血流开通不满意,后续虽积极予 IABP 联合 VA-ECMO 支持,但最终因心源性休克继发严重感染及多脏器功能衰竭死亡。第 5 例患者发病至 PCI 仅 2.5 h,前降支闭塞,治疗后心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)血流 3 级,后续联合 VA-ECMO 支持后心功能恢复。回顾第 1 例患者,其严重左主干病变、血栓负荷重,术中恶性事件频发,未能完全再血管化。此类患者风险极高、PCI 难度大,有研究显示 ECMO 辅助 PCI 可以提供稳定的血液动力学,从而避免或降低术中恶性事件的发生率^[8]。此外,ECMO 辅助下的 PCI 术可以使得术者更加从容地处理冠状动脉,从而更好地实现完全再血管化,最终使患者受益。

暴发性心肌炎患者起病急骤,病情进展极其迅速,很快出现循环衰竭以及严重恶性心律失常,并可伴有呼吸衰竭和肝肾功能衰竭,早期病死率极高^[9]。暴发性心肌炎的药物治疗包括抗病毒、糖皮质激素联合丙种球蛋白的免疫调节、血管活性药物支持、营养心肌等治疗,但由于其发病急骤,可快速进展至泵功能衰竭,药物治疗常常难以维持循环功能。ECMO 虽对心肌炎无直接治疗作用,但可改善全身组织灌注,减少大剂量血管活性药物的副作用^[10]。VA-ECMO 是架在暴发性心肌炎心源性休克阶段和心功能恢复阶段的桥梁,让患者有机会等待心功能的恢复。2017 年我国《成人暴发性心肌炎的诊断及治疗中国专家共识》^[11]指出,生命支持治疗是暴发性心肌炎各项治疗措施的重中之重,是暴发性心肌炎“以生命支持为依托的综合救治方案”的中心环节,对于血液动力学不稳定的暴发性心肌炎患者推荐尽早使用 ECMO 进行治疗。国外有研究报道^[12],暴发性心肌炎经循环辅助治疗后的撤机成功率达 66%~100%,存活出院率可达 60%~100%。本组研究中的 4 例暴发性心肌炎患者中有 2 例在 ECMO 前经心肺复苏,可喜的是经积极治疗后最终全部成功撤机并存活出院,临床疗效显著。

本研究中 6 例患者 ECMO 期间并发症以高胆红素血症和急性肾损伤最为常见,发生比例分别为 66.7%、50%。其发生机制与溶血、脓毒症、肝功能损伤有关^[13,14]。VA-ECMO 时高胆红素血症患者住院病死率更高^[14],本研究中 4 例患者存在高胆红素血症,其中 1 例因原发病未能有效处理而死亡,3 例存活的患者在撤离 ECMO 后血胆红素均逐步降至

正常。一项法国 ICU 流调显示 VA-ECMO 治疗期间急性肾损伤发生率高达 91.8%,接受 CRRT 治疗的比例为 53.8%^[15]。其并发急性肾损伤的机制包括原发病、血液动力学不稳定、炎症反应、凝血-血小板异常和免疫介导的损伤、溶血等^[16,17]。我国专家共识推荐所有暴发性心肌炎患者均应尽早给予血液净化治疗,主要目的是持续过滤去除毒素和细胞因子^[11]。本研究中 4 例暴发性心肌炎患者有 2 例予 VA-ECMO 联合 CRRT 治疗,症状迅速改善,肾功能均恢复。

本研究中 4 例心源性休克(暴发性心肌炎 3 例、急性心肌梗死 PCI 术后 1 例)患者均由外院 ICU 转入,经我科会诊 ECMO 指征明确,ECMO 团队予就地地上机后,由 120 转运至我中心治疗,最终全部存活出院,近期随访一般情况均良好。有研究表明,通过携带 ECMO 装置进行转运,将患者由不具备管理 ECMO 技术的医院转运至具备管理 ECMO 技术的更高级医学中心,或者在具备 ECMO 条件的医学中心之间转运(院际转运),可以使患者在转运期间更安全,有助于最大化医疗技术应用、降低转运危重患者病死率^[18]。

参考文献

- 1 Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving concepts in diagnosis and management of cardiogenic shock[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(6): 1104-1110.
- 2 Khorsandi M, Dougherty S, Sinclair A, et al. A 20-year multicentre outcome analysis of salvage mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Surg, 2016, 11(1): 151.
- 3 Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, González-Vilchez F, et al. Evaluation of the preoperative vasoactive-inotropic score as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing heart transplantation[J]. Int J Cardiol, 2015, 185: 192-194.
- 4 Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(5): 497-508.
- 5 Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock[J]. Crit Care Med, 2010, 38(9): 1810-1817.
- 6 卢安东, 潘晨亮, 雷鹏, 等. 体外膜肺氧合在心血管急危重症的临床应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(11): 607-613.
- 7 Esper SA, Bermudez C, Dueweke EJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 86(Suppl 1): S45-S50.

中心静脉透析导管致血胸 1 例并文献复习*

王梦凡¹ 东辛欣² 朱桂珍² 张宏涛^{2*}

¹ 郑州大学人民医院肾内科, 河南郑州 450003

² 河南省人民医院肾内科, 河南郑州 450003

关键词 中心静脉导管; 血液透析; 血胸; 超声

中图分类号 R459.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220218

中心静脉导管作为血液透析的血管通路之一, 其插管手术的机械并发症成为手术失败或导管失功的原因之一, 常见机械并发症包括动脉穿刺、血胸、气胸、神经损伤、心律失常等, 为满足患者透析血流量要求, 用于透析的导管直径大 (>7Fr), 因此透析导管相关的机械并发症更危险。严重的机械并发症增加患者痛苦, 延长住院时间, 增加医疗负担。本文报道 1 例中心静脉透析导管插入术中导致血胸的病例并复习相关文献。

病例资料

患者女, 55 岁, 原发病为多囊肾, 病史 20 年, 因恶心、呕吐 1 个月于外院诊断为尿毒症, 经右侧股静脉临时导管行规律血液透析。2020 年 2 月 7 日为建立长期血管通路就诊于河南省人民医院肾内科, 入院后辅助检查: 血常规: 红细胞 (RBC) $2.35 \times 10^{12}/L$, 红细胞压积 (HCT) 21%, 血红蛋白 (Hb) 72.0 g/L, 血小板 (Plt) $38 \times 10^9/L$ 。肾功能: 肌酐 $807 \mu\text{mol}/L$, 尿素 $35.2 \text{ mmol}/L$, 乙肝五项、丙肝抗体、HIV 抗体、梅毒螺旋体抗体均阴性。经评估, 患者缺乏建立自体动静脉内瘘及移植血管内瘘条件, 获得患者及家属知情同意后决定于右侧颈内静脉插入带隧道带涤纶套长期透析导管 (BD, Hemo-split 分叉导管)。患者处于 Trendelenburg 体位, 行手术部位无菌消毒铺巾后开始操作, 在超声实时引导下使用改良的 Seldinger 技术穿刺插管, 撕脱鞘完全进入时患者诉胸、背部疼痛, 立即停止插管并行急诊胸部平扫 + 增强 CT 检查, 检查中患者突发抽搐、口吐白沫、双上肢震颤, 出现休克症状, 生命体征: BP 60/40 mmHg, HR 60 次/min, R 25 次/min, 血氧饱和度 (SaO_2) 90%, 查体: 神志淡漠, 重度贫血面容,

表情痛苦, 神志清楚, 右颈部、股静脉留置透析导管, 导管周围皮肤无渗出等, 呼吸短促, 肋间隙正常。右肺叩诊浊音, 左肺叩诊清音。右下肺呼吸音减低, 左肺呼吸音正常, 双肺可闻及湿啰音, 无胸膜摩擦音。心前区无隆起, 心尖搏动正常, 心浊音界扩大, HR 60 次/min, 律齐, 心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 无心包摩擦音。腹部查体无异常。双下肢凹陷性水肿, 留置导管侧较对侧明显肿胀。患者病情危重, 与家属沟通后立即转入重症监护室, 给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶 (Haemocoagulase Agkistrodon for Injection, 北京康辰药业股份有限公司) 1 IU 静脉推注止血、重酒石酸去甲肾上腺素注射液 (Norepinephrine Bitartrate Injection, 远大医药中国有限公司) 8 mg 静脉滴注升压、碳酸氢钠注射液 (Sodium Bicarbonate Injection, 湖南康源制药有限公司) 250 mL 静脉滴注、琥珀酰明胶注射液 (Succinylated Gelatin Injection, 吉林省长源药业有限公司) 500 mL 静脉滴注补液扩容、输注“A”型“RH”阳性冰冻血浆 600 mL、去白悬浮红细胞 4 U (开封市中心血库)、气管插管机械通气治疗, 效果差, 患者血压极不稳定, 1 h 后心率骤降至 36 次/min, 颈动脉搏动不能触及, 在呼吸支持 (机械通气) 下行胸外按压、去甲肾上腺素 (重酒石酸去甲肾上腺素注射液 Norepinephrine Bitartrate Injection, 远大医药中国有限公司) 1 mg 静脉推注、阿托品 (硫酸阿托品注射液 Atropine Sulfate Injection, 遂成药业股份有限公司) 1 mg, 静脉推注, 抢救 3 min 后心率升至 78 次/min, 血压升至 105/39 mmHg, 继续升压、补液治疗。辅助检查: 胸部平扫 + 增强 CT 提示导管穿透上腔静脉后壁进入胸腔内, 无明显动脉损伤。双侧胸腔积液, 右侧为著, 见图 1a、1b。查血常规: RBC $1.69 \times 10^{12}/L$, HCT 15.9%,

* 基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (No: LHGJ20190613)

* 通信作者: 张宏涛, E-mail: zhtzzu@126.com, 河南省郑州市纬五路 7 号

Hb 50.0 g/L, Plt 95×10^9 /L。血管外科会诊建议开胸探查上腔静脉病变情况或行血管内覆膜支架植入。我中心考虑患者上腔静脉破裂出血、存在重度贫血,病情危重,因此排除开胸、胸腔镜等外科修复,与家属沟通后行保守治疗,将导管暂留原位。入院第 2 天经我中心与血管外科再次评估患者生命体征后,考虑拔除导管或调整导管位置到血管腔内,由一名主任医师在无菌操作下将导管退出约 7 cm 后从导管动脉端及静脉端顺利抽出暗红色血液,考虑透析导管已退回血管内(退至无名静脉),将导管内送 7 cm 后(此过程未经导丝引导),再次从导管动脉端及静脉端顺利抽出暗红色血液,经超声行导管尖端定位,右心房内可见透析导管,分别从动、静脉端注入生理盐水可见右心房内迅速出现湍流样改变,考虑透析导管在上腔静脉内近右心房处,随即行导管固定。入院第 3 天继续支持治疗,行床旁胸部正位平片,可见导管尖端位于右心房与上腔静脉汇合处, T7 椎体下缘水平,见图 2,即理想导管尖端位置。入院第 4 天,患者生命体征稳定, T 36.6℃, HR 95 次/min, BP 120/70 mmHg, R 16 次/min (呼吸机辅助呼吸:压力控制 FiO₂ 50%, F 10 次/min, PEEP 4 cmH₂O, PC 14cmH₂O), SaO₂ 100% 行右侧胸腔闭式引流,总引流量约 1 000 mL。入院第 7 天,引流管未引流出血性液体,入院第 8 天行胸部 CT 提示胸腔积液已基本消失,见图 3,拔除胸腔引流管。入院第 10 天患者出院。

