

CHINESE

ISSN 1007-9572

CN 13-1222/R

CODEN ZQYHAK

GENERAL
PRACTICE

中国全科医学®

ZHONGGUO
QUANKEYIXUE

中文核心期刊

中国科技核心期刊

中国科技论文统计源期刊

Volume 24 Number 9

March 2021



3.2021

2021年3月20日

第24卷 第9期

国家卫生健康委员会 主管
中国医院协会 主办

ISSN 1007-9572



9 771007 957215 09

中国全科医学[®]

ZHONGGUO QUANKE YIXUE

1998年6月创刊 总第672期 第24卷 第9期 2020年12月在线出版 2021年3月20日发行

主 管

国家卫生健康委员会

主 办

中国医院协会

100080北京市海淀区

知春路6号锦秋国际21层

学术顾问

John Murtagh (澳大利亚)

主任委员

李长明

副主任委员

祝璿珠 杜雪平 张静波 傅 华

主 编

杨 辉

总发行人

韩建军

澳大利亚

Leon Piterman David Legge

Shane Thomas Colette Browning

Hui Yang George Liu

美 国

Kurt C. Stange LiLi

Martin. Ronnie B James Xu

编 辑

中国全科医学杂志编辑委员会

100010北京市东城区内务部街19号

电话: 010-63052088 83525550

传真: 010-83116369

http://www.chinagp.net

E-mail: zgqkx@chinagp.net.cn

上海工作部

联络人: 潘颖

地址: 200090上海市杨浦区腾越路450号

单位: 上海同济大学附属杨浦医院

电话: 021-65690520-646

E-mail: qkoffice@126.com

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-9572

CN 13-1222/R

投稿与稿件查询

http://www.chinagp.net

电话: 010-63052088 83525550

0310-2067118

E-mail: zgqkx@chinagp.net.cn

目 次 CONTENTS

专 论 Editorial

基于国内外最新指南的慢性病个体化、精细化健康管理服务分析及我国发展前景
——以糖尿病为例

Individualized and Precision Health Management for Diabetes: Evidence from the Latest Guidelines and Development Prospects in China

…………… 曾志童, 王朝昕, 王慧, 于德华, 黄蛟灵, 俞文雅, 周良, 吕奕鹏, 金花, 石建伟 1037

提高全科医生在慢性病早期诊断和管理中的地位和作用

——以慢性阻塞性肺疾病为例

Improving the Role of General Practitioners in the Early Diagnosis and Management of Chronic Diseases:

a Case Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease …………… 李凡, 盛春风, 王欢英 1044

论 著 Article

——糖尿病系列研究 *Diabetes Series Study*

空腹血糖对新发上消化道出血发病风险的影响: 前瞻性队列研究

The Influence of Fasting Blood Glucose on Risk of New-onset Upper Gastrointestinal Bleeding:

a Prospective Cohort Study …… 李兴雨, 马一涵, 史旋, 李欣然, 刘玥, 闫松, 张艳敏, 吴寿岭, 张超 1051

新诊断男性2型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究

Glucose Variability and Osteoporosis in Newly Diagnosed Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus …… 虎静 1057

基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预对2型糖尿病患者血糖波动的影响

Effect of Interventions According to FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System-measured Glucose

on Glucose Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus …………… 叶军, 汪运生, 叶帅, 邹玲玲 1061

不同性别2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素研究

Sex-specific Risk Factors for Indicators of Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

…………… 林珍, 王琦, 周艳辉, 祝叶, 王康鸣 1066

出版

中国全科医学杂志社
100010北京市东城区内务部街19号
电话: 010-63052088 83525550
传真: 010-83116369
E-mail: zgqkxyx@chinagp.net.cn

印刷

廊坊市佰利得彩印制版有限公司

发行

国内: 中国邮政集团公司
北京市报刊发行局
邮发代号: 80-258
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱; 100044)
邮发代号: M 5123

订购

全国各地邮局

邮购

中国全科医学杂志社发行部
100010北京市东城区内务部街19号
电话: 010-83116360 63052088
传真: 010-83116270

定价

每期15.00元, 全年540.00元

广告经营许可证

许可证号: 1304034000014

本刊2021年版权归中国全科医学杂志社所有
未经编辑部许可, 不得任意转载和摘编
本刊所发表作品仅为作者观点, 并不代表编委会和编辑部意见
如有印装质量问题请向本刊发行部调换



官网稿件
查询通道



中国全科医学
教育平台



中国全科
医学杂志



中国全科医学
学术平台

扫描上方二维码关注
《中国全科医学》官方微信

——衰弱与睡眠问题研究 Frailty and Sleep Disorders

衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用研究

Chain Mediating Effect of Frailty and Sleep Quality on the Relationship between Family Support

and Fall Risk of Rural Elderly People 郑芳, 陈长香, 崔兆一 1071

睡眠质量与抑郁症状及其交互作用与老年人认知衰弱的关联研究

Association of Sleep Quality, Depressive Symptoms and Their Interaction with Cognitive Frailty in Elderly People

..... 崔光辉, 李少杰, 孔庆悦, 尹永田, 陈莉军, 陈磊, 刘馨瑶 1076

睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱的影响研究

Association of Frailty with Sleep Quality and TCM-based Constitution among Elderly People

..... 崔光辉, 李少杰, 尹永田, 陈莉军, 刘馨瑶, 于佩琳 1082

——妊娠与生殖健康研究 Pregnancy and Reproductive Health

妊娠期盆底肌训练对肛提肌形态的影响: 一项真实世界研究

Effect of Pelvic Floor Muscle Training During Pregnancy on the Morphology of Levator Ani Muscle:

a Real-world Study 王佳, 李甜甜, 陈玲, 蔡文智 1088

补充替代医学治疗在妊娠相关下腰痛患者中应用的研究进展

Latest Developments in the Application of Complementary and Alternative Therapies

in Pregnancy-related Low Back Pain 石志宜, 卢颖, 刘伟华, 王真真, 张红梅 1095

女性生殖道菌群改变与人乳头瘤病毒持续感染的相关性研究

Correlation between Cervicovaginal Microbiota Variation and Persistent HPV Infection

..... 毕庆庆, 朱婕, 张磊, 牟晓峰 1102

高危型人乳头瘤病毒联合宫颈液基薄层细胞学检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值

High Risk HPV Test Combined with TCT in the Screening of Cervical Intraepithelial Neoplasia

..... 李婷婷, 王翠峰 1106

中医研究 Research of Traditional Chinese Medicine

浮针疗法对轻中度腹泻型肠易激综合征患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响研究

Effect of Fu's Subcutaneous Needling on Visceral Sensitivity, Gastrointestinal Motility, Intestinal Flora

and Intestinal Mucosal Barrier Function in Mild and Moderate Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea

..... 李旗, 田福玲, 郭振宇, 周立伟, 朱好松 1111

和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果研究

Clinical Effect of Hewei-acupuncture Manipulation as an Adjuvant Therapy for Sleep Disorder

in Children with Cerebral Palsy 徐霞, 丛妍, 何克林, 马睿杰 1116

有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果对比及艾烟生成物的止痒效应研究

Clinical Efficacy of Smoking versus Smokeless Moxibustion and the Role of Products of Mugwort Smoke

in Antipruritic Effect in Treating Anal Pruritus 徐利, 陈春花, 何孝康, 李敏 1120

惊恐障碍的治疗与咨询：基于病例学习的心理健康案例研究——惊恐障碍

Mental Health Case Studies: Counseling and Treatment for Panic Disorder

..... 陈冬阳, 李荐中, 汪勇, 杨翠茹, 鲍佑元 1125

老年问题研究 Geriatric Health Problems

虐待老年人三级预防的研究进展

New Advances in Three-level Prevention of Elder Abuse 杜亚格, 张丽萍, 刘婕, 吴昊颖, 张春梅 1131

老年人久坐行为与抑郁的相关性研究进展

Recent Improvements in Sedentary Behavior and Depression in the Elderly 蒋燕, 储爱琴 1136

临床诊疗 Clinical Practice

成年 17α 羟化酶缺陷症二例临床特征及诊疗分析

Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of 17α -hydroxylase Deficiency: Analysis of Two Adults
..... 刘君静, 任丽, 张卫, 游志清, 程莹, 郎红梅, 郭蔚 1140

复合型甘油激酶缺乏症一例临床资料及基因变异分析

Clinical and Gene Variation Analyses of a Case of Complex Glycerol Kinase Deficiency
..... 崔清洋, 桑桂梅, 曹银利, 尚云, 唐成和 1144

儿童原发性1型高草酸尿症一例报道并文献复习

Primary Hyperoxaluria Type 1: Report of One Pediatric Case and Literature Review
..... 周旭东, 赵兴华, 许长宝, 李武学, 赵永立 1148

新进展 Review

骨量-肌量减少性肥胖综合征与2型糖尿病关系的研究进展

Advances in the Relationship between Osteosarcopenic Obesity Syndrome and Type 2 Diabetes
..... 万家敏, 赵柯湘, 孙悦, 邓紫丹, 罗成, 肖谦 1152

肝源性糖尿病的诊断研究进展

Recent Developments in the Diagnosis of Hepatogenous Diabetes 田彩云, 胡晗, 张国远, 林世德 1158

肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展

Recent Advances in the Relationship between Intestinal Flora and Respiratory Diseases 肖瑶瑶, 张纾难 1165

《中国全科医学》稿约见官方网站www.chinagp.net杂志专区

For CGP Instructions for Authors, Please Click Journal Section at www.chinagp.net

【期刊基本参数】 CN13-1222/R*1998*t*A4*120*zh*p*¥ 15.00*25*2021-09

本期责任编辑 鹿飞飞 英文编辑 李秀娟 责任排版、校对 尹鹏 赵跃翠

全民健康视角下全程、
全面、综合健康管理服务
——全科医生的“扬长”与“补短”

全科医生对人的整个生命周期的健康问题进行管理。在《中国健康行动(2019—2030)》总体要求及“全民健康”大趋势下,全科医生处理的病种需逐渐全面化、系统化,但“尺有所短,寸有所长”,作为签约服务主体的全科医生还需“扬长”“补短”,以使全程、全面、综合的健康管理服务更加富有成效。

世界卫生组织发布的《2020年世界卫生统计》中的数据显示,2016年全球因四大慢病(心脑血管疾病、癌症、糖尿病、慢性呼吸系统疾病)中的任一种而过早死亡者所占比例为18%,在中国,这一比例为17%。面对依然严峻的慢性病防控形势和数量庞大的慢性病患者群,近年来我国相关指南中体现的慢性病管理策略日益丰富、不断完善。在“全民健康”理念指导下,全科医生针对高血压、糖尿病等常见病、慢性病开展的健康管理服务不断发展。本期“专论”栏目中的文章指出,我国在以糖尿病为代表的慢性病个体化、精细化防控方面仍存在一定局限性,需进一步细化相关指南、规范相关操作;在以慢性阻塞性肺疾病为代表的慢性病早期诊断和管理方面,全科医生是一支“生力军”,更可能成为“主力军”,而其作用和地位需进一步提高。

要实现全面健康管理服务,全科医生除需关注以四大慢病为主的慢性病外,还需关注重点人群健康问题,如老年人群的痴呆、衰弱、跌倒、睡眠问题,女性生殖健康与妊娠相关问题,儿童先天性疾病甚至罕见病的综合防治与管理等,其中罕见病多在儿童时期发病,因此全科医生有更多的机会早期接触到罕见病患者。2019年国家卫生健康委员会发布的《关于建立全国罕见病诊疗协作网的通知》指出,“鼓励有条件的地区将罕见病患者纳入家庭医生签约服务,实施全程跟踪管理”,这就要求全科医生不仅要“扬长”——在常见病、慢性病的综合管理方面精益求精,还要“补短”——在少见病、罕见病的早期发现及转介方面寻求突破,最终在全人和全民更多种疾病的全程、全面、综合健康管理服务中发挥更积极的作用!

信息速递

《中国全科医学》杂志青年编委招募启事(P1081)

医者仁心,文以论道
金专结合,共话健康

CHINESE GENERAL PRACTICE

Established in June 1998 Volume 24, Number 9 March 20, 2021

Administrative Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Hospital Association Suites
21st Floor, Jinqiu International Building,
No. 6 Zhichun Road, Haidian District
Beijing 100080, China

Academic Adviser

John Murtagh

Chairman

Li Changming

Vice-Chairman

Zhu Shanzhu Du Xueping
Zhang Jingbo Fu Hua

Editor-in-Chief

Yang Hui

Managing Director

Han Jianjun

Editing

Editorial Board of Journal of
Chinese General Practice
19 Neiwubu Street,
Dongcheng District, Beijing 100010, China
Tel: 010-63052088 83525550
Fax: 010-83116369
<http://www.chinagp.net>
E-mail: zgqkx@chinagp.net.cn

Publication

Publishing House of Journal of
Chinese General Practice
19 Neiwubu Street,
Dongcheng District, Beijing 100010, China
Tel: 010-63052088 83525550
Fax: 010-83116369
E-mail: zgqkx@chinagp.net.cn

Printing

Bailide Colored Printing Co., Ltd.
Langfang

Distribution

Domestic Distributor:
Beijing Post Offices
Code No. 80-258
Overseas Distributor:
China International Book Trading
Corporation
(P.O. Box 399 Beijing, China 100044)
Code No. M 5123

Price

RMB 15.00 Yuan

CSSN

ISSN 1007-9572
CN 13-1222/R

Copyright © 2021 by the
Chinese General Practice

CONTENTS IN BRIEF

- 1037 **Individualized and Precision Health Management for Diabetes: Evidence from the Latest Guidelines and Development Prospects in China**
ZENG Zhitong, WANG Zhaoxin, WANG Hui, YU Dehua, HUANG Jiaoling, YU Wenya, ZHOU Liang, LYU Yipeng, JIN Hua, SHI Jianwei
- 1044 **Improving the Role of General Practitioners in the Early Diagnosis and Management of Chronic Diseases: a Case Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**
LI Fan, SHENG Chunfeng, WANG Huanying
- 1051 **The Influence of Fasting Blood Glucose on Risk of New-onset Upper Gastrointestinal Bleeding: a Prospective Cohort Study**
LI Xingyu, MA Yihan, SHI Xuan, LI Xinran, LIU Yue, YAN Song, ZHANG Yanmin, WU Shouling, ZHANG Chao
- 1057 **Glucose Variability and Osteoporosis in Newly Diagnosed Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
HU Jing
- 1061 **Effect of Interventions According to FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System-measured Glucose on Glucose Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
YE Jun, WANG Yunsheng, YE Shuai, ZOU Lingling
- 1066 **Sex-specific Risk Factors for Indicators of Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
LIN Zhen, WANG Qi, ZHOU Yanhui, ZHU Ye, WANG Kangming
- 1071 **Chain Mediating Effect of Frailty and Sleep Quality on the Relationship between Family Support and Fall Risk of Rural Elderly People**
ZHENG Fang, CHEN Changxiang, CUI Zhaoyi
- 1076 **Association of Sleep Quality, Depressive Symptoms and Their Interaction with Cognitive Frailty in Elderly People**
CUI Guanghui, LI Shaojie, KONG Qingyue, YIN Yongtian, CHEN Lijun, CHEN Lei, LIU Xinyao
- 1082 **Association of Frailty with Sleep Quality and TCM-based Constitution among Elderly People**
CUI Guanghui, LI Shaojie, YIN Yongtian, CHEN Lijun, LIU Xinyao, YU Peilin
- 1088 **Effect of Pelvic Floor Muscle Training During Pregnancy on the Morphology of Levator Ani Muscle: a Real-world Study**
WANG Jia, LI Tiantian, CHEN Ling, CAI Wenzhi
- 1095 **Latest Developments in the Application of Complementary and Alternative Therapies in Pregnancy-related Low Back Pain**
SHI Zhiyi, LU Ying, LIU Weihua, WANG Zhenzhen, ZHANG Hongmei
- 1102 **Correlation between Cervicovaginal Microbiota Variation and Persistent HPV Infection**
BI Qingqing, ZHU Jie, ZHANG Lei, MU Xiaofeng
- 1106 **High Risk HPV Test Combined with TCT in the Screening of Cervical Intraepithelial Neoplasia**
LI Tingting, WANG Cuifeng
- 1111 **Effect of Fu's Subcutaneous Needling on Visceral Sensitivity, Gastrointestinal Motility, Intestinal Flora and Intestinal Mucosal Barrier Function in Mild and Moderate Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea**
LI Qi, TIAN Fuling, GUO Zhenyu, ZHOU Liwei, ZHU Haosong
- 1116 **Clinical Effect of Hewei-acupuncture Manipulation as an Adjuvant Therapy for Sleep Disorder in Children with Cerebral Palsy**
XU Xia, CONG Yan, HE Kelin, MA Ruijie
- 1120 **Clinical Efficacy of Smoking versus Smokeless Moxibustion and the Role of Products of Mugwort Somke in Antipruritic Effect in Treating Anal Pruritus**
XU Li, CHEN Chunhua, HE Xiaokang, LI Min
- 1125 **Mental Health Case Studies: Counseling and Treatment for Panic Disorder**
CHEN Dongyang, LI Jianzhong, WANG Yong, YANG Cuiru, BAO Youyuan
- 1131 **New Advances in Three-level Prevention of Elder Abuse**
DU Yage, ZHANG Liping, LIU Jie, DOU Haoying, ZHANG Chunmei
- 1136 **Recent Improvements in Sedentary Behavior and Depression in the Elderly**
JIANG Yan, CHU Aiqin
- 1140 **Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of 17 α -hydroxylase Deficiency: Analysis of Two Adults**
LIU Junjing, REN Li, ZHANG Wei, YOU Zhiqing, CHENG Ying, LANG Hongmei, GUO Wei
- 1144 **Clinical and Gene Variation Analyses of a Case of Complex Glycerol Kinase Deficiency**
CUI Qingyang, SANG Guimei, CAO Yinli, SHANG Yun, TANG Chenghe

【Serial Parameters】 CN13-1222/R * 1998 * t * A4 * 120 * zh * p * ¥15.00 * 25 * 2021-09

· 专论 ·

【编者按】 据统计,我国慢性病患者约占总人口的 19.0%,约占总死亡人数的 86.6%;18 岁及以上人群糖尿病患病率约为 9.7%,40 岁及以上人群慢性阻塞性肺疾病患病率约为 9.9%。虽然近年来我国相关指南中体现的慢性病管理策略日益丰富,但糖尿病健康管理相关服务的规定尚较宽泛,而慢性阻塞性肺疾病的早期诊断和规范化诊治水平仍较低,我国慢性病防控依然面临着巨大挑战。本期“专论”栏目中,曾志童等以糖尿病为例分析了我国慢性病个体化、精细化健康管理服务现状、局限性、发展方向及前景,李凡等以慢性阻塞性肺疾病为例分析了全科医生在慢性病早期诊断和管理中的地位和作用,精彩纷呈,敬请关注!