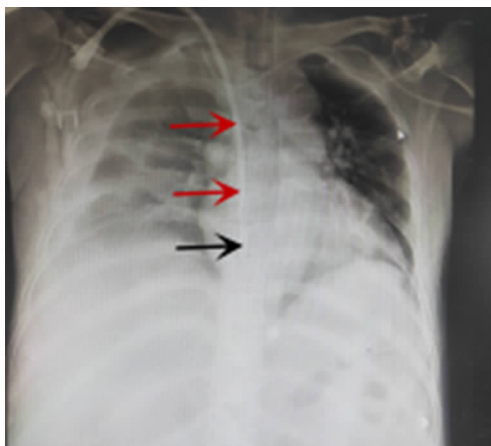


图 2 入院第 3 天胸部正位平片

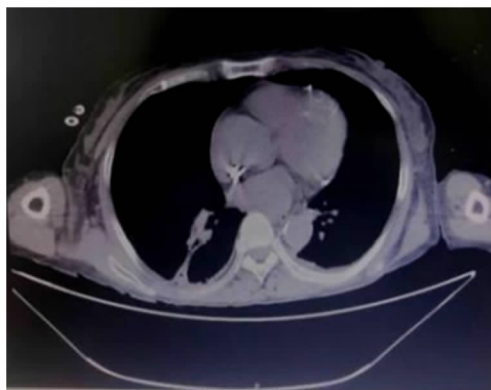


图 3 入院第 8 天胸部 CT

讨 论

血胸是中心静脉导管插管中的严重机械并发症,常见原因为穿刺针、导丝或导管意外穿透血管导致出血进入胸腔。中心静脉插管尤其是锁骨下静脉插管导致的血胸在医源性血胸中约占 1%。根据出血量及患者临床表现可分为轻度血胸(<400 mL)、中度血胸(400~1 000 mL)、重度血胸(>1 000 mL)^[1]。导管相关性血胸可经超声、胸部 CT 或胸腔穿刺诊断,确诊后要根据导管位置及血胸程度予以积极治疗。本例患者在我中心行带涤纶套带隧道的长期透析导管插管手术中突发胸痛,明确诊断为导管相关性血胸后考虑患者重度贫血,生命体征不稳定,无法耐受开胸手术等外科操作;由于上腔静脉直径较大(约 2~3 cm),血管内支架治疗被排除;患者无明显动脉损伤,因此选择保守治疗。在床旁经有经验的医师调整导管位置并在超声加生理盐水冲洗试验进行导管尖端定位后最终将带隧道带涤纶套长期透析导管重新插入上腔静脉,并通过胸腔闭式引流治疗血胸。本例处理中尚存在局限性,经验不足的医师调整导管位置可能引起进一步的损伤,导管退回到

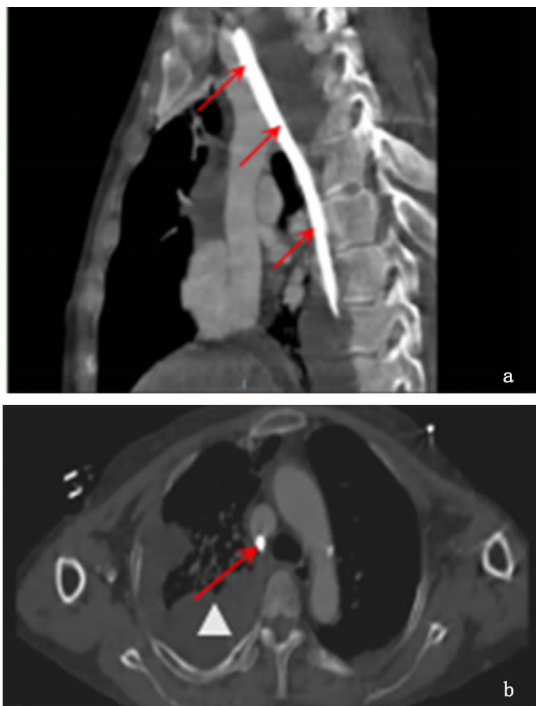


图 1 胸部 CT(红色箭头示导管,白色三角示胸腔积血)

无名静脉内使用超声引导下经导丝推送导管可能会提高成功率。李映燕等^[2]报道 1 例在右侧颈内静脉插管中导管穿破上腔静脉进入胸腔引起血胸,保守治疗后拔除导管,行胸腔引流后症状缓解。Park 等^[3]报道在锁骨下静脉插管手术中分别由 1 名住院医师及 1 名主治医师共进行 4 次插管尝试,致颈内静脉、颈总动脉、甲状颈干和锁骨下动脉远端多发损伤引起严重血胸,在全身麻醉下通过颈部切口和胸骨正中切开治疗。然而导管相关性血胸不仅出现在术中即刻,部分为延迟性血胸,其定义有两种不同的描述方式:第一个定义是首次成像阴性后 24 h 内出现的任何血胸^[4],Ritter 等^[5]提出的第二个定义是指在初始成像阴性后任何时间发生的血胸。延迟性血胸与动脉微小穿孔的遗漏、导管尖端的移位、抗凝药物的使用等密切相关。Waldman 等^[6]报道 1 例在锁骨下静脉插管后行第 1 次血液透析时胸痛并未考虑为导管尖端位置异常,行第 2 次血液透析时再发胸痛及腹痛,中心静脉造影显示导管穿破静脉进入右侧胸腔引起胸腔积液,诊断为延迟性血胸,拔除导管并行胸腔引流后症状消失,Tapson 等^[7]报道 1 例静脉插管损伤锁骨下动脉,经历 3 h 血液透析时形成血胸,再次检查插管术后 X 线,提示锁骨下动脉穿刺处的极少量胸腔积液被忽视,由于透析中使用肝素抗凝导致穿刺处出血,引起血胸,行开胸手术后观察到穿孔已自动闭合。Zhang 等^[8]报道 1 例由右侧颈内静脉插入的血液透析导管进入纵隔形成窦道,引起延迟性血胸,释放弹簧圈使窦道完全封闭,在血管造影辅助下将导管重新推入上腔静脉。术中即刻血胸或延迟性血胸一经发现均应积极治疗。单纯穿刺针引起血管损伤,导管尖端位于血管内且胸腔积血量 < 300 mL 时,可将导管暂留原位观察,避免盲目胸腔引流继发并发症,建议在最初的 24 h 内经超声频繁成像,以确保血胸的稳定性,并监测任何潜在的病情进展;导管尖端位于血管外且有明显动脉损伤时,应维持生命体征平稳,快速找到并控制出血源(血管内支架、闭合器治疗或外科修复^[9~12])后拔除导管;导管尖端位于管腔外但无明显动脉损伤可选择经 X 线、超声或中心静脉造影下将导管回位于上腔静脉中。待病情稳定后,无论是否有导管尖端腔外错位,中等量及以上胸腔积血均建议及早进行充分引流,必要时行胸腔镜或开胸治疗,避免积血引起纤维胸或脓胸等并发症。

机械并发症的发生率随着穿刺次数的增加而增

加^[13]。充分的术前准备、规范的操作步骤(改良的 Seldinger 技术^[14])、有插管经验的医师等都可降低插管手术并发症^[15]。已有许多研究证明超声引导下插管可减少中心静脉导管插入术的并发症,提高成功率^[13, 16, 17],插管术后导管尖端正确定位是手术成功及减少术后延迟并发症的关键。本例使用超声加生理盐水冲洗试验(即快速心房旋涡征)这一成像技术,方法是将中心静脉导管插入后由术者立即经中心静脉导管的远端注射 10 mL 生理盐水进行冲洗,另一位医师进行超声心动图检查,并记录在心房内形成湍流旋涡影像所需时间,判断为即刻(< 2 s)、延迟(> 2 s)、消失,快速心房旋涡征阴性(延迟、消失)意味着潜在导管位置错误^[18]。另外超声加搅动生理盐水冲洗试验在临时透析导管和带隧道涤纶套长期透析导管尖端定位中均有应用,其技术也较成熟^[19~22]。经超声行导管尖端定位较术后 X 线更快捷,可减少患者辐射暴露,缩短抢救时间,更有利于重症患者床旁插管的应用。此外,中心静脉造影下行导管插入也可提高成功率。

参考文献

- Zeiler J, Idell S, Norwood S, et al. Hemothorax: A Review of the Literature[J]. Clin Pulm Med, 2020, 27(1): 1-12.
- 李映燕, 胡波, 黄德绪, 等. 血液透析导管置入术致血胸一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(5): 381-383.
- Park JH, Song J, Oh PW. Massive hemothorax after central venous catheter insertion in a patient with multiple trauma[J]. J Dent Anesth Pain Med, 2021, 21(1): 81-85.
- Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, et al. Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients[J]. Ann Surg, 1987, 206(2): 200-205.
- Ritter DC, Chang FC. Delayed hemothorax resulting from stab wounds to the internal mammary artery[J]. J Trauma, 1995, 39(3): 586-589.
- Waldman RP, Donner M, Bilsky AC, et al. Delayed onset of hemothorax: an unusual complication of subclavian access for hemodialysis[J]. Nephron, 1984, 37(4): 270-272.
- Tapson JS, Uldall PR. Delayed onset of hemothorax: an unusual complication of subclavian access for hemodialysis[J]. Nephron, 1985, 40(4): 495.
- Zhang W, Liu T, Wang X, et al. Hemothorax caused by replacement of hemodialysis catheter: A case report[J]. Hemodial Int, 2016, 20(4): E7-E10.
- Dixon OG, Smith GE, Carradice D, et al. A systematic review of management of inadvertent arterial injury during central venous catheterisation[J]. J Vasc Access, 2017, 18(2): 97-102.
- Faraj J, Choudhary A, Ritter JC. Covered stenting as bail-out technique for central venous catheter malposition within the brachiocephalic trunk[J]. Vasc Endovascular Surg, 2020, 54(1): 65-68.

体外膜肺氧合支持救治血行播散型肺结核导致急性呼吸窘迫综合征危重产妇病例报告^{*}

通耀威¹ 谢志毅² 王于强¹ 周旺涛¹ 柴瑞峰¹ 于湘友¹ 宋云林^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院重症医学科,新疆乌鲁木齐 830054

²清华大学附属北京清华长庚医院重症医学科,北京 102218

关键词 血行播散型肺结核;急性呼吸窘迫综合征;体外膜肺氧合;危重症;产妇

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220219

结核病严重威胁人类生命健康,血行播散型肺结核约占结核病的 1%~2%,是结核病中最为凶险的一种,可进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),死亡率高达 69%~90%^[1]。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)是一种改良的体外循环技术,可为重症监护病房(intensive care unit,ICU)中的危重症患者提供人工通气和/或机械循环支持^[2],近年来被越来越多的用于救治重症心肺衰竭的孕产妇,显著地提高了母婴生存率^[3,4]。本文报道 2 例危重产妇的救治经过,并结合文献复习孕产妇血行播散型肺结核临床特征以及 ECMO 应用指针和管理。

病例 1 孕妇 27 岁,2019 年 8 月 11 日因“发热、咳嗽 3 d,停经 13⁺1 周”入住新疆医科大学第一附属医院产科。曾于 2019 年 5 月 29 日在我院人工受孕移植冻胚 2 枚,孕早期否认发热病史,孕 7 周初次产检,定期产检,共 4 次,均未见明显异常。3 d 前无明显诱因出现发热伴咳嗽,最高体温达 39℃,伴乏力,无咳痰、呼吸困难。病程中,精神良好,饮食睡眠正常,大小便正常,体重减轻 5 kg。既往史:患者于 2010 年 10 月确诊肠结核,予以抗结核药物治疗 7 个月 after 好转。无其他疾病史。否认发热人群接触史。入院检查:T 38.4℃,P 86 次/min,R 22 次/min,BP 104/62 mmHg。患者神志清楚,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。颈软,气管居中,甲状腺不大。胸骨无压痛。呼吸稍快,双肺底呼吸音粗,未闻及干湿啰音,HR 86 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部膨隆,质软,可触及胎体,闻及胎心,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肝肾区无叩

痛,未闻及血管杂音。四肢活动自如,双下肢无水肿。未及明显宫缩。入院感染指标:WBC $5.06 \times 10^9/L$,NEU 93.50%,PCT 1.26 ng/mL,CRP 85.59 mg/L;胸片示双肺炎症。入院诊断:高危妊娠;孕 13⁺2 周,1 胎 0 产;妊娠合并肺部感染;试管婴儿妊娠状态。给予注射用头孢呋辛钠 1.5 g,1 次/12 h 抗感染、予复方异丙托溴铵溶液吸入雾化、补液等对症治疗,8 月 12 日升级抗生素为注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g,1 次/12 h。8 月 13 日 02:35 孕妇突发寒战、气促、嘴唇青紫,HR 176 次/min,R 46 次/min,BP 88/40 mmHg,SpO₂ 59% (面罩吸氧 6 L/min),考虑感染性休克、呼吸衰竭立即转入 ICU,给予无创呼吸机辅助呼吸 FiO₂ 100%、去甲肾上腺素维持循环、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g,1 次/8h,联合盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g,1 次/d 抗感染,当日因 SpO₂ 难以维持(SpO₂ 85%~92%)给予气管插管机械通气[Bilevel 模式,最高支持条件:高压水平(Phigh) 35 cmH₂O,低压水平(Plow) 18 cmH₂O,FiO₂ 100%],PaO₂/FiO₂ 在 100~180 mmHg 之间,行纤维支气管镜肺泡灌洗液病原学检查,一般细菌涂片革兰染色:G⁺ 球菌(±);结核杆菌涂片阴性;抗结核抗体阴性;结核-DNA 阴性。8 月 14 日胸片示双肺纹理增粗、增多,双肺弥漫分布高密度影,提示双肺炎症,见图 1;肺部 CT 示双肺野内可见弥漫分布的细小结节影、斑片影,部分实变,提示双肺感染性病变,双侧胸腔积液,见图 2。8 月 15 日 05:10 自然分娩,产后 PaO₂/FiO₂ 降为 62 mmHg,调呼吸机参数并联合俯卧位通气后,氧合改善不佳,PaO₂/FiO₂ 62~80 mmHg,于 8 月 15 日 18:00 B 超引导下采用

^{*}基金项目:新疆医科大学教育改革项目(No:YG2019096)

^{*}通信作者:宋云林,E-mail:691013289@qq.com,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路 137 号

Seldinger 方法经皮穿刺股静脉及颈内静脉置入 ECMO 静脉导管,采用肝素抗凝,行静脉-静脉 ECMO。为明确病因,于 8 月 16 日请北京协和医院专家远程会诊,会诊意见:肺 CT 影像密实,间质性改变,弥漫分布结节影、斑片影,伴胸膜改变,增殖性改变明显,结合既往肠结核病史,高度怀疑血行播散型肺结核。当日经气管镜取肺组织做病检结果:肺泡上皮增生,间质纤维组织增生,可见不典型肉芽肿性病变。结合病史、临床表现及辅助检查确定诊断“血行播散性肺结核”。立即给予异烟肼 + 利福平 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺抗结核治疗、甲泼尼龙抗炎、调整抗生素为注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, 1 次/8 h, 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g, 1 次/d + 硫酸阿米卡星注射液 0.8 g, 1 次/d 加强抗感染。应用保护性肺通气策略及俯卧位通气,复查胸片及肺部超声示双肺渗出持续减轻,肺顺应性逐渐改善,期间未出现 ECMO 并发症,于 8 月 21 日顺利下机,经后续治疗病情稳定,于 9 月 6 日回当地继续抗结核治疗。

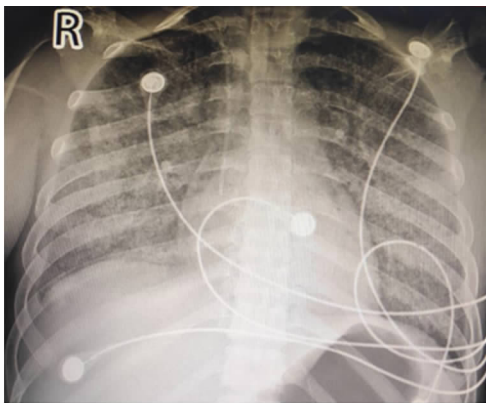


图 1 病例 1 胸片



图 2 病例 1 肺部 CT

病例 2 产妇 27 岁,于 2020 年 3 月 28 日因“间断发热、咳嗽、胸闷 2 个月,加重半月”入住新疆医科大学第一附属医院 ICU。2 月前无明显诱因出现发热、咳嗽、胸闷,体温最高 38.5℃,咳嗽为干咳,否

认刺激性咳嗽,在当地医院检查提示双侧大量胸腔积液,给予胸腔穿刺引流后症状缓解。2020 年 3 月 10 日因孕 28⁺5 周出现规律宫缩于当地医院自然分娩,产后出现高热,最高达 40℃,伴咳嗽、胸闷,胸部 CT 示双肺多发斑片状高密度影,感染性病变,双侧胸腔积液;考虑肺结核,给予规范抗结核治疗,但治疗效果欠佳,于 3 月 20 日因 SpO₂ 难以维持行气管插管机械通气,治疗一周后病情仍逐渐加重,故转入我院。入院查体:T 38.2℃,P 135 次/min,R 27 次/min,BP 132/67 mmHg;神志淡漠,精神不振,表情痛苦;呼吸急促,双肺呼吸音粗。否认疫区、疫情接触史。给予气管插管呼吸机辅助通气 (FiO₂ 60%, VT 6 mL/kg, PEEP 10 cmH₂O), PaO₂/FiO₂ 215 mmHg, 感染指标: WBC 22.48 × 10⁹/L, NEU 94.10%, PCT 2.01 ng/mL, CRP 90.59 mg/L。胸片示双肺野弥漫多发类圆形囊状低密度影及斑片影,右侧局限性少量气胸,提示双肺弥漫性病变合并感染,见图 3;肺部 CT 示双肺多发片状及斑片状致密渗出,边界模糊,双肺上叶及右肺中叶多发大小不等含气囊腔,提示双肺感染性病变,双肺上叶及右肺中叶多发肺气肿及肺大疱样改变,见图 4。痰培养:耐碳青霉烯类不动杆菌;血结核感染 T 细胞斑点试验阳性;痰结核杆菌涂片及结核 DNA 阴性;结合病史、临床表现及辅助检查诊断为:肺部感染;呼吸衰竭;血行播散型肺结核;ARDS (轻度)。给予异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇四联抗结核治疗、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, 1 次/8h 抗感染、俯卧位通气改善氧合。于 3 月 29 日 07:00 患者突发心脏骤停,BP 56/32 mmHg, SpO₂ 62%,立即停止俯卧位,经抢救 07:10 恢复自主心率,07:29 HR 128 次/min, R 39 次/min, BP 101/54 mmHg, SpO₂ 88%,复查胸片示局限性气胸,行胸腔闭式引流术,复查血气:pH 7.26, PCO₂ 64 mmHg, PO₂ 62 mmHg, PaO₂/FiO₂ 78 mmHg, 调呼吸机参数后氧合改善不佳, PaO₂/FiO₂ 62 ~ 78 mmHg,于 3 月 29 日 12:20 在 B 超引导下采用 Seldinger 方法经皮穿刺股静脉及颈内静脉置入 ECMO 静脉导管,采用肝素抗凝,行静脉-静脉 ECMO。治疗期间多次出现消化道出血并发症(4 月 3 日便血 1 500 mL, 4 月 4 日便血 100 mL, 4 月 8 日便血 500 mL, 4 月 9 日便血 3 000 mL, 4 月 11 日便血 600 mL),经胃肠镜检查为直肠出血,肠镜给予钛夹夹闭出血血管,同时予以输血、输注止血药物、减停肝素等治疗,成功止血。应用保护性肺通气策略及俯卧位通气,多次复查胸片提示肺部透亮度增加,于

4 月 12 日 ECMO 顺利下机,经后续治疗病情稳定,于 5 月 1 日回当地继续抗结核治疗。

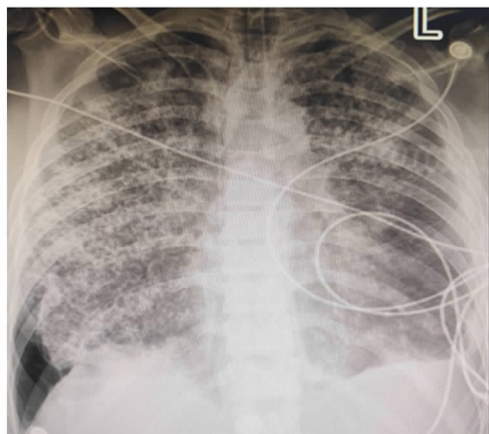


图 3 病例 2 胸片

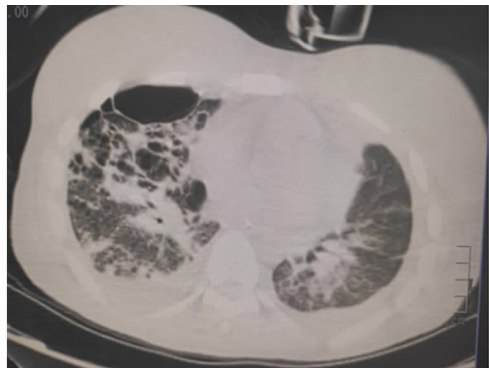


图 4 病例 2 肺部 CT

讨 论

孕产妇是结核病的高危人群,结核病灶可在孕产妇免疫力下降时在体内复燃、恶化,结核杆菌大量繁殖入血播散至各个脏器,如肺脏、肝脏、脑等,最常累及肺脏^[5],导致血行播散型肺结核,其主要损伤肺泡上皮细胞,导致肺泡腔内及肺间质水肿,透明膜形成而影响肺泡氧合及通气功能,严重者可进展为 ARDS。由于孕产妇合并血行播散型肺结核临床症状不典型,缺乏特异性,检查结果阳性率不高,导致误诊率高,往往起病初期诊断较为困难,未能及时进行规范抗结核治疗,加之疾病本身破坏力强、进展迅速,常导致预后不良。

ARDS 是一种严重的低氧性呼吸衰竭,对常规氧疗无效,尽管目前医疗技术有所进步,但重度 ARDS 患者死亡率仍高达 45%^[6]。妊娠合并 ARDS 死亡率与普通人群并无显著差异,但围产期发病率显著并且与较高的流产率(23%)相关^[7]。妊娠期 ARDS 的整体治疗策略与普通人群相似,包括识别

和治疗潜在病因的同时提供支持性治疗。但在普通人群中常用的辅助治疗在孕妇中可能无法实施,如容许性高碳酸血症通气策略可能会对胎儿造成影响,孕后期俯卧位通气存在明显局限性等^[8]。机械通气维持气体交换是挽救孕产妇生命的重要措施,但许多因素导致呼吸机相关性肺损伤可能进一步加重病情^[9]。孕期静脉-静脉 ECMO 不会导致任何可能对子宫灌注产生负面影响的显著血流动力学变化,它可提供足够气体交换,降低呼吸机支持强度,最大限度的减少呼吸机引起的肺损伤,允许“肺休息”,为治疗原发病争取救治时机。Pacheco 等^[10]提出妊娠期和产后应用静脉-静脉 ECMO 的适应证:①严重的呼吸衰竭(但可能可逆);②高碳酸血症伴严重呼吸性酸中毒,在给予最佳的常规机械通气后,呼吸频率增加至 35 次/min;③在应用最佳呼吸机支持和常规辅助治疗下(如镇静、肌松、肺复张、俯卧位通气、足够的 PEEP 等), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$, $\text{FiO}_2 \geq 90\%$, $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$;并指出这些标准并不是应用 ECMO 的绝对指征,有经验的 ECMO 团队必须根据患者个体化选择。