基于国内外最新指南的慢性病个体化、精细化健康管理服务分析及我国发展前景——以糖尿病为例



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

曾志童¹, 王朝昕¹, 王慧¹, 于德华^{2, 3}, 黄蛟灵¹,
俞文雅¹, 周良¹, 吕奕鹏¹, 金花^{2, 3}, 石建伟^{1, 2*}

【摘要】 慢性病发病周期长、病因复杂、合并症多,防治效果常取决于个体化、精细化的健康管理服务。在发达国家,慢性病个体化、精细化管理已被列入医疗机构重点服务清单,而我国尚缺乏慢性病个体化、精细化健康管理服务的理论积累和实践,且缺少完备的体系和成熟的技术。本文以糖尿病为例,结合国内外最新指南分析了慢性病个体化、精细化健康管理服务发展情况及我国发展现状,以期为推动我国个体化、精细化健康管理服务发展提供参考。

【关键词】 慢性病;糖尿病;指南;个体化医学;疾病管理;决策

【中图分类号】 R 36 R 587.1 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.158

曾志童,王朝昕,王慧,等.基于国内外最新指南的慢性病个体化、精细化健康管理服务分析及我国发展前景——以糖尿病为例[J].中国全科医学,2021,24(9):1037-1043. [www.chinagp.net]

ZENG Z T, WANG C X, WANG H, et al. Individualized and precision health management for diabetes: evidence from the latest guidelines and development prospects in China [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1037-1043.

Individualized and Precision Health Management for Diabetes: Evidence from the Latest Guidelines and Development Prospects in China ZENG Zhitong¹, WANG Zhaoxin¹, WANG Hui¹, YU Dehua^{2, 3}, HUANG Jiaoling¹, YU Wenyu¹, ZHOU Liang¹, LYU Yipeng¹, JIN Hua^{2, 3}, SHI Jianwei^{1, 2*}

1.School of Public Health, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

2.Shanghai General Practice and Community Health Development Research Center, Shanghai 200090, China

3.Department of General Practice, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China

*Corresponding author: SHI Jianwei, Assistant professor; E-mail: shijianwei_amy@126.com

【Abstract】 The individualized and precision health management level is essentially associated with the preventive and therapeutic results in chronic diseases due to long-term course, complex etiology and multiple complications. Individualized and precision health management for chronic disease has been included in the list of key services of healthcare institutions in developed countries, but in China, there is a lack of sufficient relevant theories, and a complete practice system as well as mature practice skills. Based on the reviewing of the latest guidelines for diabetes, we analyzed the development of individualized and precision health management for diabetes in foreign countries and China, with a view to providing information for promoting its development in China.

【Key words】 Chronic disease; Diabetes mellitus; Guidebooks; Individualized medicine; Disease management; Decision making

基金项目:国家自然科学基金面上项目(71603182, 71774116);国家重点研发计划项目(2018YFC2000700);上海市卫生系统优秀青年人才项目(2018YQ52);上海市浦江人才计划资助项目(2019PJC072)

1.200025 上海市,上海交通大学医学院公共卫生学院 2.200090 上海市全科医学与社区卫生发展研究中心 3.200090 上海市,同济大学附属杨浦医院全科医学科

*通信作者:石建伟,助理研究员;E-mail: shijianwei_amy@126.com

本文数字出版日期:2020-12-14

慢性病指慢性非传染性疾病,具有发病周期长、病因复杂、合并症多等特点。慢性病防治效果常取决于个体化、精细化的健康管理服务的实施,而慢性病个体化、精细化健康管理服务涉及危险因素和高危人群的判断、诊断和个体评估、针对个体的健康干预和自我管理、精细化健康教育等。慢性病个体化、精细化健康管理服务的核心在于针对不同特点的个人进行精准的、区别化的健康管理服务,以达到健康管理服务效率的最大化。目前,由于我国对慢性病个体化、精细化健康管理服务的理论积累和实践缺乏足够重视,且缺少完备的体系和成熟的技术,因此健康管理服务尚较宽泛,并不精准。

在美国、澳大利亚等国,健康管理服务已成为医疗机构的重点服务,并涵盖疾病预防、筛查及个体化治疗、管理、随访等。这对我国有何借鉴意义?我国个体化、精细化健康管理服务发展的瓶颈和机遇又在哪里?本文以糖尿病为例,分析了国内外相关指南中个体化、精细化健康管理服务发展情况,旨在为推动我国个体化、精细化健康管理服务发展提供参考。

1 文献检索策略

以“慢性病”“慢病”“健康服务”“健康管理”“慢性病管理”“管理模式”“个性化”“个体化”“精细”“精准”中文为检索词,以“chronic diseases”“chronic illness”“health care service”“health management”“precision health management”“chronic disease management”“individualized medicine”为英文检索词,以临床最常见的慢性病糖尿病为例,从美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)、澳大利亚糖尿病协会(Australian Diabetes Society, ADS)、澳大利亚皇家全科医师学会(Royal Australian College of General Practitioners, RACGP)及中华医学会糖尿病分会(Chinese Diabetes Society, CDS)等学会网站获取最新相关指南,同时在PubMed、Web of Science、UptoDate、中国知网(CNKI)及万方数据知识服务平台(Wanfang Data)进行补充检索以获取官方政策性文件及指南,最终纳入16篇文献^[1-16]。文献筛选流程见图1。

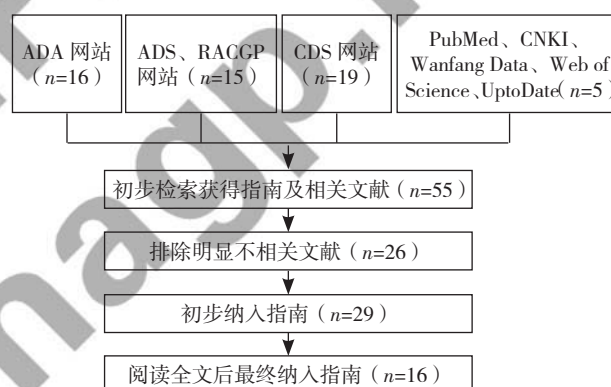
2 慢性病个体化、精细化健康管理服务在国外指南中的体现

2.1 国外慢性病健康管理服务的总体发展规律

从发达国家的指南特点和演进来看,慢性病健康管理

本文要点:

以糖尿病为例,国外相关学会已制定了相当规模的糖尿病精细化照护和管理的指南或规范,而我国慢性病个体化、精细化健康管理服务尚存在人群证据基础薄弱、相关指南或规范及决策系统支持缺乏等不足,但经过大量学者的不懈努力,近年来我国慢性病管理策略正在不断丰富,今后需实现基于大数据的慢性病管理决策系统的更优集成,推进整合型平台用于居民全流程精准健康管理,并不断完善精准化临床数据库-精准化指南或规范-精准信息化服务平台体系。



注: ADA=美国糖尿病协会, ADS=澳大利亚糖尿病协会, RACGP=澳大利亚皇家全科医师学会, CDS=中华医学会糖尿病分会, CNKI=中国知网, Wanfang Data=万方数据知识服务平台

图1 糖尿病个体化、精细化健康管理服务最新指南筛选流程

Figure 1 Screening process of the latest guidelines about individualized and precision health management for diabetes

服务的演化规律是从人群干预到以个体化、精细化干预为导向。以人群干预为导向的健康管理服务的主要目标是提高人群总体健康水平,如在医院和社区进行危险因素筛查、预防教育和筛查诊断等,其受益人群包括但不限于患者和潜在高危人群。以人群干预为导向的健康管理服务需有大样本人群数据作为基础,一方面普适的健康服务是“精细化”的前提,另一方面需通过了解人群在不同阶段的体质特点和健康需求而不断将人群细分,并在不同的子群体之间采用相对统一的干预标准以达到提供较为精准的健康管理服务的目的。

随着慢性病愈加普遍及疾病复杂程度提升,对慢性病的防控和管理提出了个体化要求,而人群研究数据的丰富、完善及社区医疗服务机构的进一步分工则为精准化健康服务奠定了基础。以ADA为例,个体化、精细化健康管理服务在人群健康管理服务基础上重点关注了个人疾病诊断及分型、风险评估、干预方式、

干预目标、教育管理、并发症防治、特殊人群防治、治疗、随访等，旨在为慢性病高危人群和患者提供细致、全程的健康管理服务（见图2）。

2.2 美国、澳大利亚慢性病个体化、精细化健康管理服务的特点

2.2.1 美国慢性病个体化、精细化健康管理服务

美国的糖尿病防治工作体系相对完整，尤其强调多部门和团队之间的分工合作，囊括了从预防到治疗管理等的一整套方案。为提高糖尿病照护水平，ADA在系统层面提出慢性病照护模型（Chronic Care Model, CCM），该模型主要包括交互式系统设计、自我管理支持、决策支持、临床信息系统、社区资源和政策、健康系统共6个部分^[1]。在个体化干预方面，ADA强调“以患者为中心（Patient-Centered Care, PCC）”并给出糖尿病患者PCC医疗决策环，包括评估患者特点、影响治疗的因素、达成并执行干预方案、随访和修正干预方案等，以达到防止并发症及提高患者生活质量的目的^[4]。

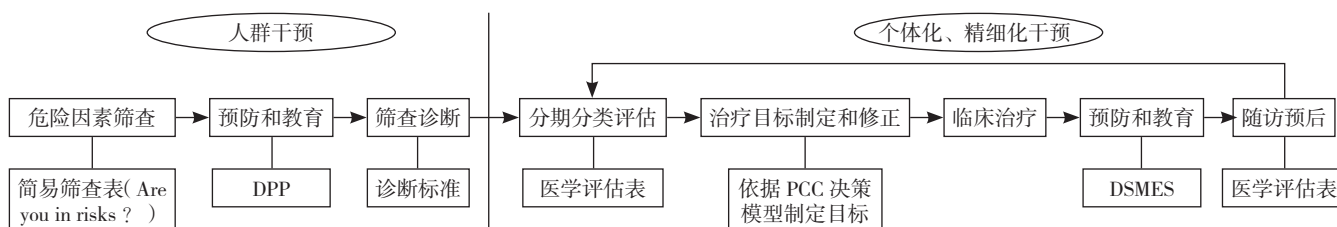
ADA指南在糖尿病的筛查诊断、分期分类评估、治疗目标制定、生活方式干预、药物支持及随访要点等方面进行了细致的阐述，并通过制作简易筛查表（涉及年龄，性别，体质量，是否有妊娠期糖尿病、家族史、高血压，是否经常进行体育锻炼等）进行糖尿病风险评估及用于社区筛查^[2]。针对危险因素，ADA指南建议通过使用评估工具筛查糖尿病前期和2型糖尿病高危人群，并将其作为预防工作的重点对象，进而采用糖尿病预防项目（Diabetes Prevention Program, DPP）模型强化行为、生活方式的干预，尤其是在运动方式和饮食方面；对于符合一定标准且病情较为严重的患者则需进行药物干预；此外，还应当开始对心血管疾病等并发症进行预防^[3]。

对于已确诊的糖尿病患者，ADA指南建议根据低糖血症或其他药物不良反应发生情况、病程、生活预期、共病、已确诊的心血管并发症、患者状态及资源支持系统7个方面而为不同危险程度的患者

设定血糖控制目标值，如多数糖尿病患者糖化血红蛋白（HbA_{1c}）达标值设定为7.0%即可，而对于可以较安全地实现较低水平HbA_{1c}且无其他不良影响的糖尿病患者，可将HbA_{1c}达标值设定为6.5%甚至更低，但对于有严重低糖血症病史或血管病变较为严重、预期寿命有限的糖尿病患者，HbA_{1c}达标值则不应太过严格。在血糖监测方面，ADA指南建议已确诊的糖尿病患者每3个月检测1次HbA_{1c}，有条件者则进行血糖自我监测（self-monitoring of blood glucose, SMBG）和持续血糖监测（continuous glucose monitoring, CGM），并通过动态血糖曲线（ambulatory glucose profile, AGP）等反映血糖控制效果。以CGM为例，已确诊的糖尿病患者每2周即可获得1份血糖监测报告，该报告包括监测期内血糖达标率、不同区间血糖波动率、血糖变异程度、血糖控制指数等指标，便于及时调整患者血糖调控方式^[6]。

除院内临床干预外，ADA指南还强调糖尿病患者的自我管理、教育和支持（diabetes self-management, education and support, DSMES）^[5]，以使其掌握糖尿病基础知识、护理方法和决策执行的要求。DSMES可分为医学营养、身体活动、戒烟及心理健康共4个部分，并强调在确诊、每年体检、出现并发症危险因素及护理发生变化时根据患者状态随时调整和提升相关知识层次。以医学营养为例，ADA指南从能量和体质量控制、各种营养物质和钠盐及酒精的摄入等几个部分详细说明了不同人群的建议用法和用量，其中体质量控制（减重）更是单独列出一章重点强调^[7]。

对于已确诊的糖尿病患者的医学评估，从疾病初始发病即已开始，之后随访时进行的医学评估则要求涵盖病史和家族史、生活因素、药物史和接种史、医疗设备使用情况、行为和糖尿病自我管理、身体状况评估和实验室评估等，以期通过全方位的考量而对不同阶段的糖尿病患者提供尽可能全面的评估和干预方案调整^[4]。



注：DPP= 糖尿病预防项目，PCC= 以患者为中心，DSMES= 自我管理、教育和支持

图2 从人群干预到以个体化、精细化干预为导向的慢性病健康管理服务（以ADA为例）

Figure 2 Health management for chronic disease from population intervention to individualized and precision-oriented intervention: evidence from ADA

除对病情的分析外,ADA指南还格外注重个人所处的特殊社会情境对于糖尿病诊疗的影响,如要求医疗服务提供者必须评估糖尿病患者社会环境并将相关信息用于治疗决策,涉及潜在的饮食安全、居住环境的稳定和经济状况等。此外,医疗服务提供者还可通过分析患者注册表和电子健康记录而评估所提供的糖尿病服务质量并调整干预周期^[1]。