病例 1 产妇经体外受精-胚胎移植妊娠,有肠结核病史,在妊娠后雌、孕激素水平升高数倍,导致淋巴细胞免疫力下降,体内潜伏的结核杆菌开始繁殖活动,大量进入肺动脉系统导致血行播散型肺结核,其临床表现及检查结果均不典型,病情进展迅速,发生 ARDS,治疗期间又受流产打击病情进一步恶化,常规治疗手段已无法改善氧合。病例 2 产妇因妊娠期间营养状况差,免疫力下降造成结核杆菌感染导致肺结核,早期因未能确诊而未行抗结核治疗,分娩后病情进一步恶化,此时开始抗结核治疗,但病程中产妇病情仍持续恶化,结核杆菌大量入血导致血行播散型肺结核,肺部氧合及通气功能严重受损,进展为 ARDS,氧合难以改善。上述 2 例产妇均进展为重度 ARDS,在给予小潮气量、低气道压、高呼气末正压水平肺保护性通气策略后,不能有效改善氧合,给予深镇静、肌松、俯卧位通气、肺复张等治疗手段后,顽固性低氧血症仍持续存在($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$,时间超过 6 h),且病例 2 产妇伴有严重二氧化碳潴留及酸中毒(动脉血 $\text{pH} < 7.25$, $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$,持续 6 h),为防止气压伤和结核灶造成肺实质破坏而进一步造成肺损伤,改善低氧血症、清除二氧化碳,经多学科共同讨论后,2 例产妇均以呼吸支持需求为主,体外膜肺氧合支持的呼吸系统疾病生存率预测评分(respiratory extracorporeal membrane

oxygenation survival prediction score,RESP) 分别为 3 分和 0 分,预计生存率约为 76% 和 57%^[11],符合指征且无绝对禁忌,立即应用静脉-静脉 ECMO,置管顺利,转机后产妇氧合功能明显得到改善。

ECMO 期间对于并发症的防治尤为重要,任何一种并发症的发生都有可能危及生命。孕产妇常见并发症及预防措施^[10]包括:①出血:不规范的抗凝、血小板减少和继发于体外循环中高分子量多聚体破坏的获得性Ⅱ型血友病(Von Willebrand),应输血将血红蛋白维持在 70~80 g/L 以上,国际标准化比值>1.5~2,纤维蛋白原>1~1.5 g/L,若发生大出血危及生命,可给予大量输血;②血栓形成:由于体外循环的非生物表面刺激炎症和凝血级联反应的激活,可通过全身抗凝预防,最常用是普通肝素;③感染:一些中心提倡在 ECMO 支持期间给予广谱抗生素(证据有限);④溶血:泵产生的负压可能会发生某种程度的溶血。过多的溶血也可能是由于插管位置不当或血容量不足,静脉回流较少;⑤血小板减少:若为肝素诱导血小板减少症,应立即停用肝素,改为新型抗凝药物(如比伐卢定),若活动性出血或血小板计数<20 000/mm³,需输注血小板。孕产妇 ECMO 支持期间,由于自身凝血发生改变,需要特别关注出血和血栓并发症^[3],其中出血并发症最为多见,达 32~37.3%^[3,4],且颅内和多部位出血与死亡率相关,而阴道或上消化道出血是非致命出血的常见原因。参照国际体外生命支持组织发布的抗凝指南^[12],ECMO 抗凝治疗需根据激活凝血试验(activated coagulation test,ACT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)监测结果调整持续输注肝素剂量,此 2 例产妇目标 ACT 治疗范围在 180~220 s,目标 APTT 治疗范围在基线值的 1.5~2.5 倍,同时联合监测血栓弹力图、纤维蛋白原、国际标准化比值、血小板、血红蛋白、红细胞压积等,必要时予以输血^[13]。病例 1 产妇在 ECMO 支持期间无并发症发生;病例 2 产妇 ECMO 支持期间多次出现消化道出血,经胃肠镜检查为直肠出血,最多一次便血达 3 000 mL,在给予肠镜止血(钛夹夹闭)、输血(红细胞 54 U、血浆 10 110 mL、冷沉淀 61.75 U、血小板 1.7 个治疗量)、止血药物(生长抑素、凝血因子Ⅶ、纤维蛋白原)等治疗后,止血成功。

2 例产妇分别于 ECMO 支持 6 天、14 天后顺利下机,肺部氧合及通气功能明显改善,经后续综合治疗,病情好转回当地继续抗结核治疗。

参考文献

- 1 Befort P,Corne P,Godreuil S,et al. Clinical review of eight patients with acute respiratory distress syndrome due to pulmonary tuberculosis [J]. Scand J Infect Dis,2012,44(3):222-224.
- 2 汪璐芸,陈铿铨,陈鹏,等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):458-463.
- 3 Ramanathan K,Tan CS,Rycus P,et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: an analysis of the extracorporeal life support organization registry [J]. Crit Care Med,2020,48(5):696-703.
- 4 Ong J,Zhang JJY,Lorusso R,et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports [J]. Int J Obstet Anesth,2020,43:106-113.
- 5 Ye R,Wang C,Zhao L,et al. Characteristics of miliary tuberculosis in pregnant women after in vitro fertilisation and embryo transfer [J]. Int J Tuberc Lung Dis,2019,23(2):136-139.
- 6 Bellani G,Laffey JG,Pham T,et al. Epidemiology patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA,2016,315(8):788-800.
- 7 Duarte AG. ARDS in pregnancy [J]. Clin Obstet Gynecol,2014,57(4):862-870.
- 8 Guntupalli KK,Karnad DR,Bandi V,et al. Critical illness in pregnancy: part II: common medical conditions complicating pregnancy and puerperium [J]. Chest,2015,148(5):1333-1345.
- 9 马英霞,王泽芬,陈李容. 急性呼吸窘迫综合征患者呼气末正压治疗方案选择及对血液动力学影响 [J]. 内科急危重症杂志,2019,25(2):136-138.
- 10 Pacheco LD,Saade GR,Hankins GDV. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during pregnancy and postpartum [J]. Semin Perinatol,2018,42(1):21-25.
- 11 Schmidt M,Bailey M,Sheldrake J,et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score [J]. Am J Respir Crit Care Med,2014,189(11):1374-1382.
- 12 Tonna JE,Abrams D,Brodie D,et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO) [J]. ASAIO J,2021,67(6):601-610.
- 13 Granja T,Hohenstein K,Schüssel P,et al. Multi-Modal characterization of the coagulopathy associated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care Med,2020,48(5):e400-e408.

(2020-10-02 收稿 2021-01-10 修回)

主动脉食管瘘致上消化道大出血 1 例并文献复习

赵熠* 杨雪

宜昌市夷陵医院消化内科,湖北宜昌 443100

关键词 主动脉;食管;大出血

中图分类号 R573.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220220

急性上消化道大出血是临床上最常见的急危重症之一,常见于消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂性出血性胃炎以及胃癌等疾病。主动脉食管瘘(aortoesophageal fistula, AEF)是引起上消化道大出血的罕见原因,是食管、胸主动脉病理改变导致的胸主动脉与食管贯通而呈现的临床大出血,由法国 Dulreuil 于 1818 年首次报告^[1],患者生前确诊困难,大多数患者直至手术甚至尸检才能明确诊断,预后凶险。本文报道 1 例主动脉食管瘘患者并复习相关文献。

临床资料

患者男,50 岁,因“黑便 1 周,呕血、晕厥 1 次”入院。患者 1 周前无明显诱因黑便 4 次,量不详,伴头昏、乏力、上腹部隐痛,未重视;入院当日下午再次出现黑便并晕厥 1 次,伴短暂意识丧失,并四肢厥冷、大汗、头昏、乏力、心慌,就诊于宜昌市夷陵医院消化内科,途中呕鲜血 1 次,量约 50 mL,平车入我科。患者既往高血压病史 5 年,最高血压“180/120 mmHg”,予“比索洛尔”降压治疗,未监测血压;有“胃病史”1 年,间断予“胃药”口服,症状尚好;否认既往其他特殊病史。入院查体: T 36.6℃, P 122 次/min, R 19 次/min, BP 81/47 mmHg。神志清楚,重度贫血貌,皮肤湿冷,无肝掌及蜘蛛痣, HR 122 次/min,心肺听诊未闻及明显异常,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,腹部未触及包块,双下肢无水肿。入院后急查血常规 Hb 76.2 g/L, RBC $2.37 \times 10^{12}/L$, WBC $8.96 \times 10^9/L$, PLT $132 \times 10^9/L$;急诊床边彩超:肝脾未见异常。入院后予止血、抑酸、补液、升压、输血等治疗,患者生命体征逐渐稳定,未见活动性消化道出血。为明确诊断,常规准备后于入院后第三天上午行内镜检查,当进镜至食管中上段处时,见食管内似一黏膜样小隆起,见图 1,表面窥视欠清,正谨慎观察时突然鲜血从隆起处大量涌出,快速退镜,随即呕吐出大量鲜血,出血量约 1 000 mL。患

者逐渐出现意识模糊,血压测不出、脉快而弱,于内镜室就地补液、止血、吸氧、输血等处理,转 ICU 抢救 5 h 后死亡。

尸检报告:距门齿 25 cm 处食管右前壁见大小约 4.5×3.5 cm 破口,边缘不整,与主动脉贯通,该处主动脉局部向食管侧呈帽状膨出;主动脉内膜广泛粥样斑块,可见钙化及溃疡,见图 2。显微镜下见食管破口周围黏膜坏死、脱落,肌层片状坏死;主动脉中膜弹力膜排列紊乱,大量中性粒细胞聚集形成小脓肿。病理诊断为主动脉食管瘘。



图 1 内镜检查所见

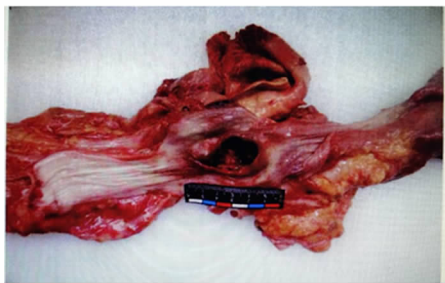


图 2 尸检见主动脉破口

讨论

本例患者 1 周内以反复上消化道出血为首发症状,最终因大出血而死亡,尸检得以确诊为主动脉食管瘘。

* 通信作者:赵熠, E-mail: 53914428@qq.com, 湖北省宜昌市夷陵区东湖大道 31 号

AEF 的发生与食管和胸主动脉的解剖结构密切相关,食管在经过左主支气管后方与其交叉处有胸主动脉越过,该处即食管第二狭窄,是异物滞留和食管癌的好发部位,也是 AEF 的好发部位^[2]。该狭窄处的食管异物、肿瘤、炎症等可直接累及主动脉或由此形成慢性病变,主动脉搏动、食物吞咽、咳嗽或屏气等因素均可促使上述病灶的贯穿。此外,该处主动脉壁如感染或粥样硬化等改变,可形成局限性动脉夹层、动脉瘤或假性动脉瘤,加上粥样硬化的血管壁弹性减弱、血管对食管的压迫,可导致食管壁缺血坏死,最终贯通形成主动脉食管瘘^[3]。另外,食管癌支架植入术、主动脉支架植入术后由于支架对食管壁或动脉壁的刺激、压迫,也可形成 AEF^[3,4]。本例尸检未发现食管异物、溃疡、炎症、肿瘤等,亦未曾植入支架,但发现主动脉粥样硬化、食管第二狭窄处主动脉瘤。因此,该患者的主动脉粥样硬化、主动脉瘤可能是其主动脉食管瘘的主要原因,而既往高血压可能是其促发因素。

AEF 的典型临床表现为 Chair 三联征,即胸骨后疼痛、信号(前哨性)出血、间歇期后致命性大出血^[5]。患者胸骨后疼痛可能是动脉、食管病变的扩大或贯通引起的症状;患者初次出血即所谓“信号出血”可表现为少量黑便,由于动脉收缩、血块堵塞破口等原因,出血可自行停止,绝大多数患者具有该特点;随着破口处血凝块溶解、移动、继发感染等因素,破口处最终可发生致命性大出血,表现为大量鲜血呕出,但也有部分患者可能在初次出血时即为致命性大出血。该患者胸骨后疼痛症状缺如,入院前 1 周的黑便症状即为“信号出血”,该患者最终可能由于行内镜检查时诱发了致命性大出血,终因抢救无效死亡。