2.2.2 澳大利亚慢性病个体化、精细化健康管理服务 完善的家庭医生制度使得澳大利亚在慢性病个体化、精细化健康管理服务方面名列前茅。除针对特定疾病的指南外,RACGP还提供了大量家庭医生具体操作的指导性文件,涵盖循证证据、操作指南、示范和反馈等维度,并兼顾澳大利亚大陆和小岛土著居民的健康干预指导。

RACGP指南涉及孕妇、儿童、青年及老年人,涵盖从生活方式到各阶段代表性健康问题的预防、筛查、干预和随访建议。以《预防筛查工作红皮书》为例,RACGP指南建议根据患者年龄和临床主题绘制生命周期图,并将人群分为儿童、青年、成人3个年龄段,采用不同颜色标注应当采取预防活动的时间及每种预防活动的最佳频率^[8]。同时,针对特定人群的临床特点和易感性,RACGP指南均给出了具体的操作方法并根据临床证据等级和建议强度进行了分级,最后分别由《预防实践绿皮书》^[9]《执行标准》^[10]提供实际操作和操作标准的说明。如在成年人的生命周期图中,主要包含生活方式(吸烟、肥胖等)、孕妇保健、老年健康、眼健康、听力下降、口腔健康、呼吸健康、心血管疾病、2型糖尿病、慢性肾脏病、性及血液传播疾病、癌症、家庭暴力和心理健康等方面的照护;以2型糖尿病为例,由于危险程度不同,成年人生命周期图建议18岁及以上和/或有危险因素者每年进行临床检查,<18岁者则不定期进行临床检查,以保证防控覆盖全年龄段人群。

此外,RACGP指南还明确了对血管疾病、代谢病、肿瘤等慢性病的专项危险识别和检查方式及预防、干预措施等。以糖尿病为例,对于>40岁等发病风险增加的患者,建议使用澳大利亚2型糖尿病危险评估工具进行每3年1次的评估;对于≥40岁且伴有超重或肥胖等的高危人群,建议每3年进行1次空腹血糖或HbA_{1c}检测;对于糖耐量异常或空腹血糖受损患者,则需每年测定1次空腹血糖或HbA_{1c}^[11]。这种将大人群不断细分、再精准处理的方式能够极大地提高家庭医生的工作效率和患者的临床获益。

需要指出的是,RACGP指南与ADA指南同样将社会环境和生活习惯纳入了健康管理服务范畴,并真正将健康的理念和注意事项渗入到生活的各个方面,如不同疾病患者在驾驶时需注意的事项等。除筛查、预防工作外,其他诸如《吸烟、营养、饮酒、精神活动(smoking, nutrition, alcohol, physical activity, SNAP)指南》等PCC型指南等也为家庭医生提供了全面细致的指导。

3 我国慢性病个体化、精细化健康管理服务现状及局限性

与美国、澳大利亚等国相比,虽然我国在糖尿病和糖尿病前期筛查、风险评估及综合评估方面也有较为详细的量表和方案^[12-13],但针对高危因素的科学、精准干预措施仍旧匮乏,糖尿病防治要求全面但不够精细、操作性略差。以糖尿病的医学营养治疗和运动治疗为例,我国相关指南虽然也对营养物质和酒精的摄入、运动强度进行了要求,但并未针对不同肥胖情况和病情严重程度患者进行分层建议,部分操作性建议没有定量标准,而代以“减少”“控制”等定性描述,缺乏可遵循的统一的科学标准^[12, 14-16]。因此,与美国、澳大利亚等国相比,我国慢性病健康管理服务仍比较滞后,如缺乏较全面的人群证据,缺乏个体化、精细化健康管理服务指南或规范,缺乏相关信息化技术管理平台等。

3.1 慢性病个体化、精细化健康管理服务人群证据基础薄弱 慢性病个体化、精细化健康管理服务的分析基础和理论前提来源于人群健康相关大数据和个体化、精细化健康状况,是在采集、分析个人健康状况和个性需求后通过与本人健康数据和操作方法进行比对、整合而得到的符合本人实际情况的干预策略。我国现有关于慢性病健康管理的研究存在人群单一、样本量小、危险因素不全面等缺陷^[17],如多数围绕慢性病健康管理的研究集中于老年人群,对于中青年、儿童等人群则缺乏基于大样本的危险因素及前瞻性干预研究,导致现阶段尚无法获取符合我国人群特点的全生命周期的健康管理服务的可靠证据。

3.2 可遵循的个体化、精细化健康管理服务指南或规范缺乏 健康管理服务从社区服务、患者生活习惯(非药物干预)、医疗干预、特殊人群、资源匮乏地区的教育和服务入手,主要关注患者一般情况、病情严重程度、合并症及并发症的差异。以美国和加拿大为例,针对慢性病的基本介绍、风险、干预方式、

病友社区和研究进展等内容均被放置在 ADA、美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 及加拿大糖尿病协会 (Diabetes Canada) 等学会网站首页, 兼顾文字、视频、广播、APP 等多种媒介, 语言通俗易懂, 检索方便, 患者可直接在网站上进行简易的患病风险评估。同时, ADA、AHA、Diabetes Canada 等学会网站还针对高危人群、患者、研究者和社区工作者分别设置了相应板块, 以满足不同层次的信息需求。我国现有慢性病防控指南以临床治疗阶段为主, 在社区服务和个人健康管理部分仅有框架, 尚缺乏细致、可参照的建议/指导意见, 这就导致社区医师无法针对不同特点的个体进行准确评估并采取个性化干预措施。此外, 相较美国、澳大利亚等国而言, 我国慢性病基层版临床指南涉及的病种较少, 且缺乏本土化改良^[18]、精准程度不足, 因而造成现行指南或规范难以顺利推广、执行^[17, 19]。

3.3 相关个体化、精细化决策系统支持缺乏 有效的信息化技术是慢性病个体化、精细化健康管理服务的重要“推进器”, 在美国等发达国家, 医务人员开展的健康管理服务已经实现通过循证决策系统支持。决策系统以精细化健康大数据的搭建和可行的操作指南为基础, 具备一定的整合分析能力, 旨在为精细化健康服务提供辅助决策, 提高慢性病患者管理决策的科学性和严谨性^[20]。决策系统信息平台包含输入端口和输出端口, 可通过将患者年龄、性别、基本状况、个人喜好、病情进展等信息与平台中人群数据进行比对和分析而输出符合该患者实际情况的精细化健康管理服务方案, 并在经过医生审核、修正后开始对患者进行个体化干预; 同时, 决策系统信息平台将继续收集患者随访、预后等信息并随时修正患者的健康管理服务方案, 而患者疾病信息将被进一步融入决策系统信息平台以进行更为精准的临床研究。现阶段, 我国电子健康档案等数据系统如何融通利用尚存在技术瓶颈, 也是个性化、精细化决策系统推广应用的重要阻碍^[21]。

4 我国慢性病个体化、精细化健康管理服务发展方向及前景

4.1 研究证据的及时更新与应用 虽然我国现有关于慢性病个体化、精细化健康管理服务的指南还存在人群证据基础薄弱等问题, 但经过多年来大量学者的不懈努力, 慢性病管理策略正不断丰富, 如李立明教授主持的中国 Kadoorie 慢性病生物数据库 (China Kadoorie Biobank, CKB) 已在 2008 年完成

患者招募^[22-23], 并已在糖尿病^[24-30]、高血压^[30]、癌症^[31-34]、慢性肝炎^[35]、生活压力^[36]及烟酒滥用^[24, 32, 37]等疾病或亚健康状态领域完成一系列研究, 同时还对生活方式和饮食习惯等的管理干预手段进行了研究^[26, 38-39], 相信这些最新研究衍生的结果不仅能为慢性病个体化、精细化健康管理服务提供初步研究证据和决策支持, 还将会被纳入相关政策文件及指南。

4.2 基于大数据的慢性病管理决策系统的更优集成

要实现个体化、精细化慢性病管理, 需要基于循证对人群大健康数据进行分析。针对当前我国普遍对诊疗数据和健康管理数据的联通、管理、应用效果不佳的现状, 应进一步避免数据“孤岛”问题, 完善有关健康管理数据的更优字段设计、收集及整合分析。目前, 我国各地卫生信息系统尚缺乏针对个体的慢性病风险数据收集, 而现有的社区居民健康档案及老年人体检报告虽然会收集相关危险因素, 但部分地区居民健康档案流于形式、可供挖掘的信息并不多^[40-43]。因此, 今后需进一步完善政府卫生信息工作中有关居民个体健康管理数据的收集, 并通过将各类移动终端等应用于居民健康管理各环节的数据收集而优化数据信息收集形式, 进而更好地实现数据的及时更新与真实传送。

4.3 推进整合型平台用于居民全流程精准健康管理

精准健康管理是一个动态概念, 需将先进的诊疗技术与物联网、互联网、大数据等手段结合而实现线上线下、院内院外、多中心共享^[44]。目前我国各地也正在建设由大医院牵头搭建的针对不同专病的健康管理平台, 如由上海交通大学医学院附属瑞金医院牵头实施的国家标准化代谢性疾病管理中心 (National Metabolic Management Center, MMC) 项目通过在医院内部设置独立的代谢中心而使代谢性疾病患者在该中心完成所需检查、诊断和治疗, 并通过制定统一的疾病监测、治疗、随访和管理标准, 结合患者病情所处阶段和医生诊疗建议而完成高质量、高效率的精准健康管理, 部分实现了患者自我管理和教育的平台搭建功能。研究表明, 基于 MMC 项目的健康教育在提高 2 型糖尿病患者出院后自我管理行为、改善患者病情指标方面均较常规健康教育具有明显优势, 有利于糖尿病的良好控制^[44]。因此, 虽然健康管理的任务主要由基层医疗机构承担是当前相关政策导向^[45], 但在基层建设能力较弱的情况下, 疾病发生、治疗及预后的各环节仍需要更好地推进整

合型健康管理平台的构建,从而使得各环节的居民健康管理服务均能获得充分有效的精准干预。

5 小结与展望

我国现阶段精准健康服务实施的首要任务是逐步形成并完善精准化临床数据库-精准化指南或规范-精准信息化服务平台的整体构建,而针对慢性病人群的临床研究应在分析多地区、多人群整体趋势的同时对人群数据进行挖掘,从社区精细化健康服务提供者的角度出发,结合地区经济发展水平及不同级别医疗机构治疗水平制定不同地区人群专业的、可参照的、可操作的个体化、精细化健康管理服务指南或规范^[18]。同时,在充足的人群健康数据和具体可操作的指南或规范基础上,应进一步构建精准的决策系统,为社区医师提供针对慢性病管理的优化系统,最终实现从大数据挖掘到精准健康管理方案、再到科学应用与完善的良性循环。

作者贡献:曾志童进行文章的构思与设计,撰写论文;王朝昕、王慧、于德华进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校;黄蛟灵、俞文雅、周良、吕奕鹏、金花进行论文及英文的修订,文献/资料的收集、整理;石建伟对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] American Diabetes Association.1.Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S7-13. DOI: 10.2337/dc20-S001.
- [2] American Diabetes Association.2.Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S14-31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [3] American Diabetes Association.3.Prevention or Delay of Type 2 Diabetes:Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Supplement 1):S32-36. DOI: 10.2337/dc20-S003.
- [4] American Diabetes Association.4.Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S37-47. DOI: 10.2337/dc20-S004.
- [5] American Diabetes Association.5.Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S48-65. DOI: 10.2337/dc20-S005.
- [6] American Diabetes Association.6.Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S66-76. DOI: 10.2337/dc20-S006.
- [7] American Diabetes Association.8.Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S89-97. DOI: 10.2337/dc20-S008.
- [8] The Royal Australian College of General Practitioners.Guidelines for preventive activities in general practice [M]. 9th ed.East Melbourne, Vic: RACGP, 2018.
- [9] The Royal Australian College of General Practitioners.Putting prevention into practice: guidelines for the implementation of prevention in the general practice setting [M]. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018.
- [10] The Royal Australian College of General Practitioners.Standards for general practices [M]. 5th ed.East Melbourne, Vic: RACGP, 2019.
- [11] The Royal Australian College of General Practitioners.General practice management of type 2 diabetes: 2016-18 [M]. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108. Chinese Diabetes Society.Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2018, 38 (4): 292-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理手册(2019)[J].中华内科杂志,2019,58(10):713-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.10.003. Chinese Diabetes Society, National Office for Primary Diabetes Care.National handbook for the prevention and control of diabetes in primary care (2019) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2019, 58 (10): 713-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.10.003.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病护理及教育指南[M/OL].2009[2020-09-15].<https://wenku.baidu.com/view/55428fe4cd7931b765ce0508763231126fdb7761.html>.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病运动治疗指南[M].北京:中华医学电子音像出版社,2012.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会营养医师专业委员会.中国糖尿病医学营养治疗指南(2013)[J].中华糖尿病杂志,2015,7(2):73-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.02.004.
- [17] 李立明,吕筠.中国慢性病研究及防治实践的历史与现状[J].中华流行病学杂志,2011,32(8):741-745. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.08.001. LI L M, LYU J.History and current status of research and practices in the prevention and treatment of chronic diseases in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2011, 32 (8): 741-745. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.08.001.
- [18] 蒋品,唐海沁,何伟,等.国内外慢性病基层临床指南现状分析[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(4):439-443. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2015.04.03. JIANG P, TANG H Q, HE W, et al. Current status of grassroots clinical guidelines of chronic diseases at home and abroad [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2015, 7 (4): 439-443. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2015.04.03
- [19] 秦维章.中国高血压防治指南在社区慢性病健康管理中的应

- 用现状研究 [D]. 南京: 东南大学, 2016. DOI: 10.7666/d.Y3089839.
- [20] 许培海. 我国区域卫生信息平台建设现状及趋势研究 [J]. 中国数字医学, 2016, 11 (5): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2016.05.007.
- XU P H. Status and trend of regional health information platform construction in China [J]. China Digital Medicine, 2016, 11 (5): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2016.05.007.
- [21] 窦伟洁, 甄天民, 赵芳, 等. 基于电子健康档案的慢病防控区域信息平台探索 [J]. 医学信息学杂志, 2014, 35 (7): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2014.07.003.
- DOU W J, ZHEN T M, ZHAO F, et al. Exploration on chronic disease prevention and control regional information platform based on electronic health records [J]. Journal of Medical Intelligence, 2014, 35 (7): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2014.07.003.
- [22] CHEN Z, LEE L, CHEN J, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC) [J]. Int J Epidemiol, 2005, 34 (6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyl174.
- [23] CHEN Z, CHEN J, COLLINS R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up [J]. Int J Epidemiol, 2011, 40 (6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.
- [24] PANG Y, KARTSONAKI C, GUO Y, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people [J]. J Epidemiol Community Health, 2018, 72 (10): 919-925. DOI: 10.1136/jech-2018-210651.
- [25] BRAGG F, LI L, YANG L, et al. Risks and population burden of cardiovascular diseases associated with diabetes in China: a prospective study of 0.5 million adults [J]. PLoS Med, 2016, 13 (7): e1002026. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002026.
- [26] BENNETT D A, DU H, BRAGG F, et al. Physical activity, sedentary leisure-time and risk of incident type 2 diabetes: a prospective study of 512 000 Chinese adults [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7 (1): e000835. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000835.
- [27] PANG Y, KARTSONAKI C, TURNBULL I, et al. Diabetes, plasma glucose, and incidence of fatty liver, cirrhosis, and liver cancer: a prospective study of 0.5 million people [J]. Hepatology, 2018, 68 (4): 1308-1318. DOI: 10.1002/hep.30083.
- [28] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China [J]. JAMA, 2017, 317 (3): 280-289. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.
- [29] LI H, LV J, YU C, et al. The association between age of alcohol onset with type 2 diabetes: a 0.5 million cohort study in China [J]. Am J Epidemiol, 2020, kwaa119. DOI: 10.1093/aje/kwaa119. [Online ahead of print].
- [30] CHEN Y, LI L, ZHANG Q, et al. Use of drug treatment for secondary prevention of cardiovascular disease in urban and rural communities of China: China Kadoorie Biobank Study of 0.5 million people [J]. Int J Cardiol, 2014, 172 (1): 88-95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.065.
- [31] PANG Y, KARTSONAKI C, GUO Y, et al. Socioeconomic status in relation to risks of major gastrointestinal cancers in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29 (4): 823-831. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0585.
- [32] PANG Y, HOLMES M V, GUO Y, et al. Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people [J]. Cancer Med, 2018, 7 (1): 229-239. DOI: 10.1002/cam4.1261.
- [33] PANG Y, KARTSONAKI C, GUO Y, et al. Central adiposity in relation to risk of liver cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people [J]. Int J Cancer, 2019, 145 (5): 1245-1253. DOI: 10.1002/ijc.32148.
- [34] PANG Y, KARTSONAKI C, GUO Y, et al. Adiposity and risks of colorectal and small intestine cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people [J]. Br J Cancer, 2018, 119 (2): 248-250. DOI: 10.1038/s41416-018-0124-8.
- [35] SI J, YU C, GUO Y, et al. Chronic hepatitis B virus infection and total and cause-specific mortality: a prospective cohort study of 0.5 million people [J]. BMJ Open, 2019, 9 (4): e027696. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027696.
- [36] WANG M, GONG W W, HU R Y, et al. Associations between stressful life events and diabetes: Findings from the China Kadoorie Biobank study of 500, 000 adults [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10 (5): 1215-1222. DOI: 10.1111/jdi.13028.
- [37] MILLWOOD I Y, LI L, SMITH M, et al. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates [J]. Int J Epidemiol, 2013, 42 (3): 816-827. DOI: 10.1093/ije/dyt078.
- [38] LI H, KHOR C C, FAN J, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and type 2 diabetes risk among 550, 000 Chinese adults: results from 2 independent Asian cohorts [J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111 (3): 698-707. DOI: 10.1093/ajcn/nqz310.
- [39] DU H, LI L, BENNETT D, et al. Fresh fruit consumption in relation to incident diabetes and diabetic vascular complications: a 7-y prospective study of 0.5 million Chinese adults [J]. PLoS Med, 2017, 14 (4): e1002279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002279.
- [40] 吕欣航, 雷行云, 皮宇奇, 等. 我国基层卫生信息化建设与发展的SWOT分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (3): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.002.
- LYU X H, LEI X Y, PI Y Q, et al. SWOT analysis on the construction and development of grass-roots health informatization in china [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (3): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.002.
- [41] 李菁. 加强社区卫生服务信息化建设已刻不容缓 [J]. 智慧健康, 2018, 4 (1): 5-7. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2018.01.03.
- LI J. Urgent to strengthen the informatization construction of community health services [J]. Smart Healthcare, 2018, 4 (1): 5-7. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2018.01.03.
- [42] 乔静, 雷行云, 陈庆锬, 等. 我国基层卫生信息化评价研究综