虽然消化道钡餐、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及主动脉血管成像(CT angiography, CTA)、数字减影技术(digital subtraction angiography, DSA)、磁共振血管成像(MR angiography, MRA)等是临床上可选择的检查方法,但内镜检查仍是确诊的可靠手段。由于内镜检查可能诱发致命性大出血,对高度怀疑 AEF 患者可选择 CT 或 CTA 等无创手段,其下列表现具有特征性:①食管周围动脉瘤壁失去连续性,主动脉内区域出现气体;②紧邻主动脉壁出现气体、失去正常脂肪间隔;③CT 增强检查主动脉人工血管周围造影剂外溢^[5];结合相关病史和上述检查特点,或可明确诊断。

一旦明确诊断或高度怀疑主动脉食管瘘,需积

极手术治疗,内科保守治疗尚未见存活的报道。陈文等有^[6]在体外循环下开胸行异物及坏死组织切除、胸主动脉人工血管置换术抢救成功食管异物致主动脉食管瘘 1 例。方勇等^[7]报道食管异物导致主动脉食管瘘 12 例患者,其中 10 例经过一期手术切除病变主动脉并置换人工血管或行主动脉腔内覆膜支架置入,同时彻底外科清创,再行二期手术消化道重建,10 例分期手术全部痊愈出院,随访 1 个月~13 年均存活,另 2 例仅主动脉置入覆膜支架封堵瘘口均于术后 1 个月左右因再次大出血死亡;由此认为抢救此类患者需分期完成,一期移植人造血管控制出血、切除病变食管、清除纵隔和胸腔感染,二期行消化道重建。郎海波等^[8]报道 6 例主动脉食管瘘患者,由食管异物引起和降主动脉假性动脉瘤腔内修复术后发生者各 1 例手术前死亡;由升主动脉瘤引起和主动脉夹层主动脉置换术后发生者各 1 例手术中死亡;由降主动脉假性动脉瘤和主动脉夹层主动脉覆膜支架腔内修复术后引起者各 1 例,先经血管和食管瘘口处理,再予消化道重建,分期手术治疗均存活。徐恩五等^[9]报道食管癌术后发生胸主动脉瘘 6 例,经手术或尸证实;2 例保守治疗均死亡,4 例中 2 例术中死亡,1 例术后死亡,仅 1 例经修补瘘口存活。

由于患者初次出血可能就是致命性大出血,此时几乎没有抢救时机,如果初次出血即信号出血之后还没有发生致命性大出血之前,及时手术可能改变患者预后,即信号出血期可能是该病的最佳救治时机。一般认为,主动脉食管瘘的手术主要有 3 种方式:①直接缝合或修补主动脉食管瘘口,此法仅适用于病程短瘘口较小且感染不严重的患者,手术最佳时机在发病 24 h 以内;②采用主动脉侧壁钳夹、左心转流或体外循环下修剪主动脉感染坏死区,补片修补或主动脉移植;③主动脉腔内覆膜支架封堵联合消化道重建。手术方式应视具体病例及医院条件等因素个性化选择^[3,5]。另外,合并感染者清除、控制感染非常重要^[10]。

总之,加强对 AEF 的认识对于其诊断及治疗至关重要;虽然该病临床罕见,但由于预后严重,对于消化道出血伴有食管异物史(无论是否取出)、食管癌病史、食管支架植入史、主动脉夹层支架植入史以及主动脉瘤病史等 AEF 的高危人群,应特别警惕该病可能,及时行胸部 CT、主动脉 CTA 甚至主动脉造影等无创检查,可能在信号出血期做出诊断。

(下转第 176 页)

个 案

中弓韧带综合征 1 例

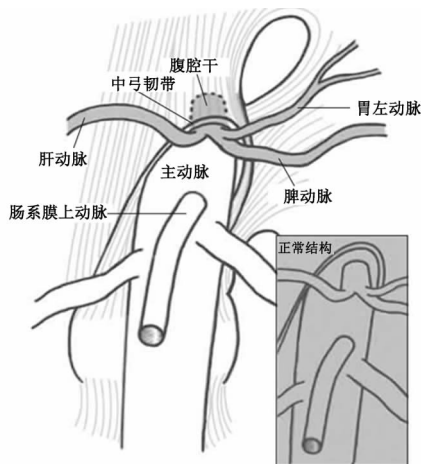
陈思睿 赖金胜* 唐家荣

华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,湖北武汉 430030

关键词 餐后腹痛;消瘦;上腹部血管杂音;中弓韧带综合征

中图分类号 R654.3 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjjwzzzz20220221

中弓韧带(median arcuate ligament, MAL)是连接两侧膈肌纤维脚的纤维韧带,构成主动脉裂孔的前缘。通常中弓韧带位于腹腔干动脉上方,也可位于腹腔干动脉前上方,少数情况下可压迫腹腔干动脉,从而导致腹痛和体重减轻等临床症状,称为中弓韧带综合征(median arcuate ligament syndrome, MALS),也称腹腔干动脉压迫综合征(图1)^[1]。MALS是一种少见的肠系膜血管疾病,于1963年由Harjola首次报道^[2]。患者常因腹痛就诊,易被误诊为消化道疾病。本文总结1例MALS患者的临床资料和诊治经验,并复习相关文献,对MALS的影像诊断和治疗进行归纳总结,以提高临床医生对MALS的认识。



注:左上显示为中弓韧带压迫腹腔干动脉,右下为正常解剖结构

图1 腹腔干动脉局部解剖示意图

患者女,55岁。2020年6月3日因“反复腹痛3个月,加重1个月”入院。入院前3个月患者反复出现上腹部疼痛,呈隐痛,进食后加重,伴有恶心,与排便无明显相关性,持续数小时可稍缓解,外院行电子胃镜检查诊断为糜烂性胃炎,给予奥美拉唑药物治疗,症状无明显缓解。1个月前症状加重,门诊以

“腹痛原因待查”收治入院。患者起病以来体重下降5 kg。既往体健,否认高血压、糖尿病病史;否认结核、肝炎病史;无输血、外伤史,否认药物过敏史。无吸烟、酗酒史。入院后体格检查:体温36.6℃,脉搏92次/min,血压133/84 mmHg,体重指数16 kg/m²,双侧呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心界不大,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音,腹软,肝、脾肋下未及,左上腹部压痛,无反跳痛,Murphy征阴性,剑突下可闻及血管杂音,呼气末明显,双下肢无水肿。入院后实验室检查:丙氨酸氨基转移酶75 U/L(参考值:0~33 U/L),胰淀粉酶59 U/L(参考值:0~53 U/L),血白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、电解质、血肌酐、尿素氮、凝血功能、血沉、甲状腺功能、女性肿瘤标志物、糖化血红蛋白、高敏肌钙蛋白I、N末端B型脑钠肽前体均在正常范围;心电图示:窦性心律,正常范围心电图。经胸超声心动图未见明显异常;腹部大血管超声示腹腔干动脉起始处狭窄>70%,吸气末血流速度295 cm/s,压力阶差(pressure gradient, PG)为35 mmHg,与主动脉夹角150°,呼气末血流速度435 cm/s,PG为76 mmHg,与主动脉夹角为110°;腹部CT血管成像示:腹腔干动脉起始处狭窄;经皮选择性动脉血管造影(digital subtraction angiography, DSA)示腹腔干动脉起始部重度狭窄,见图2。



注:红色标记处为腹腔干动脉起始段

图2 经皮选择性动脉血管造影检查

* 通信作者:赖金胜, E-mail: laijin1@163.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

患者反复腹痛,餐后加重,伴随体重减轻。入院后经影像学检查提示腹腔干动脉存在压迫征象。另外,患者外院电子胃镜示糜烂性胃炎,入院后查肝功能示丙氨酸氨基转移酶轻度升高。入院诊断:① MALS;②糜烂性胃炎;③轻度肝功能不全。给予质子泵抑制剂、前列地尔等药物治疗,患者仍腹痛明显,餐后加重。经心血管内科、心脏大血管外科、超声科、放射科等多学科团队会诊及讨论,诊断为 MALS,建议外科手术治疗。于入院后第 14 天行直视下中弓韧带松解术,术中见腹腔干动脉及分支动脉被周围组织包裹,动脉压迫变细,完全松解腹腔干动脉周围组织,腹腔干动脉周围压迫解除。术后 1 周复查腹腔干动脉 CT 血管成像,结果显示,与术前相比,术后的腹腔干动脉起始部狭窄显著减轻,见图 3。出院后随访 1 年,患者仍有间断腹痛,较前减轻,间断口服非甾体消炎镇痛及抑酸剂(奥美拉唑)等药物治疗。

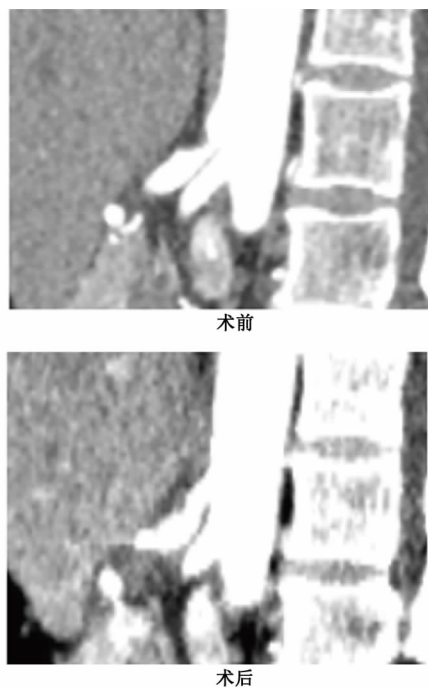


图3 术前及术后腹腔干动脉 CT 血管成像

讨 论

MALS 多见于体型瘦长的年轻女性,男女发病率比为 1: 4,发病年龄多集中在 20~40 岁^[3,4]。临床上,中弓韧带压迫腹腔干动脉的现象并不罕见,腹腔干动脉开口位置异常、弓状韧带的膈肌角附着点位置过低都会导致腹腔干动脉受压、官腔狭窄,但只有极少数人表现为腹痛等临床症状。一项纳入 1 114 例患者,评估中弓韧带压迫腹腔干动脉的发生

率和特点的研究表明,超过 6% (共 72 例) 的患者有腹腔干动脉中重度狭窄 (狭窄 > 50%) 的影像学表现,但只有 2 例患者临床诊断为 MALS^[5]。

MALS 的诊断除了典型的症状和体征 (餐后腹痛、体重减轻及腹部血管杂音) 外,还依赖于影像学检查。常用的影像学检查主要有:①血管超声: MALS 在血管超声中的典型表现为腹腔干动脉收缩期峰值流速明显增高,随呼吸改变。血管超声经济、方便,故可重复检查,是筛查 MALS 的主要检查手段。2005 年, Walter 等^[6] 提出了 MALS 的超声诊断标准,即呼气末和吸气末峰值血流速度均大于 200 cm/s,但这一诊断标准特异度太低。2012 年, Gruber 等^[7] 将超声诊断标准修改为呼气末峰值血流速度大于 350 cm/s,不论吸气末血流速度。这一诊断标准的特异度和敏感度分别为 100%、83%;②腹部 CT 血管成像:优点是无创,方便复查,缺点是无法做到动态成像,且面临着过多的射线暴露,同时存在对比剂过敏和加重肾损害的风险;③经皮选择性血管造影:是诊断 MALS 的金标准,可以动态观察血管狭窄随呼吸的变化情况,但费用高且有创,故不是首选的检查措施。本例患者有典型的餐后腹痛、体重减轻和腹部血管杂音,且腹部血管杂音随呼吸变化 (呼气末明显),血管超声检查提示呼气末血流速度 435 cm/s,腹部 CT 血管成像和经皮选择性血管造影均提示为腹腔干动脉重度狭窄,同时该患者腹腔干动脉狭窄程度随呼吸变化而改变,提示患者的血管狭窄来源于外源性压迫,鉴别于动脉粥样硬化或者血管炎导致的管腔内固定狭窄。所以,本例患者诊断为 MALS 依据充分。

餐后腹痛是 MALS 的典型临床表现。然而,迄今为止,MALS 相关腹痛的机制尚未完全阐明。目前的研究主要集中在以下 2 个方面:①肠道缺血机制:中弓韧带压迫腹腔干动脉造成管腔狭窄,导致其供血区域的内脏器官血流减少,同时侧支动脉开放,从肠系膜上动脉窃血导致肠道缺血^[4];②神经机制:中弓韧带除压迫腹腔干动脉以外,对腹腔干动脉周围神经节也存在压迫作用。另外,长期压迫带来的炎症刺激也可以刺激腹腔干动脉周围神经丛,从而导致腹痛。所以,目前 MALS 的总体治疗原则是通过解除血管压迫和神经节刺激,从而缓解疼痛^[8]。由于是血管外压迫导致的血管狭窄,所以 MALS 治疗不建议行血管内支架植入术,应以外科治疗为主^[9]。因此,MALS 的首选治疗方式是直视下或腹腔镜下中弓韧带松解术联合腹腔神经丛去除

术^[1,10]。

实际上,MALS 在临床上经常被误诊。详细的体格检查(异常腹部血管杂音,随呼吸改变)和便捷、经济的血管超声(呼气末血流加速)可对疾病的诊断提供重要线索。MALS 的确诊有赖于 DSA 检查。本例患者经过多种检查手段(血管超声、腹部血管 CT 成像和 DSA)确诊为 MALS。在多学科讨论后,该患者接受了直视下中弓韧带松解术,解除了周围组织对腹腔干动脉的压迫。术后患者症状虽然减轻,但仍为未得到完全缓解,有间断腹痛,可能与手术过程中未同时进行腹腔神经丛去除术有关。这也提示我们,MALS 的腹痛机制不仅仅是肠道缺血,神经机制在其中也发挥了重要的作用。所以,在部分 MALS 患者中,单纯的中弓韧带松解术可能并不能完全缓解患者的症状,需要联合进行腹腔干动脉周围神经丛去除术。本文提供本例 MALS 的诊治体会,希望为 MALS 患者的诊断和治疗提供经验,一方面通过重视病史询问和体格检查提供临床线索,并通过血管超声、腹部 CT 血管成像及经皮选择性动脉血管造影等影像学检查进行确诊;另一方面,对于确诊为 MALS 的患者,选择更加规范合理的外科治疗策略能最大程度地缓解患者的症状。

参考文献

- Goodall R, Langridge B, Onida S, et al. Median arcuate ligament syndrome[J]. J Vasc Surg, 2020, 71(6): 2170-2176.
- Harjola PT. A rare obstruction of the coeliac artery. report of a case [J]. Ann Chir Gynaecol Fenn, 1963, 52: 547-550.
- Kim EN, Lamb K, Relles D, et al. Median arcuate ligament syndrome- review of this rare disease [J]. JAMA Surg, 2016, 151(5): 471-477.
- 陈茹莹, 孙昊, 薛华丹, 等. 中弓韧带压迫综合征的诊断及治疗 [J]. 协和医学杂志, 2014, 5(3): 339-342.
- 钟小梅, 罗海营, 刘辉, 等. MSCT 评估正中弓状韧带压迫腹腔动脉的发生率及其特征 [J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(10): 1509-1513.
- Walter P. Celiac trunk compression: angiographic phenomenon or cause of ischemic abdominal complaints? [J]. Zentralbl Chir, 2005, 130(3): 227-234.
- Gruber H, Loizides A, Peer S, et al. Ultrasound of the median arcuate ligament syndrome: a new approach to diagnosis [J]. Med Ultrason, 2012, 14(1): 105-109.
- Richards NG, Neville RF, Sidawy AN, et al. Celiac artery compression after a gastric bypass [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014, 24(2): e66-e69.
- Gloviczki P, Duncan AA. Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? [J]. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, 2007, 19(3): 259-263.
- Ho KKF, Walker P, Smithers BM, et al. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome [J]. J Vasc Surg, 2017, 65(6): 1745-1752.
- (2021-12-13 收稿 2022-03-01 修回)
- Yoshida H, Ikemoto S, Tokinaga Y, et al. Successful removal of a central venous catheter misplaced in the right subclavian artery using an intravascular stent: a case report [J]. JA Clin Rep, 2021, 7(1): 15.
- Choi J, Cho S, Yi J, et al. Unintended cannulation of the subclavian artery in a 65-Year-Old-Female for temporary hemodialysis vascular access: management and prevention [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(10): 1265.
- Muller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C, Silva-Carvajal JP, et al. Prevalence of complications associated with central venous catheter installation for hemodialysis [J]. Rev Med Chil, 2019, 147(4): 458-464.
- Song IK, Kim EH, Lee JH, et al. Seldinger vs modified Seldinger techniques for ultrasound-guided central venous catheterisation in neonates: a randomised controlled trial [J]. Br J Anaesth, 2018, 121(6): 1332-1337.
- Sznajder JJ, Zveibil FR, Bitterman H, et al. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches [J]. Arch Intern Med, 1986, 146(2): 259-261.
- Vezzani A, Brusasco C, Palermo S, et al. Ultrasound localization of central vein catheter and detection of postprocedural pneumothorax: an alternative to chest radiography [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 533-538.
- 韩从华, 刘杰, 刘桂兰, 等. 床边超声引导下颈内静脉置管 78 例临床分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(1): 44-54.
- Korsten P, Mavropoulou E, Wienbeck S, et al. The "rapid atrial swirl sign" for assessing central venous catheters: performance by medical residents after limited training [J]. Plos One, 2018, 13(7): e199345.
- Bou Chebl R, Kiblawi S, El Khuri C, et al. Use of contrast-enhanced ultrasound for confirmation of central venous catheter placement: systematic review and meta-analysis [J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(12): 2503-2510.
- Da HPR, Ribeiro M, Neves J, et al. Agitated saline bubble-enhanced ultrasound for assessing appropriate position of hemodialysis central venous catheter in critically ill patients [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(5): 952-956.
- Passos RDH, Ribeiro M, Da Conceição LFMR, et al. Agitated saline bubble-enhanced ultrasound for the positioning of cuffed, tunneled dialysis catheters in patients with end-stage renal disease [J]. J Vasc Access, 2018, 20(4): 362-367.
- Wen M, Stock K, Heemann U, et al. Agitated saline bubble-enhanced transthoracic echocardiography: a novel method to visualize the position of central venous catheter [J]. Crit Care Med, 2014, 42(3): 231-233.
- (2021-09-17 收稿 2022-02-11 修回)

(上接第 161 页)

过渡性机械辅助支持下极高危左主干分叉病变冠脉介入治疗 1 例

张智翔 孙广峰 高媛 林玉琴 王斌*

厦门大学附属心血管病医院,福建厦门 364100

关键词 急性心肌梗死;主动脉球囊内反搏;体外膜肺氧合;经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号 R542.2*2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220222

近年来,各种循环辅助支持治疗技术逐渐推广应用,包括主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)、体外膜肺氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO),可以增加冠脉灌注或使全身组织器官氧合和血液动力学处于相对稳定状态,允许操作者在对高危患者进行冠状动脉血管重建时具有更高的安全性。我们在机械辅助支持下行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)成功救治 1 例冠脉病变复杂的患者,报道如下。

患者女,82 岁,身高 145 cm,体重 40 kg,于 2019 年 11 月 6 日因无明显诱因突发胸背剧烈疼痛,胸痛症状持续时间较长且反复发作,外院诊断为急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI),冠状动脉造影示左主干(left main, LM)末端 90% 狭窄,左冠状动脉前降支(left anterior descending artery, LAD)开口至中段 80%~90% 狭窄,左冠状动脉回旋支(left circumflex artery, LCX)近段 90% 狭窄,第二钝缘支(obtuse marginal ramus₂, OM₂)中段 90% 狭窄,右冠状动脉(right coronary artery, RCA)近段闭塞。考虑手术风险较大未行介入治疗,予利尿、抗血小板聚集等治疗后胸痛仍反复发作,行胸腹 CT 平扫:可疑主动脉壁

间血肿,遂于 2019 年 11 月 12 日转入厦门大学附属心血管病医院。患者否认高血压病、糖尿病、吸烟史和既往心血管病史。入院查体:HR 115 次/min, R 22 次/min, BP 94/62 mmHg, 神志清楚,肺部听诊可闻及双下肺少量湿性啰音。心电图:窦性心律,频发房性早搏和广泛 ST-T 改变,见图 1。超声心动图示左室室壁运动弥漫减弱,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 20%。检验结果: N 端-B 型脑钠肽 15 825 pg/mL(参考值: <450 pg/mL), 超敏肌钙蛋白 T 5 429 ng/mL(参考值: <100 ng/mL), 肌红蛋白 53.5 ng/mL(参考值: 25~58 ng/mL), 肌酸激酶 176.5 U/L(参考值: 40~200 U/L), 肌酸激酶同工酶 24.9 U/L(参考值: <19 U/L), 血清乳酸 1.1 mmol/L(参考值: 1.0~1.8 mmol/L), D-二聚体 0.65 mg/L(参考值: <0.55 mg/L), 白细胞计数 $6.05 \times 10^9/L$ (参考值: $3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$), 血红蛋白 115 g/L(参考值: 115~150 g/L), 血小板计数 $267 \times 10^9/L$ (参考值: $125 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$), 肌酐 82.1 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 41.0~81.0 $\mu\text{mol/L}$), 血钾 3.5 mmol/L(参考值: 3.5~5.3 mmol/L)。初步诊断:冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性非 ST 段抬高型心肌梗死、Killip 分级 II 级。

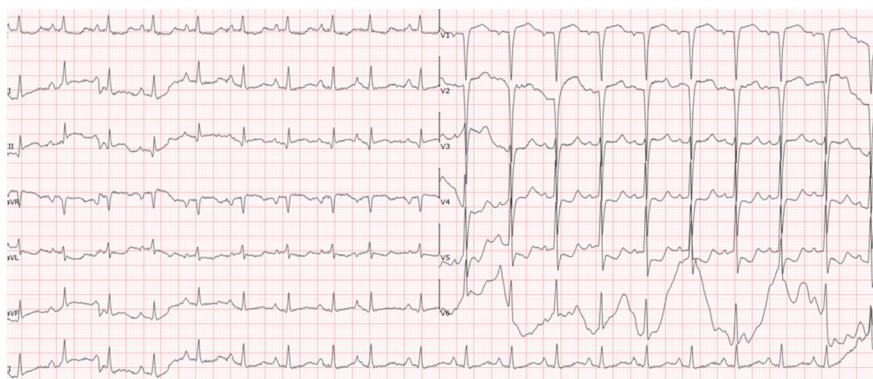


图 1 患者入院时心电图

* 通信作者:王斌, E-mail: mocw361@163.com, 福建省厦门市湖里区金山路 2999 号

入院时全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary events, GRACE)评分为223分,超敏肌钙蛋白T明显升高,合并心功能不全,考虑为极高危NSTEMI,完善CT血管成像(胸腹主动脉)明确无主动脉壁间血肿以及评估外周血管入路情况,随后从左侧股动脉置入IABP,调节反搏比1:1,反搏压平均在130mmHg,植入后患者胸闷,气促情况明显好转,肺部湿啰音消失。考虑患者冠脉情况极其高危复杂,SYNTAX评分51分,告知家属外科搭桥手术(coronary artery bypass grafting, CABG)及PCI方案,家属拒绝行外科搭桥手术,拟择期体外膜肺氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助下行PCI治疗。在IABP的支持下,患者血液动力学稳定,未诉胸痛不适,PCI术前复查超声心动图示LVEF显著提高至44%。随后进入导管室采用静脉-动脉模式置入ECMO,在ECMO支持下行冠状动脉造影,见图2A~C。保留IABP支持,通过右侧桡动脉使用6FEBU 3.5指引导管,于前降支中段至左主干开口串联植入3枚支架(Firebird2 2.5 mm × 13.0 mm, Firebird2 2.75 mm × 18.0 mm, Firebird2 3.5 mm × 23.0 mm),复查造影提示LM/LAD/LCX前向血流通畅,见图2D,支架内无残余狭窄。术后即刻撤除ECMO与IABP。术后半月随访LVEF 48%,心率68次/min,血压101/61mmHg,恢复良好,未诉不适。