• 专论 •

提高全科医生在慢性病早期诊断和管理中的地位和作用——以慢性阻塞性肺疾病为例



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

李凡*, 盛春风, 王欢英

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病是临床常见病、多发病之一。目前我国慢性阻塞性肺疾病患者数量接近1亿,成为继高血压、糖尿病之后另一疾病负担重大的慢性疾病,但与高血压、糖尿病管理规模和管理水平相比,慢性阻塞性肺疾病的早期诊断和规范化诊治水平较低,且尚未得到患者、医生及政府足够重视。全科医生在慢性阻塞性肺疾病的防控、管理尤其是慢性阻塞性肺疾病的早期筛查、稳定期患者管理及肺康复中发挥着重要作用,建立医院-社区-家庭慢性阻塞性肺疾病防控模式、开展专科-全科医生之间的分级诊疗及基层医疗机构慢性阻塞性肺疾病规范防控迫在眉睫。本文以慢性阻塞性肺疾病为例,就全科医生在慢性病早期诊断和管理中的作用进行了探讨。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性肺疾病; 慢性病; 全科医生; 患者分级医疗; 社区卫生服务; 疾病管理

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.607

李凡, 盛春风, 王欢英. 提高全科医生在慢性病早期诊断和管理中的作用——以慢性阻塞性肺疾病为例 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1044-1050. [www.chinagp.net]

LI F, SHENG C F, WANG H Y. Improving the role of general practitioners in the early diagnosis and management of chronic diseases: a case analysis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1044-1050.

Improving the Role of General Practitioners in the Early Diagnosis and Management of Chronic Diseases: a Case Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease LI Fan*, SHENG Chunfeng, WANG Huanying

Shanghai Songjiang Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Shanghai 201600, China

*Corresponding author: LI Fan, Chief physician; E-mail: lifanking2015@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and frequently-occurring disease in clinical practice. In China, the number of COPD patients is nearly 100 million, and COPD constitutes another chronic disease with heavy disease burden besides hypertension and diabetes. However, unlike hypertension and diabetes, COPD has not received enough

基金项目: 上海市卫计委科研项目 (201640186); 上海市卫生局局级课研项目 (20124218); 上海市松江区慢阻肺防控三年计划项目 (2015-16)

201600 上海市, 南京医科大学附属上海松江临床医学院

*通信作者: 李凡, 主任医师; E-mail: lifanking2015@163.com

本文数字出版日期: 2020-11-09

述 [J]. 医学信息学杂志, 2017, 38 (9): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.09.011.

QIAO J, LEI X Y, CHEN Q, et al. Review of research on grass-roots health informatization evaluation in China [J]. Journal of Medical Informatics, 2017, 38 (9): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.09.011.

[43] 杜小雅, 何炜, 陈育庆, 等. 信息化平台下社区卫生服务能力提升路径研究: 基于价值网络视角 [J]. 中国卫生事业管理, 2019, 36 (8): 569-572, 582.

DU X Y, HE W, CHEN Y Q, et al. Research on the improvement path of community health service capacity under the information platform: from the perspective of Value Network [J]. Chinese Health Service Management, 2019, 36 (8): 569-572, 582.

[44] 代谢中心学术委员会, 代谢中心专家顾问委员会, 代谢中心理

事会, 等. 国家标准化代谢性疾病管理中心建设规范及管理指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35 (11): 907-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.11.001.

[45] 林嘉敏, 肖柳红, 张舒婷, 等. 基于代谢性疾病管理中心平台健康教育在出院后2型糖尿病患者中的应用 [J]. 现代临床护理, 2019, 18 (2): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2019.02.012.

LIN J M, XIAO L H, ZHANG S T, et al. Application of health education based on metabolic disease management information platform in patients with type 2 diabetes after discharge [J]. Modern Clinical Nursing, 2019, 18 (2): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2019.02.012.

(收稿日期: 2020-10-29; 修回日期: 2020-12-07)

(本文编辑: 鹿飞飞)

attention from patients, doctors and the government, and its early diagnosis and standardized diagnosis and treatment levels are still relatively low. General practitioners play important roles in the prevention, control and management of COPD, especially in early screening, management of patients in stable phase, as well as pulmonary rehabilitation. And it is imminent to establish a hospital-community-family COPD prevention and control model, conduct the general-specialty care, and develop standardized prevention and control of COPD in primary care. This paper discusses the role of general practitioners in the early diagnosis and management of COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Chronic disease; General practitioners; Progressive patient care; Community health services; Disease management

据统计,目前我国慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者数量接近1亿,且不同年龄人群COPD患病率存在差异,其中20岁及以上人群为8.6%,40岁及以上人群为13.7%,60岁及以上人群>27.0%^[1]。COPD已成为继高血压、糖尿病之后另一疾病负担重大的慢性疾病,但非常令人遗憾的是,COPD与高血压、糖尿病相比尚未得到患者、医生及政府足够重视^[2]。早在2016年,国家卫生和计划生育委员会和国家中医药管理局办公室就联合下发了《关于印发慢性阻塞性肺疾病分级诊疗服务技术方案的通知》(国卫办医函[2016]1414号),但与高血压和糖尿病管理规模和管理水平相比,现阶段我国COPD早期诊断和规范化诊治水平仍较低。有调查结果显示,>90%的COPD患者表示既往从未被明确诊断过,在明确诊断的COPD患者中对COPD了解者仅占3%^[1]、能够按照COPD指南要求坚持门诊治疗3~6个月者不足10%^[3]。笔者分析出现上述情况的一个重要原因就是没有充分发挥社区卫生服务中心全科医生在COPD诊断和管理中的作用。

《全球慢性阻塞性肺疾病防治策略(2006版)(GOLD 2006)》^[4]特别指出:“大量证据表明目前COPD的治疗与现行指南不一致,现在亟须要做的就是加强对指南的宣传,提高指南在医疗保健系统中的有效作用;在许多国家,绝大多数COPD患者由全科医生、初级保健医生等进行首诊、治疗,而这些医生也是大众医疗保健的主力,担负着向患者和公众宣传以减少COPD危险因素的职责”。因此,社区是防治COPD的主要场所,全科医生是防治COPD的主力。2015年9月,国务院办公厅印发的《国务院办公厅关于推进分级诊疗制度建设的指导意见》(国办发[2015]70号)指出,“建立医院-社区-家庭的COPD防控模式、开展专科-全科医生之间的分级诊疗及基层医疗机构COPD规范防控迫在眉睫”。基于《“健康中国2030”规划纲要》,上海市明确提出关注“一老一小”并推出省级中长期健康行动

方案^[5]。在2019年“两会”期间,国家卫生健康委员会主任马晓伟在答记者问“如何解决中国病人在大型医院中获得医疗保健服务”时指出,“解决方案的关键是建立分级的医疗保健制度^[6],调整资源结构,合理分流病人,提高服务机构的整体效能”,这在一定程度上体现了全科医生在慢性病管理和分级诊疗中的重要作用。有鉴于此,本文主要就全科医生在COPD筛查、早期诊断及稳定期患者管理、肺康复中的地位和作用分析如下。

1 全科医生在COPD筛查、早期诊断中的地位和作用

全科医生通过问卷筛查、简易/便携式肺功能仪初步筛查而尽早发现及诊断COPD是一个非常有效的早期诊断COPD的方法^[7-8],也是目前较为常用的方法。据统计,2008年我国全科执业医师数量为1.0万人,全科助理医师数量为7.8万人,且学历水平偏低;2016年我国全科医生数量为20.9万人,其中取得全科医生培训合格证书者13.1万人,注册为全科医学专业者7.7万^[9]。《2019中国卫生健康年鉴》^[10]显示,2018年我国全科医生数量为308 740人,其中注册为全科医生者159 800者,获得全科医生合格证者151 940人;供职于综合性医院者51 071人,社区卫生服务中心(站)者95 603人,乡镇卫生院者134 528人。按照《2019中国卫生健康年鉴》^[10]中的数据计算,我国每万人仅拥有2.2名全科医生,这远低于欧美国家。对于COPD的筛查、早期诊断,问卷筛查及简易/便携式肺功能仪操作简便、经济、实用,便于在全科医生中推广使用,也利于全科医生更好地发挥出其在COPD筛查、早期诊断中的重要作用。

1.1 问卷筛查 上海市呼吸基层联盟进行的一项包含131家社区卫生服务中心、963名医生的调查结果显示,27家(20.6%)社区卫生服务中心配备简易/便携式肺功能仪,910名(94.5%)医生知晓肺功能检查,其中458名(50.3%)对“肺功能检查包括哪些项目?”回答正确,218名(24.0%)对“肺功能检

查诊断 COPD 的标准”回答正确, 84 名 (9.2%) 对“哪些疾病需要随访肺功能?”回答正确, 71 名 (7.8%) 对“肺功能检查有助于诊断何种疾病?”回答正确, 4 名 (0.4%) 对“哪些情况不可以做肺功能检查?”回答正确^[11]。一项针对南京市 6 家二级医院及社区卫生服务中心的调查显示, 85% (59/69) 的医生认为肺功能检查对 COPD 诊断具有重要意义^[12]。一项针对上海市基层医院的调查显示, 298 名医生对 COPD 诊断标准的知晓率为 4.3%~26.5%^[13]。以上调查结果表明国内各级医院简易/便携式肺功能仪的配备及对肺功能检查结果的分析能力、对 COPD 的诊断能力均较缺乏。鉴于上述情况及目前我国医疗资源分布情况, 对人群进行大规模肺功能检查以提高 COPD 早期诊断率显然不太现实, 结合问卷筛查和简易/便携式肺功能仪检查而有步骤地进行 COPD 筛查可能是更为切实可行的方法, 即首先采用简单的调查问卷筛查 COPD 高风险人群, 并依此确定进一步行肺功能检查的必要性。

目前用于 COPD 筛查的调查问卷包括国际呼吸初级保健组织 (IPCRG) 推荐的基于症状的 COPD 筛查问卷 (CDQ)^[14]、自评式人群筛查问卷 (COPD-PS)^[15]、肺功能问卷 (LFQ)^[16] 等, 其中 CDQ 包括危险因素、症状和过敏史 3 个方面、8 条项目, 根据体质指数对中国人的特点进行校正后其筛查 COPD 的灵敏度、特异度分别为 88.2%、77.3%^[17], 可以很好地用于我国人群 COPD 筛查; COPD-PS 问卷评分越高表明受试者存在气流阻塞的可能性越大, 较适用于亚洲人群且能够较好地排除非 COPD 患者, 《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (实践版·2018)》^[18] 推荐 COPD-PS 问卷评分 ≥ 5 分作为 COPD 筛查标准; LFQ 是基于美国 1988—1994 年进行的一项全国性人口健康普查数据而制定的 COPD 筛查问卷, 调查者需完成若干问卷、访谈、体格检查、肺功能检查等^[19], 但由于普查过程中没有直接涉及 COPD 或肺气肿问题且目前还没有中文版, 因此其尚未在我国人群中进行信效度检验^[20]。需要指出的是, CDQ、COPD-PS、LFQ 均是基于特定人群资料制定的, 部分条目是针对研究者所在国家和地区而设计的, 受不同文化、环境、生活习惯等影响, 三者在不同人群中的应用效果还需进一步验证。COPD 筛查量表 (COPD-SQ) 是基于我国 2002—2004 年 COPD 流行病学调查数据制定的, 以 16 分为最佳临界值, 筛查 COPD 的灵敏度为 60.6%, 特异度为 85.2%, 受试者工作特征

(ROC) 曲线下面积为 0.812, 信度为 0.991^[20]。

1.2 简易/便携式肺功能仪初步筛查 全科医生通过简易/便携式肺功能仪进行 COPD 初步筛查是目前早期诊断 COPD 较常用的方法之一, 而通过简易/便携式肺功能仪诊断 COPD 主要依据吸入支气管扩张剂后一秒用力呼气容积 (FEV₁) 与六秒用力呼气容积 (FEV₆) 比值 (FEV₁/FVC₆) 和呼气峰流速 (PEF) 两个指标。具有代表性的简易/便携式肺功能仪为 COPD-6 和 Piko-6, 其中 COPD-6 在不同基层医疗机构、年龄及性别患者中重复性较好、准确性较高, 且检测人员即使未经系统训练也能很好地进行操作, 非常适用于基层医疗机构^[21]。以 FEV₁/FEV₆ < 0.77 为临界值时 COPD-6 诊断 COPD 的灵敏度为 72.7%, 特异度为 77.1%, 阳性预测值为 50%, 阴性预测值为 90%, 而 Piko-6 虽与 COPD-6 检测一致性较好, 但其灵敏度和特异度还有待进一步研究^[22]。此外, 虽然吸入支气管扩张剂后 FEV₁ 与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC) < 70% 是临床诊断 COPD 的金标准^[6], 但已有研究表明 FEV₁/FEV₆ 与 FEV₁/FVC 在 COPD 高危人群中具有良好的相关性, 甚至在一定程度上 FEV₁/FEV₆ 是优于 FEV₁/FVC 的, 因此可以使用 FEV₁/FEV₆ 替代 FEV₁/FVC^[8]。

检测 PEF 所需仪器简单、耗费时间短, 患者易掌握, 对检测者操作要求也不高。有研究表明 PEF 占预计值百分比 < 80% 诊断 COPD 的灵敏度为 91%, 特异度为 82%, 而在中、重度 COPD 患者中其灵敏度高达 100%^[23-24]; 也有研究表明 PEF 筛查中重度、极重度气流受限患者 COPD 的灵敏度为 98.5%, 提示患者气流受限程度越严重则 PEF 筛查 COPD 的灵敏度越高^[25]。因此, 在没有高质量肺功能检查仪器的情况下可以使用 PEF 进行 COPD 筛查, 这尤其适用于全科医生初步筛查 COPD^[23], 但以下两点还需注意: (1) PEF 占预计值百分比及其临界值在我国的普适性尚需进一步验证; (2) 目前关于全科医生筛查 COPD 时实际 PEF 下限为多少才能考虑气流受限或 COPD 的研究报道较少。

2 全科医生在 COPD 稳定期患者管理中的地位和作用

COPD 患者的管理主要分为急性加重期管理和稳定期管理两部分, 其中 COPD 稳定期患者管理的主要目标是减轻呼吸困难、减少急诊住院次数、延缓肺功能恶化、提高生活质量、延长生存时间。《全球慢性阻塞性肺疾病防治策略 (2019 版)》(GOLD 2019)^[26] 提出了 COPD 患者的循环管理 (治疗环)

并将其分为症状回顾评价、治疗评价、药物调整 3 个步骤,其中症状回顾评价主要涉及患者呼吸困难症状、急性加重次数;治疗评价主要涉及患者药物吸入技术、药物治疗依从性及非药物治疗(如肺康复和自我管理等);药物调整主要涉及治疗药物升级或降级、药物吸入装置调整。全科医生主要负责 COPD 稳定期患者的管理,其作用主要体现在提高 COPD 稳定期患者管理率和规范治疗率与自我管理能力两个方面。

2.1 提高 COPD 稳定期患者管理率和规范治疗率

COPD 患者“医院-社区-家庭”管理模式也可解读为“专科-全科-患者”管理模式,通过该模式可很好地建立起 COPD 患者“专科-全科-患者及家庭”团队管理的良好闭环,而全科医生显然是 COPD 患者管理团队中的重要成员。笔者早在 2011 年进行的一项研究即已证实社区全科医生通过 1 年的规范化管理可明显改善 COPD 患者生活质量,减少患者急性发作次数及住院次数,减轻患者呼吸困难程度并延缓患者 6 min 步行距离的下降^[27],但由于当时该社区卫生服务中心尚缺乏相应药物,因此 COPD 指南^[28]执行率仍较低。一项针对 2 589 名慢性呼吸系统疾病患者(包含 288 名哮喘患者和 135 名 COPD 患者)的研究结果显示:全科医生可将哮喘患者控制率提高至 76.4%,并可将处方中吸入皮质类固醇(ICS)、ICS 联合长效 β_2 -受体激动剂(LABA)使用率分别提高至 54.3%、84.9%;而在 COPD 患者中,60.9% 接受 ICS 联合处方,其中接受三联疗法者占 36.7%^[29]。另有研究结果显示,全科医生通过对 COPD 和哮喘患者进行 3 个月的管理可使不稳定型 COPD 患者[临床 COPD 问卷(CCQ)评分 ≥ 1 分]比例从基线时的 63% ($n=92$) 下降至 48% ($n=72$),使哮喘未控制患者[哮喘控制问卷(ACQ)评分 ≥ 1.5 分]比例从基线时的 41% ($n=204$) 下降至 23% ($n=115$);进行 12 个月的管理可使不稳定型 COPD 患者比例从基线时的 47% ($n=115$) 下降至 44% ($n=107$),使哮喘未控制患者比例从基线时的 16% ($n=95$) 降至 14% ($n=85$)^[30]。

需要指出的是,尽管 COPD 指南^[28]强调了全科医生及分级诊疗在 COPD 患者管理中的重要作用,但由于全科医生对 COPD 防治知识缺乏、对阶梯治疗方案不熟悉、防控能力不足且相关医疗单位缺乏基本防治药物,因此 COPD 指南执行率并不高。加强对全科医生 COPD 防控能力的培训并建立全科医生 COPD 防控辅助系统可能是提高全科医生 COPD 防控能力的有

效途径之一,而目前在国内开展的“互联网-物联网-COPD”管理体系可能会成为 COPD 规范化防控的新模式^[6, 28]。目前,“互联网+”医疗的发展和慢性病药物社区处方延伸政策的实施已改变了 COPD 社区防控模式^[6, 28],也让全科医生能在 COPD 患者的管理中发挥越来越重要的作用。

2.2 提高 COPD 稳定期患者自我管理能力

随访是 COPD 稳定期患者管理的主要部分,可分为一般随访和重点随访^[6],其中一般随访主要针对综合评估为 A、B 组的患者,重点随访则主要针对综合评估为 C、D 组的患者。对于全科医生而言,多数 COPD 患者属于一般随访,但一般随访要求 COPD 患者配合全科医生做好自我管理,而如何提高自我管理能力、治疗依从性、治疗规范率一直是 COPD 患者自我管理中的一个重要问题。

自我管理以积极调整健康行为、培养更好的疾病管理能力为目标,是有组织的、个性化的并涉及多种因素激励、参与和支持的行为改变技术,主要用以激发患者动机、信心和能力^[31]。自我管理的终极目标包括优化和保持身体健康,减少日常生活中出现的症状和功能障碍,提高情绪幸福感、社会幸福感和生活质量,与医疗专业人员、患者、朋友和家人建立有效的联盟社区。实现自我管理终极目标的过程需要患者与医护人员反复互动、有能力进行自我管理,而以患者为中心的互动集中体现在以下 3 个方面:(1)确定需求、健康信念并增强内在动力;(2)激发个性化目标;(3)制定适当的策略(如病情恶化管理等)以实现自我管理的终极目标等。

COPD 稳定期患者自我管理的主要内容包括教育和行动执行计划^[31],其中教育是指干预、提高患者自我管理能力及增强患者每天实际执行行动计划的动力,是 COPD 自我管理的重要组成部分。研究表明,护士主导的 COPD 患者自我管理计划可有效减少患者就诊次数、减轻患者焦虑程度、提高患者自我效能^[32],而全科医生与全科护士合作可进一步提高 COPD 患者管理效果^[33]。此外,通过 COPD 自我管理软件或微信等平台建立 COPD 自我管理系统有助于提高 COPD 稳定期患者自我管理能力,实现 COPD 临床症状自我评估、肺功能测试、病情严重程度评估、治疗效果评价、专科专病门诊预约、向相关医生咨询问题等,建立由全科医生、全科护士、专科医生、临床药师组成的 COPD 健康教育团队则有利于及时解决 COPD 患者相关问题^[6, 28]。

3 全科医生在 COPD 患者肺康复中的地位和作用

规范的药物治疗可有效改善 COPD 患者临床症状、肺功能、生活质量及活动耐力,联合肺康复可进一步改善患者临床症状和生活质量,最大限度地提高患者活动耐力并减轻患者呼吸困难。肺康复是防止 COPD 急性加重、减轻患者呼吸困难的坚实基础^[34], GOLD 也因此多次提出了 COPD 肺康复建议,但多数研究发现肺康复在 COPD 患者中实施率较低,而造成这一问题的重要原因与全科医生和 COPD 患者对肺康复的价值认识不足、全科医生对肺康复理论知识和技能操作的掌握较差等有关^[35]。

COPD 肺康复是一项多学科合作项目,团队成员应包括呼吸专科医生、物理治疗师和/或运动训练专家、营养学专家、心理学家、职业治疗师、全科医生和全科护士。影响 COPD 患者肺康复依从性的因素众多,包括年龄、文化程度、经济状况、居住地(城市/农村)及肺功能分级等,而全科医生作为 COPD 肺康复团队的重要成员,其参与情况也是影响 COPD 患者肺康复依从性的重要因素,如丹麦一项研究发现:由于很多全科医生没有告知 COPD 患者康复体育锻炼的好处,因此多数 COPD 患者认为药物治疗较康复体育锻炼更重要且不会积极参加康复体育锻炼^[36]。此外,在优化 COPD 非药物治疗方面,提高全科医生在 COPD 患者肺康复中的地位和作用也具有非常重要的意义^[37]。

需要指出的是,COPD 肺康复虽是由多学科医疗服务提供者在一段时间内提供的干预措施(如经过几周训练以减轻呼吸系统症状),但同药物治疗一样,COPD 肺康复也需要制定完整的训练计划,其中运动训练是公认的基本训练项目,并需要根据患者实际情况制定个体化训练计划,包括进行性超负荷训练(即进行超负荷训练并逐步增加训练强度)、特异性训练(有目的的训练并获益)和可逆性训练(停止训练则获益消失)^[38]。此外,COPD 患者肺康复运动训练方式并非固定不变,而是多种多样、因地制宜的,并可根据患者具体情况进行有针对性的运动训练或鼓励患者选择适合的或喜欢的运动训练方式,但须有运动训练计划及记录,且须保证足够的运动训练周期、频率(至少 2 次/周),以保证运动训练效果^[39-40]。王彩霞等^[41]研究结果显示,COPD 稳定期患者通过社区“三认”教育管理 1 年后 FEV₁/FVC 及 FEV₁ 占预计值百分比均较干预前提高了 2.84%,最大自主通气量(MVV)则较干预前提高了 5.29 L,表明社区“三

认”教育管理虽不能逆转 COPD 稳定期肺功能下降,但可在一定程度上改善患者肺功能指标并最大限度地延缓肺功能下降进程,有利于提高患者对疾病的认知和生活质量,改变患者不良行为,减少并发症的发生。

4 小结与展望

近年来,全科医生在 COPD 等慢性病防控中的地位日益凸显,在 COPD 筛查、早期诊断及稳定期患者管理、肺康复等方面也发挥着越来越重要的作用,但对于全科医生如何进行 COPD 分级诊疗、如何实施 COPD 患者肺康复计划等,国内 COPD 指南尚缺乏具体建议/指导意见。目前,由中国医师协会呼吸医师分会、中华医学会呼吸病学分会、全国呼吸专科医联体、国家呼吸医疗质量控制中心共同发起的“呼吸与危重症医学科规范化建设项目”正在全国推广,该项目除面向二、三级医院外,还针对社区卫生服务中心开展了呼吸系统疾病防治能力的基层标准化建设,并在 COPD 防控方面要求配备简易/便携式肺功能仪、门诊雾化治疗室及进行呼吸系统疾病诊治能力评估等,相信这样的规范化建设将进一步为 COPD 分级诊疗的实施创造有利条件,也将有利于整体提升我国慢性呼吸疾病防治水平。

作者贡献:李凡进行文章的构思、撰写、修订并负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责;盛春风、王欢英负责查阅文献并进行资料整理、核对。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WANG C, XU J Y, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 30841-9.
- [2] CHAN K Y, LI X, CHEN W J, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010 [J]. *J Glob Health*, 2017, 7 (2): 020704. DOI: 10.7189/jogh.07.020704.
- [3] The Asian Pacific Society of Respiriology 19th Congress, November 13-16, 2014, Bali, Indonesia [J]. *Respirology*, 2014, 19 (Suppl 3): 1-253. DOI: 10.1111/resp.12416.
- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [R/OL]. NHLBI/WHO Workshop Report 2006, NIH Publication: 85-88 [2020-07-20]. <http://www.goldcopd.org>.
- [5] A tiered health-care delivery system for China [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10177): 1178. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30730-5.

- [6] 李凡, 高臻, 盛春风, 等. 移动互联网信息平台在慢性阻塞性肺疾病分级诊疗中的应用效果研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(30): 3730-3734. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.030.
LI F, GAO Z, SHENG C F, et al. Role of smartphone-based D2P-COPD platform in the hierarchical diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese General Practice, 2018, 21(30): 3730-3734. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.030.
- [7] 潘子涵, 迟春花, 郑家强. 基层医疗机构慢性阻塞性肺疾病筛查方法研究现状[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 257-266. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.752.
PAN Z H, CHI C H, ZHENG J Q. Review of screening methods for chronic obstructive pulmonary disease in primary care[J]. Chinese General Practice, 2020, 23(3): 257-266. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.752.
- [8] 王小燕, 夏国光, 戴丽, 等. 使用便携式肺功能仪对烟草暴露人群筛查 COPD 的应用价值[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(18): 1381-1385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.18.005.
WANG X Y, XIA G G, DAI L, et al. The role of portable spirometer on pulmonary function screening of cigarettes exposed people[J]. International Journal of Respiration, 2018, 38(18): 1381-1385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.18.005.
- [9] 杨辉, 韩建军, 许岩丽. 中国全科医生队伍建设的发展、挑战与展望[J]. 中国全科医学, 2019, 22(19): 2267-2279. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.351.
YANG H, HAN J J, XU Y L. General practice workforce in China: development, challenges and outlooks[J]. Chinese General Practice, 2019, 22(19): 2267-2279. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.351.
- [10] 国家卫生健康委员会. 2019 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [11] 上海市医学会呼吸分会基层呼吸疾病防治联盟. 上海市社区医生肺功能知识问卷调查[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 165-168.
Alliance for Respiratory Diseases in Primary Care of Respiratory Diseases Society, Shanghai Medical Association. Questionnaire survey on the knowledge of pulmonary functions in general physicians in Shanghai[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 17(2): 165-168. DOI: 10.7507/1671-6205.201706007.
- [12] 谢红, 陶臻, 唐少文, 等. 南京市基层医院内科医生对慢性阻塞性肺疾病的认知和治疗现状的调查[J]. 实用老年医学, 2011, 25(6): 457-460. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2011.06.007.
XIE H, TAO Z, TANG S W, et al. Investigation of physicians' cognitive level and the status of treatment about COPD in basic hospitals in Nanjing[J]. Practical Geriatrics, 2011, 25(6): 457-460. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2011.06.007.
- [13] 罗勇, 周恩飞, 祝青腾, 等. 上海市市区与郊区基层医生对慢性阻塞性肺疾病的认知现状及培训效果[J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(5): 311-313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2010.05.009.
LUO Y, ZHOU E F, ZHU Q T, et al. Awareness of chronic obstructive pulmonary disease-related knowledge in primary-care physicians at urban and suburban Shanghai and effectiveness of training[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2010, 9(5): 311-313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2010.05.009.
- [14] LEVY M L, FLETCHER M, PRICE D B, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care[J]. Prim Care Respir J, 2006, 15(1): 20-34. DOI: 10.1016/j.pcrj.2005.10.004.
- [15] MARTINEZ F J, RACZEK A E, SEIFER F D, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS)[J]. COPD, 2008, 5(2): 85-95. DOI: 10.1080/15412550801940721.
- [16] YAWN B P, MAPEL D W, MANNINO D M, et al. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, 5: 1-10.
- [17] 石喆, 王石林, 汪海燕, 等. 适宜国人 BMI 分级的慢性阻塞性肺疾病筛查问卷的检验与评价[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(3): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2014.03.009.
SHI Z, WANG S L, WANG H Y, et al. Survey and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire suitable to the Chinese BMI classification[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2014, 13(3): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2014.03.009.
- [18] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 871-877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.003.
- [19] 李小萌, 徐家欢, 李文扬, 等. 慢性阻塞性肺疾病早期筛查工具的研究现状[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(2): 179-184. DOI: 10.19538/j.nk2019020605.
LI X M, XU J H, LI W Y, et al. Research status of early screening tools for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2019, 39(2): 179-184. DOI: 10.19538/j.nk2019020605.
- [20] ZHOU Y, CHEN S Y, TIAN J, et al. Development and validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire in China[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(12): 1645-1651. DOI: 10.5588/ijtld.12.0995.
- [21] REPRESAS-REPRESAS C, FERNÁNDEZ-VILLAR A, RUANO-RAVIÑA A, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: validity and reliability of a portable device in non-specialized healthcare settings[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145571. DOI: 10.1371/journal.pone.0145571.
- [22] SIERRA V H, MEZQUITA M Á H, COBOS L P, et al. Usefulness of the Piko-6 portable device for early COPD detection in primary care[J]. Arch Bronconeumol, 2018, 54(9): 460-466. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.04.015.
- [23] THORAT Y T, SALVI S S, KODGULE R R. Peak flow meter with a questionnaire and mini-spirometer to help detect asthma and COPD in real-life clinical practice: a cross-sectional study[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2017, 27(1): 32. DOI: 10.1038/