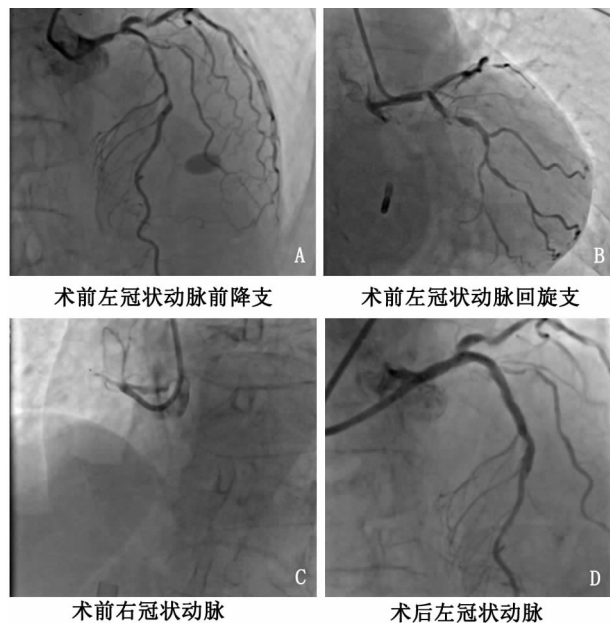


图2 术前及术后冠状动脉造影结果

讨论

尽管近年SHOCK及SHOCK-II研究表明IABP在心肌梗死合并心源性休克的应用并不能带来临床获益^[1,2],但有研究表明,IABP应用后使得80%患者阵发性心绞痛的症状完全停止,另有15%的患者症状明显减轻^[3],在临床中我们也发现IABP的植入可有效缓解一些高危及极高危NSTEMI患者的顽固性心绞痛,从而纠正因心肌缺血导致的心力衰竭症状。尽管积极的早期介入治疗也是处置高危及极高危NSTEMI患者的有效手段,但在冠状动脉病变极其复杂,不适合PCI治疗或者手术医生经验不足时,IABP植入可作为暂时稳定患者病情、合理过渡的有效手段。

本例患者入院后心绞痛频发,心脏彩超示LVEF 20%,结合外院冠状动脉造影结果考虑其LVEF低的直接原因为心肌缺血,该患者高龄,且冠脉病变复杂,需要心脏团队评估讨论,与家属深入沟通,故过渡性植入IABP控制心绞痛症状。经过IABP辅助治疗后,患者心绞痛消失,LVEF提升至44%,病情趋于稳定。在与心脏外科团队讨论及考虑家属的诉求后,我们采取了有效血液动力学支持下的部分血运重建策略。

高危NSTEMI患者在PCI手术过程中,极有可能出现严重的血液动力学紊乱,一旦发生此种情况,抢救成功率极低^[4,5]。IABP、ECMO、Impella等设备可以稳定血液动力学^[6],允许操作者以更高的精确度和更长的时间完成复杂和完全的血管重建,改善患者预后。一项长期随访研究(BCIS-1)发现,301例接受PCI的高危患者(严重冠脉疾病和LVEF < 30%),选择性使用IABP与不使用IABP相比,全因死亡率相对降低34%^[7]。此结果表明,在高危患者中,IABP的血液动力学支持下,高风险PCI的长期结果可能是有益的。van den Brink等^[8]报道,在高危患者中预防性的ECMO支持下行PCI具有良好的短期疗效,且安全性高,死亡率和并发症发生率。虽然ECMO能提供更多的持续心输出量,还可以增强呼吸功能,但与IABP和Impella相比,IABP和Impella更容易快速植入,这在急救过程中是非常宝贵的。Impella虽通过微轴泵直接将血液从左心室泵入升主动脉,可提供部分或全部心脏泵功能的支持,相比IABP能提供更大的血液动力学支持的作用,但在ThePROTECTII^[9]研究中,452名接受高

危 PCI 的患者(有复杂的 3 支病变或无保护的左主干病变和 LVEF < 35%)使用 Impella 2.5 或 IABP, 30 天内主要不良事件发生率比较,差异无统计学意义。在本病例中,此高危患者紧急植入 IABP 后病情逐渐稳定,LEVF 提升至 44%,表明患者受伤的心肌已经解除了昏迷或冬眠状态,但患者在 PCI 手术过程中风险仍大,为进一步避免术中发生恶性事件,故预防性使用 ECMO 支持。随后我们在术中尝试开通右冠状动脉但不成功,因患者高龄高危,遂选择处理左冠状动脉。术后此患者症状完全缓解,拔除 ECMO 和 IABP 后多次复查 LVEF 维持在 38% 以上。

综上,IABP 的快速植入可以有效缓解高危 NSTEMI 患者的顽固性心绞痛症状,并纠正因心肌缺血导致的心力衰竭。在冠脉病变极其复杂,不适合 PCI 治疗或者手术医生经验不足时,可以作为合理过渡的有效手段。而 ECMO 联合 IABP 互补作用提高了手术的安全性,允许操作者以更高的精确度和更长的时间完成复杂的血管重建。

参考文献

- Thiele H,Zeymer U,Neumann FJ,et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock[J]. New Engl J Med, 2012,367(14):1287-1296
- Thiele H,Zeymer U,Neumann FJ,et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic

- shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial[J]. Lancet,2013,382(9905):1638-1645.
- Gold HK,Leinbach RC,Sanders CA,et al. Intraaortic balloon pumping for control of recurrent myocardial ischemia[J]. Circulation, 1973,47(6):1197-1203.
- 孔祥勇,余华,冯克福. 高危复杂冠脉病变经皮冠状动脉介入术前保护性置入主动脉内球囊反搏的临床观察[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(6):450-453.
- Galassi AR,Boukhris M,Tomasello SD,et al. Incidence treatment and in-hospital outcome of bifurcation lesions in patients undergoing percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions[J]. Coron Artery Dis,2015,26(2):142-149.
- 姜璐,苗琨,崔广林. 循环辅助支持治疗在心源性休克中的应用研究[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(6):459-461.
- Perera D,Stables R,Clayton T,et al. Long-term mortality data from the balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1)-a randomized controlled trial of elective balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2013, 127(2):207-212.
- van den Brink FS,Meijers TA,Hofma SH,et al. Prophylactic veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention[J]. Neth Heart J,2020, 28(3):139-144.
- O'Neill WW,Kleiman NS,Moses J,et al. A prospective randomized clinical trial of hemodynamic support with impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention The PROTECT II study[J]. Circulation,2012,26(14):1717-1727.

(2020-06-05 收稿 2020-12-25 修回)

(上接第 158 页)

- 郭自同,余小林,石文剑,等. 体外膜肺氧合辅助下高危冠心病介入治疗的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(6):454-457.
- Maisch B,Ruppert V,Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options[J]. Curr Heart Fail Rep,2014,11(2):166-177.
- Veronese G,Ammirati E,Cipriani M,et al. Fulminant myocarditis: characteristics treatment and outcomes[J]. Anatol J Cardiol,2018,19(4):279-286.
- 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(6):443-453.
- Atkinson TM,Ohman EM,O'Neill WW,et al. A practical approach to mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an interventional perspective[J]. JACC Cardiovasc Interv,2016,9(9):871-883.
- Hsu RB,Lin FY,Chen RJ,et al. Incidence risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart transplantation[J].

- Eur J Cardiothorac Surg,2007,32(6):917-922.
- Lyu L,Yao J,Gao G,et al. Incidence risk factors and outcomes of hyperbilirubinemia in adult cardiac patients supported by veno-arterial ECMO[J]. Artif Organs,2018,42(2):148-154.
- Vinclair C,De Montmollin E,Sonneville R,et al. Factors associated with major adverse kidney events in patients who underwent veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Ann Intensive Care, 2020,10(1):44.
- Thongprayoon C,Cheungpasitporn W,Lertjitbanjong P,et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2019,8(7):981.
- Ostermann M,Connor M Jr,Kashani K. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: why,when and how? [J]. Curr Opin Crit Care,2018,24(6):493-503.
- Droogh JM,Smit M,Absalom AR,et al. Transferring the critically ill patient: are we there yet? [J]. Crit Care,2015,19(1):62.

(2020-04-24 收稿 2021-03-01 修回)

皮炎合并自发性腹膜后出血 1 例并文献复习*

项芬芬¹ 陈文平¹ 陈余雪^{2*}

¹黄冈市中心医院内分泌风湿免疫科,湖北黄冈 438000

²华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

关键词 特发性炎性肌病; 自发性腹膜后出血; 出血性肌炎

中图分类号 R593.26 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220223

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)是以亚急性或慢性进行性发展的四肢近端肌无力为主要表现的自身免疫性疾病,主要包括皮炎肌炎(dermatomyositis, DM)、多发性肌炎(polymyositis, PM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)、免疫坏死性肌病。其主要临床表现为躯干、对称性四肢近端肌肉、颈部和/或咽部肌无力,DM 患者可有眶周、关节伸面皮疹。IIM 除肌肉受累外,其他器官亦可受累,其中以肺脏较为常见,而自发性腹膜后出血则是 IIM 罕见且严重并发症。本文报道 1 例 DM 合并自发性腹膜后出血,并进行相关文献复习,以便临床能早期发现并及时诊治。

患者女,51 岁。因“乏力伴多关节肿痛 4 个月,眶周皮疹伴发热半月”于 2022 年 1 月 2 日入院。患者 4 个月前无明显诱因出现全身肌肉酸痛乏力,伴多关节肿痛,主要累及双膝关节、双肩关节、双肘关节、双腕关节、掌指关节及指间关节,偶有咳嗽咳白黏痰,无发热、皮疹,无口干眼干、口腔溃疡等伴随症状,当时未诊治。半月前因乏力症状较前加重,伴活动后喘息,并出现眶周、胸前区红色皮疹及间断发热,体温最高 38.5℃。患者就诊于当地医院,实验室检查:丙氨酸氨基转移酶 392 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 1 093 U/L、肌酸激酶 1 899 U/L,抗可溶性抗原(ENA)抗体示抗核抗体 1:320, Ro-52 抗体阳性;胸部 CT 提示双肺间质性改变。给予激素、抗感染治疗,患者上述症状无明显改善,为求进一步治疗,入住“华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫内科”。患者精神、食欲欠佳,大、小便正常,近期体力较前下降,体重未见明显改变。既往史:20 余年前有声带息肉病史,1 年前有腔隙性脑梗

死和颈椎病病史,无特殊个人史及婚育史。

入院后体格检查: T 36.2℃, P 113 次/min, R 30 次/min, BP 110/84 mmHg, SpO₂ 96% (鼻导管给氧 2 L/min),平车入病房,患者神志清楚,自动体位,查体合作,巩膜无黄染,浅表淋巴结未扪及肿大。眶周、双颊及胸前区红疹,双手 Gotttron 征阳性,口腔黏膜未见溃疡,双肺底可闻及湿啰音,心脏及腹部查体未见明显异常。四肢近端肌力 4 级,余肢体肌力、肌张力正常。辅助检查:血常规:白细胞 14.43 × 10⁹/L,红细胞 5.57 × 10¹²/L,血红蛋白 164 g/L,血小板 112.0 × 10⁹/L;尿常规:红细胞(++)、蛋白(+);炎症相关指标:血沉 9 mm/h,超敏 C 反应蛋白 160.70 mg/L,铁蛋白 31111.0 μg/L,白介素 2 受体 4 193 U/mL;血生化:丙氨酸氨基转移酶 422 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 1 386 U/L,总蛋白:67.4 g/L,白蛋白 30.9 g/L,球蛋白 36.5 g/L,总胆红素 6.6 μmol/L,直接胆红素 1.8 μmol/L,间接胆红素 4.8 μmol/L,肌红蛋白 1150.7 ng/mL,肌酸激酶 4 666 U/L,乳酸脱氢酶 > 1 867 U/L,尿素 10.60 mmol/L,肌酐 127 μmol/L,尿酸 339.0 μmol/L(参考范围 142.8 ~ 339.2 μmol/L),甘油三酯 3.62 mmol/L,总胆固醇 2.87 mmol/L;凝血功能:凝血酶原时间 17.7 s,凝血酶原活动度 55.0%,国际标准化比值 1.49,纤维蛋白原 1.91 g/L,部分活化凝血活酶时间(APTT)75.0 s,凝血酶时间(TT)74.1 s,D-二聚体定量 > 21.00 μg/mL;风湿全套:抗核抗体(1:100),核颗粒型(1:100),抗 Ro-52 抗体(270.57 RU/mL),余阴性;肌炎抗体谱:抗 EJ 抗体 IgG(++)、抗 Ro-52 抗体 IgG(++)。胸部及心脏 CT 平扫:双肺考虑间质性肺炎可能,双侧少量胸腔积液及叶间积液,纵隔淋巴结增多、部分增大,少量心包积液。