- s41533-017-0036-8.
- [24] JACKSON H, HUBBARD R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7416): 653-654. DOI: 10.1136/bmj.327.7416.653.
 - [25] 刘亚男, 许文兵, 孟淑珍, 等. 探究峰流速仪呼气峰流速检测对慢性阻塞性肺疾病的筛查效力 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14 (3): 250-254. DOI: 10.7507/1671-6205.2015062.
LIU Y N, XU W B, MENG S Z, et al. The effectiveness of peak flow meter in COPD screening [J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, 14 (3): 250-254. DOI: 10.7507/1671-6205.2015062.
 - [26] 李凡, 孙惠芬, 段静, 等. 从 GOLD 指南的演变看慢性阻塞性肺疾病的防治 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (27): 3275-3280. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.383.
LI F, SUN H F, DUAN J, et al. Prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease from the evolution of GOLD [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22 (27): 3275-3280. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.383.
 - [27] 李凡, 徐迅, 张学民, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者社区管理一年效果评价 [J]. *中华全科医师杂志*, 2011, 10 (3): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2011.03.009.
LI F, XU X, ZHANG X M, et al. Effectiveness of one-year community management for patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2011, 10 (3): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2011.03.009.
 - [28] LI F, GAI Y Y, ZHU Y X, et al. The evaluation of general practitioners' awareness/knowledge and adherence to the GOLD guidelines in a Shanghai suburb [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27 (2): NP2067-2078. DOI: 10.1177/1010539513475654.
 - [29] REDDEL H K, VALENTI L, EASTON K L, et al. Assessment and management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Australian general practice [J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46 (6): 413-419.
 - [30] METTING E I, RIEMERSMA R A, KOCKS J H, et al. Feasibility and effectiveness of an asthma/COPD service for primary care: a cross-sectional baseline description and longitudinal results [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2015, 25: 14101. DOI: 10.1038/npjperm.2014.101.
 - [31] EFFING T W, VERCOULEN J H, BOURBEAU J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48 (1): 46-54. DOI: 10.1183/13993003.00025-2016.
 - [32] BAKER E, FATOYE F. Clinical and cost effectiveness of nurse-led self-management interventions for patients with COPD in primary care: a systematic review [J]. *Int J Nurs Stud*, 2017, 71: 125-138. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.03.010.
 - [33] DENNIS S, REDDEL H K, MIDDLETON S. Barriers and outcomes of an evidence-based approach to diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Australia: a qualitative study [J]. *Fam Pract*, 2017, 34 (4): 485-490. DOI: 10.1093/fampra/cmw103.
 - [34] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
 - [35] 乔巧华, 陈丽英, 张佳, 等. 社区全科医师肺康复技能培训效果评价 [J]. *中国毕业后医学教育*, 2018, 2 (4): 261-263.
QIAO Q H, CHENG L Y, ZHANG J, et al. Evaluation of training community general practitioners for pulmonary rehabilitation skills [J]. *Chinese Journal of Graduate Medical Education*, 2018, 2 (4): 261-263.
 - [36] ØSTERGAARD E B, SRITHARAN S S, KRISTIANSEN A D, et al. Barriers and motivational factors towards physical activity in daily life living with COPD—an interview based pilot study [J]. *Eur Clin Respir J*, 2018, 5 (1): 1484654. DOI: 10.1080/20018525.2018.1484654.
 - [37] MOLIN K R, EGEROD I, VALENTINER L S, et al. General practitioners' perceptions of COPD treatment: thematic analysis of qualitative interviews [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1929-1937. DOI: 10.2147/COPD.S108611.
 - [38] GARBER C E, BLISSMER B, DESCHENES M R, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43 (7): 1334-1359. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.
 - [39] NICI L, DONNER C, WOUTERS E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (12): 1390-1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211ST.
 - [40] SPRUIT M A, SINGH S J, GARVEY C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (8): e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
 - [41] 王彩霞, 金先桥, 程克文, 等. 社区“三认”教育管理对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18 (22): 2718-2722. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.22.023.
WANG C X, JIN X Q, CHENG K W, et al. Influence of the education management of "disease awareness, recognition and identification" in community on patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable period [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18 (22): 2718-2722. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.22.023.

(收稿日期: 2020-08-24; 修回日期: 2020-10-28)

(本文编辑: 鹿飞飞)

· 论著 ·

【编者按】 糖尿病前期标志着糖尿病及其慢性并发症发生风险增高,并与多种疾病具有相关性,但在以往的队列研究中并未充分重视糖尿病前期对上消化道出血发病风险的影响。来源于TIDE研究的最新流调数据显示,中国大陆18岁及以上人群糖尿病前期患病率约为35.2%,且每年有5%~10%的糖尿病前期进展为糖尿病。有鉴于此,李兴雨等通过利用开滦研究资料进行了前瞻性队列研究,结果证实糖尿病前期和糖尿病均是新发上消化道出血发病的独立危险因素,且空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L即可增加新发上消化道出血发病风险,值得关注并进一步深入研究。

空腹血糖对新发上消化道出血发病风险的影响: 前瞻性队列研究



扫描二维码查看
原文+培训视频

李兴雨¹, 马一涵², 史旋¹, 李欣然¹, 刘玥¹, 闫松¹, 张艳敏³, 吴寿岭², 张超^{1*}

【摘要】 背景 上消化道出血(UGIB)是一种临床常见重大疾病,会对患者生命安全构成威胁,且诊疗负担较重;近年来糖尿病对UGIB发病风险的影响备受关注,但目前尚未见关于空腹血糖(FBG)对新发UGIB发病风险影响的研究报道。开滦研究队列相对固定、样本量大、随访性好、可信度高,本研究通过利用开滦研究资料开展。目的 采用前瞻性队列研究探讨FBG对新发UGIB发病风险的影响。方法 基于开滦研究队列,共纳入参加2006年度第一次健康体检的开滦集团在职及离退休职工100 003例,根据FBG分为正常血糖组79 966例(FBG<6.1 mmol/L)、糖尿病前期组7 645例(6.1 mmol/L $\leq$ FBG<7.0 mmol/L)、糖尿病组12 392例(FBG $\geq$ 7.0 mmol/L)。逐年随访并记录三组体检者新发UGIB发病情况,随访截止日期为2018-12-31;采用Kaplan-Meier法计算三组体检者新发UGIB累积发病率,并进行Log-rank检验;计算三组体检者UGIB年发病率(发病密度);采用COX比例风险回归模型分析及敏感性分析探究FBG对新发UGIB的影响。结果 100 003例体检者随访2 d~15年,平均随访时间为(10.6 $\pm$ 1.7)年,失访率为9.96%(9 960/100 003),共新发UGIB 942例,发病密度为8.91/万人年,其中正常血糖组、糖尿病前期组、糖尿病组新发UGIB例数分别为711、84、147例,发病密度分别为8.35/万人年、10.45/万人年、11.67/万人年。Kaplan-Meier曲线显示新发UGIB累积发病率随FBG升高而升高,Log-rank检验结果显示三组体检者UGIB累积发病率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.84$, $P<0.01$)。COX比例风险回归模型分析结果显示,校正混杂因素后糖尿病前期组、糖尿病组体检者新发UGIB发病风险分别是正常血糖组的1.30倍[HR=1.30, 95%CI(1.02, 1.66), $P=0.03$]、1.35倍[HR=1.35, 95%CI(1.09, 1.67), $P<0.01$],且敏感性分析结果基本保持一致。结论 新发UGIB累积发病率随FBG升高而升高,FBG ≥ 6.1 mmol/L即可增加新发UGIB发病风险,糖尿病前期和糖尿病均是新发UGIB发病的独立危险因素。

【关键词】 血糖;出血;胃肠道;空腹血糖;上消化道出血;队列研究

【中图分类号】 R 446.112 R 442.7 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.064

李兴雨,马一涵,史旋,等.空腹血糖对新发上消化道出血发病风险的影响:前瞻性队列研究[J].中国全科医学,2021,24(9):1051-1056,1065. [www.chinagp.net]

LI X Y, MA Y H, SHI X, et al. The influence of fasting blood glucose on risk of new-onset upper gastrointestinal bleeding: a prospective cohort study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1051-1056, 1065.

The Influence of Fasting Blood Glucose on Risk of New-onset Upper Gastrointestinal Bleeding: a Prospective Cohort Study LI Xingyu¹, MA Yihan², SHI Xuan¹, LI Xinran¹, LIU Yue¹, YAN Song¹, ZHANG Yanmin³, WU Shouling², ZHANG Chao^{1*}

1.Department of Gastroenterology, North China University of Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China

2.Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

3.Department of Cardiology, Tangshan Central Hospital, Tangshan 063000, China

*Corresponding author: ZHANG Chao, Associate professor; E-mail: Dr_zhangchao@126.com

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(H2020209166)

1.063000 河北省唐山市,华北理工大学附属医院消化内科 2.063000 河北省唐山市,开滦总医院心内科 3.063000 河北省唐山市中心医院消化内科

*通信作者:张超,副教授;E-mail: Dr_zhangchao@126.com

本文数字出版日期:2020-12-14

【Abstract】 Background Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is one of the common and serious clinical diseases, with threatening to life safety and relating to high medical burden; the influence of diabetes on the risk of UGIB has been attracting attention increasingly in recent years, but there is no research about the influence of fasting blood glucose (FBG) on the risk of new-onset UGIB. This study was conducted based on the data of Kailuan Research, which is with relatively fixed queue, large sample size, good follow-up and high reliability. **Methods** A total of 100 003 in-service and retired employees of Kailuan Group who received 2006 physical examination were selected based on Kailuan study cohort and divided into normal group (FBG < 6.1 mmol/L, $n=79\ 966$), pre-diabetes group (6.1 mmol/L $\leq$ FBG < 7.0 mmol/L, $n=7\ 645$) and diabetes group (FBG $\geq$ 7.0 mmol/L, $n=12\ 392$) according to the FBG. Incidence of new-onset UGIB in the three groups was recorded based on annual follow-up with a deadline to December 31, 2018; Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative incidence of new-onset UGIB in the three groups and Log-rank test was performed; annual human incidence (incidence density) in the three groups was calculated, and COX proportional hazard regression model analysis and sensitivity analysis were carried out to analyze the influence of FBG on the risk of new-onset UGIB. **Results** 100 003 cases of physical examination were followed up from 2 days to 15 years, at average of (10.6 $\pm$ 1.7) years with a rate of lost to follow-up of 9.96% (9 960/100 003), a total of 942 cases occurred new-onset UGIB with an incidence density of 8.91 per 10 000 person-years, thereinto the number of new-onset UGIB cases in the normal group, pre-diabetic group, and diabetes group were 711, 84, and 147, and the incidence density was 8.35, 10.45, and 11.67 per 10 000 person-years, respectively. Kaplan-Meier curve showed that cumulative incidence of new-onset UGIB increased with the FBG elevating, and Log-rank test results showed that there is significant difference of cumulative incidence of new-onset UGIB among the three groups ($\chi^2=14.84$, $P<0.01$). COX proportional hazard regression model analysis results showed that, after adjusting for confounding factors, risk of new-onset UGIB in pre-diabetes group and diabetes group was 1.30 times [$HR=1.30$, 95% CI (1.02, 1.66), $P=0.03$] and 1.35 times [$HR=1.35$, 95% CI (1.09, 1.67), $P<0.01$] compared with normal group, moreover the results of sensitivity analysis were basically consistent. **Conclusion** Cumulative incidence of new-onset UGIB increases with increase of FBG, and FBG $\geq$ 6.1 mmol/L can increase the risk of new-onset UGIB, moreover pre-diabetes and diabetes are independent risk factors of new-onset UGIB.

【Key words】 Blood glucose; Hemorrhage; Gastrointestinal tract; Fasting blood glucose; Upper gastrointestinal bleeding; Cohort study

上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 是临床常见重大疾病之一, 严重危害患者身体健康和生命安全。据统计, UGIB 发病率为 47~172/10 万人年^[1-3], 但近 15 年内报道 UGIB 发病率的 4 项前瞻性队列研究均是基于西方国家人群^[4-7], 并未见基于中国人群的前瞻性队列研究。2018 年美国的一项研究结果显示, UGIB 在入院常见诊断总排名中位居第六, 在急诊常见诊断总排名中位居第五, 且 UGIB 的总经济负担在不断增加^[8]; 另有研究表明, 住院患者中 UGIB 患者的平均治疗费用约为普通患者的 3 倍, 会给患者家庭及社会造成沉重的经济负担^[9-10]。

既往研究已证实高龄、肝硬化、服用抗凝药物等为 UGIB 的危险因素, 近年有研究发现糖尿病也是 UGIB 的危险因素 [$OR=1.41$, 95% CI (1.19, 1.70)]^[11], 但目前多数研究集中于糖尿病对特定人群 UGIB 发病风险的影响^[12-14], 尚无关于空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 对新发 UGIB 发病风险影响的研究报道。本研究利用开滦研究 (临床试验注册号: Chi-CTR-TRNC-11001489) 资料进行前瞻性队列研究, 探讨了 FBG 对新发 UGIB 发病风险的影响, 以期制定不同 FBG 人群 UGIB 防治策略提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 开滦研究起自 2006 年, 每 2 年随访 1 次, 随访内容包括问卷调查 (涉及社会人口学信息、生活方式、疾病既往史和家族史等)、基本体检项目、血液指标 (包括血常规、血生化指标等)。本研究对象来源于开滦研究队列, 为参加 2006 年度第一次健康体检的开滦集团在职及离退休职工。参加 2006 年度开滦集团健康体检且能独立完成调查问卷、接受检查者共 101 510 例, 排除 2006 年度健康体检报告中 FBG 数据缺失者 1 239 例及有 UGIB 病史者 268 例, 本研究最终纳入 100 003 例并形成观察队列。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 参加 2006 年度开滦集团健康体检; (2) 无认知障碍, 能完成问卷调查; (3) 无严重残疾, 能自动行走并接受检查; (4) 同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 2006 年度健康体检报告中 FBG 数据缺失; (2) 2006 年度第一次体检时即有 UGIB 病史。本研究遵照《赫尔辛基宣言》, 并通过开滦总医院伦理委员会批准 (批号: 200608)。

1.3 检测方法 FBG 的检测采用己糖激酶法, 体检者检测前至少空腹 8 h, 并统一于 7:00~9:00 完成肘前静

脉采血,然后由专业检验师分离并提取血清,并在4 h内采用日立7600自动生化分析仪完成检测;其他血生化指标的检测、流行病学调查内容、人体测量学指标的测量等详见本课题组前期研究^[15-16]。血常规指标检测需抽取体检者体检当日晨起空腹肘静脉血,其中血小板计数采用SYSMEX-XN 3000型血细胞分析仪进行检测,血红蛋白采用SLS-Hb测定法进行检测。

1.4 分组方法 依据《中国2型糖尿病防治指南(2017年)》^[17]中糖代谢状态分类标准及FBG将100 003例体检者分为正常血糖组79 966例(无糖尿病病史、无服用降糖药物史、无注射胰岛素史且FBG<6.1 mmol/L)、糖尿病前期组7 645例(无糖尿病病史、无服用降糖药物史、无注射胰岛素史且6.1 mmol/L ≤ FBG<7.0 mmol/L)、糖尿病组12 392例(有糖尿病病史或服用降糖药物史或注射胰岛素史或FBG ≥ 7.0 mmol/L)。

1.5 新发UGIB的诊断标准 依据《消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年)》^[18]和《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)》^[19],将既往无UGIB病史的体检者在随访期间发生的UGIB定义为新发UGIB。

1.6 相关定义或标准 近1年平均每天至少吸1支烟且持续时间>1年定义为吸烟;近1年平均饮白酒(酒精含量>50%)≥100 ml/d且持续时间>1年定义为饮酒;体育锻炼指进行体育锻炼≥3次/周且持续时间≥30 min/次;体质指数=体质量(kg)/身高²(m²);全身性疾病包括实体肿瘤及血液系统疾病(包括血小板减少症、过敏性紫癜、再生障碍性贫血、慢性粒细胞白血病、淋巴瘤)。

1.7 随访时间与终点事件的确定 以2006年度第一次参加开滦集团健康体检为随访起点,以新发UGIB为终点事件(发生2次及以上UGIB者以首次发生UGIB为终点事件),未发生UGIB但死亡者以死亡时间为随访截止日期,未发生UGIB及死亡者末次随访截止日期定为2018-12-31。随访期间,每年由经过培训的医务人员查阅体检者在开滦集团所属各医院及市医保定点医院的疾病诊断并记录终点事件,所有诊断由专业医师根据患者住院病历进行确认。

1.8 统计学方法 由开滦集团所属各医院经过统一培训的医务人员录入体检数据,之后由开滦总医院汇总并上传至Oracle数据库,采用SAS 9.4软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以相对数表示,采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法计算三组体检者新发UGIB累积发病率,并进行Log-rank检验;计算三组体检者UGIB人年发病率(发病密度);采用COX比例风险回归模型分析探究FBG对新发UGIB的影响,并进

本研究背景:

上消化道出血(UGIB)是临床常见重大疾病之一,严重威胁患者生命安全,作为UGIB危险因素之一的糖尿病已逐渐受到重视,但目前尚无关于空腹血糖(FBG)对新发UGIB发病风险影响的研究报道。

本研究创新性:

本研究分析了体检者新发UGIB发病密度及糖尿病、糖尿病前期(FBG升高但未达到糖尿病诊断标准)体检者新发UGIB发病风险,为不同FBG对UGIB发病风险的影响研究提供了必要的完善和补充。

本研究价值:

开滦研究队列相对固定、样本量大、随访性好、可信度高,本研究基于开滦研究资料进行前瞻性队列研究,发现FBG ≥ 6.1 mmol/L即可增加新发UGIB发病风险,一定程度上揭示了FBG与新发UGIB的关联,提示临床对于UGIB的防治除了要积极管理糖尿病患者FBG外,还要重视糖尿病前期患者FBG的控制,以更好地降低新发UGIB发病风险。

本研究局限性:

(1)本研究仅以基线FBG为依据进行分组,未充分考虑基线FBG正常但在平均随访10余年期间发展为糖尿病前期或糖尿病的体检者,可能有所低估糖尿病前期和糖尿病的作用;(2)开滦研究主要研究方向为心血管疾病,虽涉及UGIB相关资料,但仍有部分资料不够完整,如服用阿司匹林、全身性疾病、消化性溃疡等;(3)本研究对象限于参加2006年度第一次健康体检的开滦集团在职及离退休职工,且男性比例较高、有一定地域限制,人群代表性可能会受到一定的影响,因此研究结果仍需在其他人群进一步验证。

行敏感性分析以排除肝硬化、服用阿司匹林及全身性疾病对研究结果造成的影响,即分别去除伴有肝硬化、服用阿司匹林及伴有全身性疾病的体检者后重复进行COX比例风险回归模型分析。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 100 003例体检者随访2 d~15年,平均随访时间为(10.6 ± 1.7)年,失访率为9.96%(9 960/100 003)。三组体检者年龄、收缩压、体质指数、血小板计数、血红蛋白、FBG、总胆固醇、血肌酐、尿酸、男性比例、吸烟率、饮酒率、体育锻炼比例、服用阿司匹林者所占比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$);三组体检者肝硬化、全身性疾病发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1~2)。

2.2 新发UGIB情况 100 003例体检者共新发UGIB

942 例, 发病密度为 8.91/ 万人年。正常血糖组、糖尿病前期组、糖尿病组随访时间分别为 851 103.76、80 392.91、125 968.98 人年, 新发 UGIB 例数分别为 711、84、147 例 (见表 3), 发病密度分别为 8.35/ 万人年、10.45/ 万人年、11.67/ 万人年。正常血糖组、糖尿病前期组、糖尿病组 UGIB 累积发病率分别为 1.13%、1.41%、1.60%; Kaplan-Meier 曲线显示新发 UGIB 累积发病率随 FBG 升高而升高, Log-rank 检验结果显示三组体检者新发 UGIB 累积发病率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.84$, $P<0.01$, 见图 1)。

2.3 FBG 对新发 UGIB 影响的 COX 比例风险回归模型分析及敏感性分析 以正常血糖组为参照, 以分组 (赋值: 正常血糖组 =1, 糖尿病前期组 =2, 糖尿病组 =3) 为自变量, 以新发 UGIB (赋值: 否 =0, 是 =1) 为因变量进行 COX 比例风险回归模型分析, 结果显示, 糖尿病前期组、糖尿病组体检者新发 UGIB 发病风险分别是正常血糖组的 1.30 倍 [$HR=1.30$, 95% CI (1.03, 1.63), $P=0.03$]、1.43 倍 [$HR=1.43$, 95% CI (1.20, 1.71), $P<0.01$] (模型一); 校正年龄、性别后, 糖尿病组体检者新发 UGIB 发病风险是正常血糖组的 1.22 倍 [$HR=1.22$, 95% CI (1.02, 1.46), $P=0.03$] (模型

二); 进一步校正收缩压、体质指数、血小板计数、血红蛋白、总胆固醇、血肌酐、尿酸、吸烟、饮酒、体育锻炼、肝硬化、服用阿司匹林及全身性疾病后, 糖尿病前期组、糖尿病组体检者新发 UGIB 发病风险分别是正常血糖组的 1.30 倍 [$HR=1.30$, 95% CI (1.02, 1.66), $P=0.03$]、1.35 倍 [$HR=1.35$, 95% CI (1.09, 1.67),

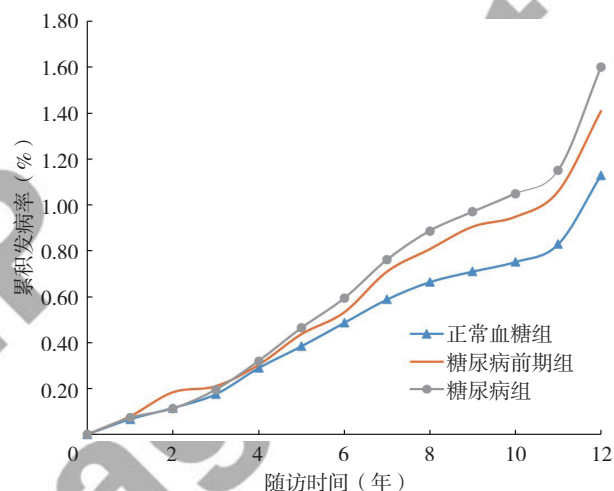


图 1 三组新发 UGIB 累积发病率的 Kaplan-Meier 曲线
Figure 1 Kaplan-Meier curve for cumulative incidence of new-onset UGIB among the three groups

表 1 三组体检者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of baseline data among the three groups

组别	例数	年龄 (岁)	收缩压 (mm Hg)	体质指数 (kg/m^2)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)	FBG (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	血肌酐 (mmol/L)	尿酸 ($\mu mol/L$)
正常血糖组	79 966	50.7 $\pm$ 12.7	129 $\pm$ 21	24.8 $\pm$ 3.5	200.07 $\pm$ 45.03	146.8 $\pm$ 22.6	5.0 $\pm$ 0.6	4.90 $\pm$ 1.13	91.78 $\pm$ 28.70	290.16 $\pm$ 82.84
糖尿病前期组	7 645	52.8 $\pm$ 11.0	136 $\pm$ 21	25.9 $\pm$ 3.5	198.64 $\pm$ 45.02	148.2 $\pm$ 28.1	6.4 $\pm$ 0.2	5.14 $\pm$ 1.18	91.76 $\pm$ 35.11	297.34 $\pm$ 84.92
糖尿病组	12 392	58.4 $\pm$ 11.5	138 $\pm$ 22	25.9 $\pm$ 3.5	190.13 $\pm$ 45.45	147.7 $\pm$ 25.1	8.3 $\pm$ 3.3	5.13 $\pm$ 1.25	93.42 $\pm$ 37.93	288.05 $\pm$ 92.77
F 值		2077.68	1099.78	717.02	240.77	16.67	39227.1	318.57	15.79	31.03
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 三组体检者基线资料比较 [n (%)]
Table 2 Comparison of baseline data among the three groups

组别	例数	男性	吸烟	饮酒	体育锻炼	肝硬化	服用阿司匹林	全身性疾病
正常血糖组	79 966	62 866 (78.62)	31 860 (39.93)	32 699 (40.97)	72 842 (91.35)	248 (0.31)	2 449 (3.06)	315 (0.39)
糖尿病前期组	7 645	6 664 (87.17)	3 372 (44.18)	3 498 (45.85)	6 789 (89.09)	24 (0.31)	235 (3.07)	21 (0.27)
糖尿病组	12 392	10 294 (83.07)	4 059 (40.55)	4 086 (40.82)	8 406 (92.32)	49 (0.40)	689 (5.56)	50 (0.40)
χ^2 值		409.51	52.44	69.61	58.56	2.45	207.61	2.69
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.29	<0.01	0.26

表 3 三组体检者不同随访时间新发 UGIB 发生情况 (n/N)
Table 3 Incidence of new-onset UGIB among the three groups as follow-up

组别	例数	随访 0 年	随访 2 年	随访 4 年	随访 6 年	随访 8 年	随访 10 年	随访 12 年
正常血糖组	79 966	53/79 966	47/79 610	75/78 762	78/77 250	35/75 651	46/74 086	11/22 768
糖尿病前期组	7 645	6/7 645	2/7 605	10/7 516	13/7 342	7/7 146	6/6 937	1/1 977
糖尿病组	12 392	9/12 392	10/12 294	17/12 013	19/11 528	9/11 028	9/10 487	3/3 083

注: n/N 表示新发 UGIB 例数 / 随访体检者例数

$P<0.01$] (模型三), 详见表 4。依次排除伴有肝硬化 ($n=321$)、服用阿司匹林 ($n=3\ 373$)、伴有全身性疾病 ($n=386$) 的体检者后进行敏感性分析, 结果与之前基本一致 (见表 5), 说明 COX 比例风险回归模型分析结果稳定、可靠。

3 讨论

本研究结果显示, 开滦研究队列中参加 2006 年度第一次健康体检的开滦集团在职及离退休职工新发 UGIB 发病密度为 8.91/万人年 (942/100 003), 与冰岛 (8.7/万人年)^[4]、希腊 (9.5/万人年)^[5] 及意大利 (8.9/万人年)^[6] 的前瞻性队列研究结果非常相近。笔者通过查阅国内外文献发现, 目前尚无关于糖尿病前期及糖尿病人群 UGIB 发病密度的研究报道, 本研究结

果显示, 糖尿病前期组、糖尿病组体检者新发 UGIB 发病密度分别为 10.45/万人年 (84/7 645)、11.67/万人年 (147/12 392), 均明显高于正常血糖组的 8.35/万人年 (711/79 966)。

CHI 等^[14]通过于 2017 年回顾性分析 4 728 例服用非甾体抗炎药的老年 (>60 岁) 患者的临床资料发现, 糖尿病可使 UGIB 发病风险增加 1.41 倍。本研究结果显示, 新发 UGIB 发病密度及累积发病率随 FBG 升高而越高, 提示 FBG 是新发 UGIB 发病的影响因素; 进一步进行 COX 比例风险回归模型分析并校正混杂因素后发现, 糖尿病前期组、糖尿病组体检者新发 UGIB 发病风险分别是正常血糖组的 1.30、1.35 倍, 且分别排除伴有肝硬化、服用阿司匹林、伴有全身性疾病的体检者后进行的敏感性分析结果并未改变, 说明糖尿病前期和糖尿病均是新发 UGIB 发病的独立危险因素。基于欧洲人群的研

表 4 FBG 对新发 UGIB 发病风险影响的 COX 比例风险回归模型分析
Table 4 COX proportional hazard regression model analysis for the influence of FBG on risk of new-onset UGIB

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
模型一					
糖尿病前期组	0.26	0.12	5.05	0.03	1.30 (1.03, 1.63)
糖尿病组	0.36	0.09	15.81	<0.01	1.43 (1.20, 1.71)
模型二					
糖尿病前期组	0.21	0.12	3.25	0.07	1.23 (0.98, 1.55)
糖尿病组	0.20	0.09	4.59	0.03	1.22 (1.02, 1.46)
年龄	0.78	0.07	129.25	<0.01	2.18 (1.91, 2.49)
性别	0.71	0.11	42.42	<0.01	2.04 (1.65, 2.53)
模型三					
糖尿病前期组	0.27	0.12	4.57	0.03	1.30 (1.02, 1.66)
糖尿病组	0.30	0.11	7.43	0.01	1.35 (1.09, 1.67)
年龄	0.69	0.08	74.12	<0.01	1.99 (1.70, 2.33)
性别	0.54	0.13	16.97	<0.01	1.71 (1.33, 2.21)
收缩压	0.10	0.04	7.46	<0.01	1.10 (1.03, 1.18)
体质指数	-0.02	0.01	3.94	0.05 ^a	0.98 (0.96, 1.00)
血小板计数	-0.01	0.01	20.25	<0.01	1.00 (1.00, 1.00) ^b
血红蛋白	-0.01	0.01	1.17	0.28	1.00 (1.00, 1.00) ^c
总胆固醇	-0.03	0.03	0.75	0.39	0.97 (0.92, 1.04)
血肌酐	-0.01	0.01	1.47	0.23	1.00 (1.00, 1.00) ^d
尿酸	0.01	0.01	1.38	0.24	1.01 (1.00, 1.01)
吸烟	0.11	0.09	1.54	0.22	1.12 (0.94, 1.34)
饮酒	0.05	0.09	0.28	0.60	1.05 (0.88, 1.26)
体育锻炼	-0.10	0.13	0.59	0.44	0.90 (0.70, 1.17)
肝硬化	2.15	0.22	97.45	<0.01	8.55 (5.58, 13.09)
服用阿司匹林	0.16	0.17	0.86	0.35	1.17 (0.84, 1.62)
全身性疾病	0.92	0.32	8.15	<0.01	2.51 (1.33, 4.72)

注: 模型一未校正混杂因素, 模型二在模型一基础上校正年龄、性别, 模型三在模型二基础上校正收缩压、体质指数、血小板计数、血红蛋白、总胆固醇、血肌酐、尿酸、吸烟、饮酒、体育锻炼、肝硬化、服用阿司匹林、全身性疾病; ^a 确切值为 0.047, ^b 确切值为 0.996 (0.995, 0.998), ^c 确切值为 0.998 (0.995, 1.001), ^d 确切值为 0.998 (0.995, 1.001)

表 5 FBG 对新发 UGIB 发病风险影响的敏感性分析
Table 5 Sensitivity analysis for the influence of FBG on risk of new-onset UGIB

敏感性分析	组别	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
敏感性分析一 模型一						
模型一	糖尿病前期组	0.24	0.12	4.15	0.04	1.27 (1.01, 1.60)
	糖尿病组	0.34	0.09	13.00	<0.01	1.40 (1.17, 1.68)
模型二						
模型二	糖尿病前期组	0.19	0.12	2.57	0.11	1.21 (0.96, 1.52)
	糖尿病组	0.16	0.09	3.04	0.08	0.18 (0.98, 1.42)
模型三						
模型三	糖尿病前期组	0.27	0.13	4.44	0.04	1.30 (1.02, 1.67)
	糖尿病组	0.29	0.11	6.62	0.01	1.33 (1.07, 1.66)
敏感性分析二 模型一						
模型一	糖尿病前期组	0.29	0.12	6.38	0.01	1.34 (1.07, 1.69)
	糖尿病组	0.32	0.10	11.39	<0.01	1.38 (1.14, 1.66)
模型二						
模型二	糖尿病前期组	0.24	0.12	4.33	0.04	1.27 (1.01, 1.60)
	糖尿病组	0.15	0.10	2.57	0.11	1.17 (0.97, 1.41)
模型三						
模型三	糖尿病前期组	0.29	0.13	5.26	0.02	1.33 (1.04, 1.70)
	糖尿病组	0.25	0.12	4.68	0.03	1.29 (1.02, 1.61)
敏感性分析三 模型一						
模型一	糖尿病前期组	0.25	0.12	4.51	0.03	1.28 (1.02, 1.61)
	糖尿病组	0.37	0.09	17.01	<0.01	1.55 (1.22, 1.74)
模型二						
模型二	糖尿病前期组	0.20	0.12	2.83	0.09	1.22 (0.97, 1.53)
	糖尿病组	0.21	0.09	5.26	0.02	1.23 (1.03, 1.48)
模型三						
模型三	糖尿病前期组	0.24	0.13	3.73	0.05 ^a	1.28 (1.00, 1.63) ^b
	糖尿病组	0.31	0.11	7.99	<0.01	1.36 (1.10, 1.69)

注: 敏感性分析一、二、三依次排除伴有肝硬化 ($n=321$)、服用阿司匹林 ($n=3\ 373$)、伴有全身性疾病 ($n=386$) 的体检者; ^a 确切值为 0.0536, ^b 确切值为 1.275 (0.996, 1.631)

究结果显示,糖尿病会使UGIB发病风险增加1.15~1.76倍^[12-13],本研究结果与之一致。笔者通过查阅国内外文献亦未发现关于糖尿病前期与新发UGIB关系的研究报道,本研究首次证实糖尿病前期体检者新发UGIB发病风险较正常血糖体检者明显升高,提示对于UGIB的防治,应同样重视糖尿病前期患者。

除糖尿病前期和糖尿病外,本研究发现的新发UGIB发病危险因素还包括年龄、性别、收缩压、血小板计数、肝硬化、全身性疾病,而增龄、男性、收缩压升高、肝硬化是目前公认的UGIB发病危险因素,其中以肝硬化作用最为显著,有研究证实肝硬化可通过门静脉高压所致脾功能亢进、增加出血风险等使UGIB发病风险升高8.55倍^[20]。另有研究表明,极易导致皮肤黏膜及各大脏器出血的全身性疾病可使UGIB发病风险升高2.51倍,而血小板在血管损伤时具有凝血、止血作用,血小板计数升高对UGIB的发病具有一定保护作用^[21-22]。

UGIB的发病机制复杂且多样,而FBG升高引发UGIB的可能机制包括以下3个方面:(1)糖尿病前期患者已存在不同程度微血管及大血管病变^[23],糖尿病患者氧化应激反应及多元醇代谢增强、蛋白激酶C激活等亦可导致微血管病变,进而引起胃黏膜损伤、出血^[24-25];(2)糖尿病患者体内促炎性细胞因子释放增加,血管生成受抑制,导致组织愈合延迟^[26];(3)糖尿病前期及糖尿病患者均存在神经病变,可导致痛觉迟钝及诊治延误,胃黏膜损伤、出血等易进展为UGIB^[27-28]。本研究证实新发UGIB发病密度随FBG升高而升高,提示临床应注意加强早期对FBG的控制效果。

需要指出的,本研究不仅证实糖尿病是新发UGIB的独立危险因素,还证实糖尿病前期亦是新发UGIB的独立危险因素,也可以说FBG ≥ 6.1 mmol/L即可增加新发UGIB发病风险,这为不同FBG对UGIB发病风险的影响研究提供了必要的完善和补充,对于合理控制FBG具有重要指导意义。因此,建议临床不仅要积极管理糖尿病患者FBG,也要对糖尿病前期患者给予足够重视,并通过对FBG ≥ 6.1 mmol/L者进行早期宣教、膳食和运动干预、定期监测血糖等而尽早将其FBG控制在6.1 mmol/L以下,以降低UGIB发病风险。

作者贡献:李兴雨、吴寿岭、张超负责文章的构思,研究的设计、实施与可行性分析,论文的修订及文章的质量控制及审校;李兴雨、马一涵、史旋、李欣然、刘玥、闫松、张艳敏负责数据收集、整理及统计学处理;李兴雨、张超负责结果的分析与解释,进行撰写论文等。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] THAM J, STANLEY A. Clinical utility of pre-endoscopy risk scores in upper gastrointestinal bleeding [J]. *Expert Rev*

Gastroenterol Hepatol, 2019, 13 (12): 1161-1167. DOI: 10.1080/17474124.2019.1698292.