*基金项目:湖北省科技厅科技创新青年基金(No:2021CFB058),华中科技大学同济医学院附属同济医院院基金(No:2018A09)

*通信作者:陈余雪, E-mail:cyxofs@126.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

根据患者病史、临床症状及体征和辅助检查结果,考虑诊断为:DM、间质性肺炎、肝功能不全、肾功能不全、凝血功能异常、腔隙性脑梗死。入院后给予激素、血浆置换、低分子肝素钠抗凝、人免疫球蛋白、抗感染、护胃、补钙及对症支持治疗。

治疗后第五天下午患者诉腹部疼痛,以左侧腹部为主,伴有左侧髋关节疼痛及活动障碍,查体:P 90 次/min, R 28 次/min, BP 104/68 mmHg, SpO₂ 98% (鼻导管给氧 2 L/min),腹软,左侧腹部压痛,无明显反跳痛,左下肢抬举困难。急查血常规示白细胞 $6.81 \times 10^9/L$,红细胞 $1.95 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 59 g/L,血小板 $65.0 \times 10^9/L$ 。凝血功能示凝血酶原时间 12.9 s,凝血酶原活动度 103%,国际标准化比值 0.97,纤维蛋白原 1.13 g/L,部分活化凝血活酶时间 44.2 s,凝血酶时间 34 s,D-D 二聚体定量 $3.16 \mu g/mL$ 。紧急行全腹部 CT 及腹主动脉血管成像,提示患者左侧腹膜后、骶前及腰大肌、腰方肌、髂肌出血并血肿,未见明显动脉夹层及血管破裂,见图 1A。诊断考虑 DM、自发性腹膜后出血、出血性肌炎,给予止血、输注红细胞、输注新鲜冰冻血浆、补充纤维蛋白原、抗感染、激素、免疫抑制剂环磷酰胺等治疗后,复查血液相关指标(血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、肌红蛋白、肌酸激酶、血沉、超敏 C 反应蛋白、铁蛋白、血脂)均较前明显好转,治疗 15 d 后复查腹部 CT 示血肿范围较前明显缩小,见图 1B。患者出院 1 个月后复查腹部 CT 提示出血吸收期改变,较前范围明显缩小,见图 1C。

讨 论

自发性腹膜后出血是 DM 罕见且可致命的一种并发症,最常见的临床症状为全腹痛或局限于血肿部位的疼痛,可向腰背部反射,其次表现为腿痛、髋部疼痛、背痛、腹部肿块及血肿压迫神经根和血管引起腿麻或无力,以及急性失血所致低血容量等非特

异性症状。临床诊断主要依据影像学检查,如腹盆腔平扫/增强 CT 可见腹膜后血肿、肌肉出血等。其常见病因如下:全身性病因包括高血压、结节性多动脉炎、流行性出血热、凝血功能异常;局部病因包括血管性腹膜后病变(囊肿、动脉瘤)、肾脏疾病(肾肿瘤、囊肿、积水、感染、肾梗死、肾静脉血栓、动静脉畸形)、肾上腺出血(皮质腺瘤/腺癌、囊肿、嗜铬细胞瘤)及妇产科疾病(如卵巢扭转、出血性囊肿、异位妊娠或浆膜纤维瘤)等。目前其发病机制尚不完全清楚,可能与弥漫性血管病变和动脉硬化导致腹膜后小血管脆弱易破裂和/或与微循环中未识别的轻微创伤有关^[1]。

目前国内尚无 DM 合并自发性腹膜后出血相关病例报告,国外仅有少数文献病例报告。Chandler 等^[2]报道 DM 患者出现自发性腹膜后出血时,常合并出血性肌炎,其描述了 11 例皮炎患者出现出血性肌炎,而其中 6 例合并自发性腹膜后出血。且该并发症死亡率较高,11 例中有 6 例死亡^[2]。同时,出血性肌炎合并腹膜后出血时,由于出血一般为多部位而非单一部位^[3],使得临床上无法使用动脉栓塞介入方法进行治疗,而只能输注红细胞、新鲜冰冻血浆、补充凝血因子及纤维蛋白原等保守治疗,因此值得医务工作者重视该合并症。

DM 患者合并自发性腹膜后出血可能与抗凝药物使用相关,同时有 2 例报道未使用抗凝药物的 DM 也出现了自发性腹膜后出血^[2]。分析该 DM 患者合并自发性腹膜后出血可能与以下因素相关:①抗凝药物的使用。该患者入院时检查凝血功能提示 D-二聚体显著升高,且患者自发病以来肌力下降、长期卧床,存在血栓风险,且考虑入院时无五官、消化道、泌尿道出血表现,在密切监测血常规及凝血功能情况下,给予了小剂量低分子肝素钠抗凝每次 1 支(4.25 ku)、每日一次,皮下注射,以预防血栓形成。治疗后第 5 天患者出现腹痛时急查凝血功能,虽然

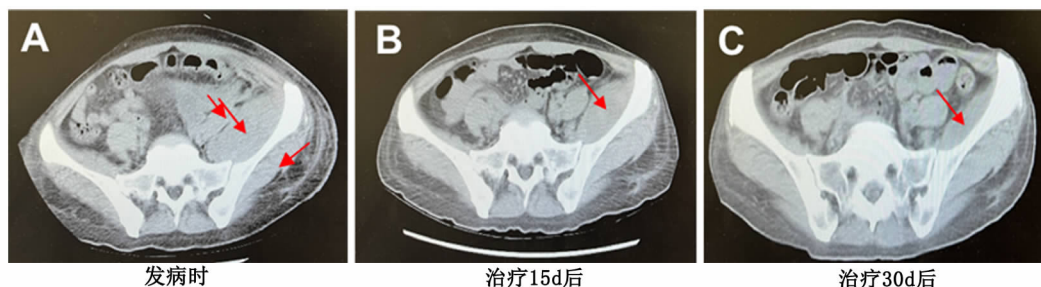


图 1 腹部 CT

提示 APTT、TT、D-二聚体均较前明显好转,但纤维蛋白原明显降低。分析纤维蛋白原降低可能与腹膜后大量出血相关,低分子肝素钠的使用可能是导致患者腹膜后出血的原因之一。故 DM 患者无论进行预防性还是治疗性抗凝均需谨慎,应密切监测凝血功能。②DM 的微血管病变。③嗜血细胞综合征相关,嗜血细胞综合征引起弥散性血管内凝血和/或肝脏合成功能受损,可导致凝血功能障碍,包括凝血酶原时间延长、部分活化凝血活酶时间延长及纤维蛋白原降低、D-二聚体升高^[4]。本例患者入院时有发热、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症、白介素 2 受体水平变化,根据 2004 年嗜血综合征诊断标准:发热、脾大、血细胞减少、高甘油三酯血症或低纤维蛋白原、骨髓检查有嗜血现象、NK 细胞活性降低或缺失、高铁蛋白血症、血清中可溶性白介素 2 受体水平的改变,符合以上 8 条中的 5 条即可诊断为嗜血细胞综合征。本例患者入院后拒绝行骨髓穿刺术,加之无血细胞减少、无浅表淋巴结及脾肿大,故不能明确诊断嗜血细胞综合征。该患者凝血功能异常和低纤维蛋白原可能是引起出血性肌炎及自发性腹膜后出血的重要原因之一。④与静脉补充人免疫球蛋白是否相关,目前尚不清楚^[5]。既往曾有相关文献报道 3 例 DM 患者合并出血性肌炎,其中 1 例皮肌炎病例是在静脉输注人免疫球蛋白数天后出现出血,

1 例则是在静脉输注人免疫球蛋白后第二天出现出血,另一例在出现出血之前已经连续 5 年每月规律接受静脉输注人免疫球蛋白^[6]。另外有罕见的免疫球蛋白引起血管内溶血但病情轻微且为自限性的报告^[7]。该患者治疗过程中使用小剂量免疫球蛋白,其是否参与自发性腹膜后出血的发病过程,需要进一步研究探讨。

参考文献

- 1 Han RD, Yan XX. A case report on spontaneous retroperitoneal hemorrhage [J]. Chin Med J, 2021, 134(14): 1750-1752.
- 2 Chandler JM, Kim YJ, Bauer JL, et al. Dilemma in management of hemorrhagic myositis in dermatomyositis [J]. Rheumatol Int, 2020, 40(2): 331-336.
- 3 Langguth DM, Wong RC, Archibald C, et al. Haemorrhagic myositis associated with prophylactic heparin use in dermatomyositis [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(4): 464-465.
- 4 王彩盟, 崔渤莉, 李田兰, 等. 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征 1 例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1): 77-79.
- 5 Li Fraine S, Coman D, Vallée Guignard V, et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage in dermatomyositis [J]. Am J Med, 2021, 134(2): e137-e138.
- 6 Van Gelder H, Wu KM, Gharibian N, et al. Acute hemorrhagic myositis in inflammatory myopathy and review of the literature [J]. Case Rep Rheumatol, 2014, 2014: 639756.
- 7 Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis [J]. Transfusion, 2015, 55(0): S47-S58.

(2022-03-01 收稿 2022-03-30 修回)

(上接第 167 页)

需要特别指出的是,对于 AEF 的高危人群的内镜检查,需做好紧急手术或介入手术准备;由于食管第二狭窄处是 AEF 的好发部位,此处距中切牙 25 cm,所以,插入内镜至此处时尤其需谨慎操作,发现异常必须立即停止进镜或者退镜,不可盲动,以免诱发致命性大出血。

无论什么原因引起的主动脉食管瘘,均需积极手术治疗;尽早予病变主动脉置换人工血管并食管瘘口处理或覆膜支架主动脉腔内封堵止血,再及时消化道重建等后期手术,可能是挽救患者生命的较好方法。

参考文献

- 1 McComas BC, Miles PV, Katz BE. Successful salvage of an 8-month-old child with an aorto-esophageal fistula [J]. J Pediatr Surg, 1991, 26(12):

1394-1395.

- 2 王振晓, 曹晓明, 葛鑫颖, 等. 食管异物 234 例临床分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(2): 148-151.
- 3 叶光华, 喻林升, 张益鹤. 主动脉食管瘘尸检报告并文献分析 [J]. 温州医学院学报, 2008, 38(4): 380-381.
- 4 丁强, 田德安. 内镜黏膜下剥离术后食道狭窄的防治研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1): 1-4.
- 5 李莹, 汪炜, 刘颖群. 主动脉瘤食管瘘误诊误治分析 [J]. 临床误诊误治, 2014, 27(8): 1-3.
- 6 陈文有, 杨庆生, 张东东, 等. 手术成功救治食管主动脉瘘一例 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2015, 22(9): 889-890.
- 7 方勇, 赖颖, 董智慧, 等. 食管异物导致主动脉食管瘘的外科治疗 [J]. 上海医学, 2020, 43(7): 403-406.
- 8 郎海波, 张诗琪, 朱俊明, 等. 主动脉食管瘘的临床特征及预后分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(5): 304-307.
- 9 徐恩五, 曾茜, 曾伟生, 等. 食管癌术后胸主动脉瘘的治疗经验 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1712-1713.
- 10 李锐. 消化道瘘内镜处理 [J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(1): 1-3.

(2020-12-23 收稿 2021-08-11 修回)