[2] OAKLAND K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019, 42-43: 101610. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.04.003.

[3] WUERTH B A, ROCKEY D C. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (5): 1286-1293. DOI: 10.1007/s10620-017-4882-6.

[4] HREINSSON J P, GUDMUNDSSON S, KALAITZAKIS E, et al. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25 (1): 37-43. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835948e3.

[5] PASPATIS G A, KONSTANTINIDIS K, CHALKIADAKIS I, et al. Changing trends in acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece: a population-based study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24 (1): 102-103. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834c3a02.

[6] LOPERFIDO S, BALDO V, PIOVESANA E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70 (2): 212-224. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.051.

[7] THEOCHARIS G J, THOMOPOULOS K C, SAKELLAROPOULOS G, et al. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (2): 128-133. DOI: 10.1097/01.mcg.0000248004.73075.ad.

[8] PEERY A F, CROCKETT S D, MURPHY C C, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018 [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (1): 254-272. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.

[9] SIDDIQUE S M, MEHTA S J, LEWIS J D, et al. Rates of hospital readmission among medicare beneficiaries with gastrointestinal bleeding vary based on etiology and comorbidities [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (1): 90-97.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.039.

[10] CRYER B L, WILCOX C M, HENK H J, et al. The economics of upper gastrointestinal bleeding in a US managed-care setting: a retrospective, claims-based analysis [J]. *J Med Econ*, 2010, 13 (1): 70-77. DOI: 10.3111/13696990903526676.

[11] KIM S H, YUN J M, CHANG C B, et al. Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (48): 10643-10652. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10643.

[12] DE BERARDIS G, LUCISANO G, D'ETTORRE A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes [J]. *JAMA*, 2012, 307 (21): 2286-2294. DOI: 10.1001/jama.2012.5034.

[13] MOUKARBEL G V, SIGNOROVITCH J E, PFEFFER M A, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (18): 2226-2232. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp256.

(下转第1065页)

新诊断男性 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究

虎静



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 背景 糖尿病患者罹患骨质疏松症 (OP) 的风险较高, 持续高血糖对骨密度 (BMD) 的不良影响已有较多报道, 但血糖波动与 OP 的关系鲜有报道。**目的** 探讨新诊断男性 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血糖波动与 OP 的相关性。**方法** 前瞻性选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于宁夏回族自治区人民医院内分泌科就诊的 115 例新诊断男性 T2DM 患者, 计算其体质指数 (BMI); 空腹 8 h 以上于次日清晨抽取肘静脉血, 检测空腹血糖 (FPG)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、血脂指标〔总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)〕, 测定餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽 (FC-P)、餐后 2 h 胰岛素 (2 hINS)、餐后 2 h C 肽 (2 hC-P), 评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 测定糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 和腰椎 (L1~4) 的 BMD。通过监测患者的 7 段血糖 (三餐前血糖、三餐后 2 h 血糖、2:00 血糖) 评估血糖波动, 计算血糖的标准差 (SDBG)、餐后血糖波动幅度 (PPGE)、最大血糖波动幅度 (LAGE)、空腹血糖变异系数 (CV-FPG)、平均血糖 (MPG)。依据患者是否合并 OP 分为 T2DM 合并 OP 组 60 例及 T2DM 组 55 例。分析两组各指标的差异及血糖波动与 BMD 的相关性。**结果** T2DM 合并 OP 组 HOMA-IR、HbA_{1c}、SDBG、PPGE、LAGE、CV-FPG、MPG 高于 T2DM 组, HDL、FC-P、2 hC-P、BMD 低于 T2DM 组 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 新诊断男性 T2DM 患者的 BMD 与年龄、2 hPG、LDL、HOMA-IR、HbA_{1c}、SDBG、PPGE、LAGE 呈负相关 (r 值分别为 -0.501、-0.325、-0.436、-0.111、-0.603、-0.506、-0.324、-0.712, $P<0.05$), 与 Ca、2 hC-P 呈正相关 (r 值分别为 0.029、0.015, $P<0.05$); 校正年龄、BMI 后, BMD 与 2 hC-P 呈正相关 ($r=0.008$, $P<0.05$), 与 HbA_{1c}、SDBG、LAGE 呈负相关 (r 值分别为 0.519、0.285、0.399, $P<0.05$)。**结论** 对于新诊断男性 T2DM 患者来说 BMD 与 2 hC-P 呈正相关, 与 HbA_{1c}、SDBG、LAGE 呈负相关, 血糖波动与其 BMD 密切相关, 控制血糖波动对防治 OP 有积极作用。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 男性; 血糖; 骨密度; 骨质疏松; 血糖波动; 早期诊断

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.630

虎静. 新诊断男性 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1057-1060. [www.chinagp.net]

HU J. Glucose variability and osteoporosis in newly diagnosed male patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1057-1060.

Glucose Variability and Osteoporosis in Newly Diagnosed Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus HU Jing

Department of Endocrinology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, China

【Abstract】 Background Diabetic patients have high risk of osteoporosis. There have been many reports on the adverse effects of persistent hyperglycemia on bone mineral density (BMD), but there are few reports on the relationship between glucose variability and osteoporosis. **Objective** To explore the relationship between glucose variability and osteoporosis in newly diagnosed male T2DM patients. **Methods** 115 newly diagnosed male T2DM patients were prospectively selected from Department of Endocrinology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region from January 2018 to January 2019. Clinical data were collected, including calculated BMI, fasting plasma glucose, serum calcium, phosphorus, and lipid profile indicators (total cholesterol, triacylglycerol, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein) in the sample collected from the median cubital vein in the early morning after fasting for more than 8 hours, and 2-hour postprandial glucose, fasting insulin, fasting C-peptide (FC-P), 2-hour postprandial insulin, 2-hour postprandial C-peptide (2 hC-P), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), L1-L4 BMD, glucose variability evaluated based on plasma glucose measured at 7 time points (before and after three meals, and at 2:00), and calculated standard deviation of blood glucose (SDBG), postprandial glucose excursion (PPGE), largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), coefficient of variation for fasting plasma glucose (CV-FPG), and mean plasma glucose.

The above-mentioned indicators were compared between those who were detected with osteoporosis ($n=60$) and those without ($n=55$). Correlation of glucose variability with BMD was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** T2DM patients with osteoporosis were found with higher mean HOMA-IR, HbA_{1c}, SDBG, PPGE, LAGE, CV-FPG and mean plasma glucose, and lower mean high-density lipoprotein, FC-P, 2 hC-P and BMD compared to those without ($P<0.05$). BMD was negatively correlated with age, SDBG, PPGE, LAGE, 2 hPG, low-density lipoprotein, HOMA-IR and HbA_{1c} ($r=-0.501, -0.325, -0.436, -0.111, -0.603, -0.506, -0.324, -0.712, P<0.05$), and positively correlated with serum calcium and 2 hC-P ($r=0.029, 0.015, P<0.05$). After adjusting for age and BMI, BMD was positively correlated with 2 hC-P ($r=0.008, P<0.05$) and negatively correlated with HbA_{1c}, SDBG and LAGE ($r=0.519, 0.285, 0.399, P<0.05$). **Conclusion** BMD was positively correlated with 2 hC-P and negatively correlated with HbA_{1c}, SDBG and LAGE, indicating that glucose variability may be closely related to BMD in newly diagnosed male patients with T2DM, and controlling glucose variability may have a positive effect on the prevention and treatment of osteoporosis.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Male; Blood glucose; Bone density; Osteoporosis; Glucose variability; Early diagnosis

糖尿病和骨质疏松症(OP)均是常见的慢性代谢性疾病,近年来二者发病率逐年升高,给人类健康和经济发展带来了巨大的挑战^[1]。糖尿病患者发生OP所致骨折的风险要高于非糖尿病人群^[2],提示高糖状态使骨强度下降,导致骨折风险增加^[3]。因此糖尿病性OP被普遍认为是一种糖尿病并发症^[4]。糖尿病患者的骨密度(BMD)下降与高血糖关系密切,临床常用空腹血糖(FPG)、餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血糖波动“四位一体”评估血糖控制情况。HbA_{1c}不能反映血糖控制的全貌,尤其是不能反映血糖波动的幅度。目前能评估血糖波动的方法主要有两种,一种是动态血糖监测系统(CGMS),其能较为全面、连续、可靠地监测患者的血糖,但价格高、需专人操作、不易普及;另外一种自我血糖监测(SMBG),操作方便、简单、经济、有效,能较为全面地评估血糖波动。本研究采用SMBG评估血糖波动,不仅可以体现监测期的平均血糖,还可获得日内血糖波动、日间血糖波动、餐后血糖波动、最大血糖波动、空腹血糖变异及严重低糖血症等有效血糖控制信息,对于防治糖尿病及相关并发症具有重要意义。诊断OP的金标准为BMD,本研究就血糖控制与BMD之间的相关性进行研究,意在探索血糖波动与OP之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2018年1月—2019年1月于宁夏回族自治区人民医院内分泌科就诊的115例新诊断男性T2DM患者为研究对象,年龄40~70岁,均符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准^[5]。依据1999年WHO制定的OP诊断标准^[6]诊断OP。排除标准:合并感染、糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗状态;合并其他内分泌腺体疾病;合并自身免疫及风湿相关疾病;合并严重的心肝肾功能障碍、急性心脑血管意外;合并恶性肿瘤及其他代谢性骨病;正在服用类固醇激素、甲状腺激素、钙剂、维生素D制剂、双磷酸盐制剂;合并精神疾病、生活不能自理者;妊娠期妇女。本研究通过

宁夏回族自治区人民医院伦理委员会审批,患者对本研究均知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集患者的年龄、身高、清晨空腹体质量,并计算体质指数(BMI)。

1.2.2 实验室检查指标 空腹8 h以上于入院次日清晨抽取肘静脉血,检测FPG、血钙(Ca)、血磷(P)、血脂指标〔总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)〕,并进行75 g葡萄糖耐量试验测定餐后2 h血糖(2 hPG)。采用全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子XP)测定空腹胰岛素(FINS)及空腹C肽(FC-P)、餐后2 h胰岛素(2 hINS)及餐后2 hC肽(2 hC-P);采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$;采用高效液相法测定HbA_{1c};采用美国HOLOGIC公司生产的双能X线骨密度测量仪(DXA)测定腰椎(L1~4)的BMD(g/cm^2)。

血糖波动评估指标:监测7段血糖(三餐前血糖、三餐后2 h血糖、2:00血糖)。计算血糖的标准差(SDBG):一日内7次血糖的标准差;餐后血糖波动幅度(PPGE):三餐后2 h血糖与其相对应餐前血糖差值绝对值的平均值;最大血糖波动幅度(LAGE):一日内最大和最小血糖值之差;空腹血糖变异系数(CV-FPG):血糖标准差与平均血糖比所得的百分数;平均血糖(MPG):一日内7次血糖的平均值。

1.3 分组 依据患者是否合并OP分为T2DM合并OP组60例及T2DM组55例。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;采用Pearson相关分析探究新诊断男性T2DM患者BMD与血糖波动评估指标的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室检查指标比较 两组年龄、

BMI、FPG、Ca、P、TC、TG、LDL、2 hPG、FINS、2 hINS 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), T2DM 合并 OP 组 HDL、FC-P、2 hC-P、BMD 低于 T2DM 组, HOMA-IR、HbA_{1c}、SDBG、PPGE、LAGE、CV-FPG、MPG 高于 T2DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 新诊断男性 T2DM 患者 BMD 与 Ca、2 hC-P 呈正相关 ($P<0.01$), 与 年 龄、LDL、2 hPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、SDBG、PPGE、LAGE 呈负相关 ($P<0.05$), 与 BMI、FPG、P、TC、TG、HDL、FC-P、CV-FPG、MPG 无直线相关性 ($P>0.05$, 见表 2); 校正年龄、BMI 后, BMD 与 2 hC-P 呈正相关 ($r=0.008$, $P<0.05$), 与 HbA_{1c}、SDBG、LAGE 呈负相关 (r 值分别为 0.519, 0.285, 0.399, $P<0.05$)。

3 讨论

随着社会经济的发展、生活方式的改变及人口老龄化进程的加剧, T2DM 及 OP 的发病率呈逐年增高趋势。自 1948 年提出“糖尿病性骨质疏松症”的概念以来, 其越来越受到学者和临床医师重视。一项动物实验表明, 在糖尿病大鼠病程早期即出现成骨细胞数量下降、破骨细胞数量上升, 说明高血糖环境会造成骨形成减少、骨吸收增加^[7]。有研究表明糖尿病患者骨折风险较非糖尿病人群明显增加^[8], 但鲜有研究报道大幅度的血糖波动对 BMD 所产生的影响。

有细胞实验采用波动性高血糖和恒定高血糖对成骨细胞 MG63 细胞进行研究, 发现波动性高血糖较恒定高血糖更能加重 MG63 细胞的氧化应激反应, 抑制成骨细胞活性及增殖, 诱导细胞凋亡^[9]; 一项大鼠实验将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、糖尿病持续性高血糖组、糖尿病波动性高血糖组, 20 周后取右侧股骨进行骨组织学切片, 结果显示波动性高血糖相较于持续高血糖使骨矿化沉积率、骨形成率显著减低, 破骨细胞数量上升^[10], 提示波动性高血糖更能加重大鼠骨质疏松的程度。目前, 临床上鲜有关于血糖波动与 BMD 的相关研究, 故本研究就新诊断男性 T2DM 患者血糖波动评估指标与 BMD 的相关性进行研究, 有一定创新性。

糖尿病患者血糖波动的一个重要原因是餐后血糖未得到控制, 从而出现大幅度的血糖波动, 本研究结果提

示 BMD 与 2 hC-P 呈正相关, 其中 2 hC-P 反映胰岛的储备功能即在进餐引起血糖升高时机体释放胰岛素使血糖趋于稳定的能力, 胰岛储备功能较好的患者血糖波动幅度较小、BMD 更受保护; 本研究结果还提示 BMD 与 HbA_{1c}、SDBG、LAGE 呈负相关, 其中 HbA_{1c} 可反映近 3 月的血糖平均水平, SDBG、LAGE 可反映血糖波动的

表 1 T2DM 合并 OP 组和 T2DM 组一般资料及实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data and laboratory indicators between male T2DM patients with and without osteoporosis

项目	T2DM 合并 OP 组 (n=60)	T2DM 组 (n=55)	t 值	P 值
年龄 (岁)	61.5 ± 10.9	59.3 ± 12.7	1.436	0.154
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 4.1	25.6 ± 5.1	0.625	0.533
FPG (mmol/L)	9.9 ± 3.3	10.4 ± 4.2	-0.516	0.566
Ca (mmol/L)	2.29 ± 0.17	2.31 ± 0.14	0.537	0.593
P (mmol/L)	0.96 ± 0.13	0.99 ± 0.12	-1.192	0.236
TC (mmol/L)	4.72 ± 0.93	5.13 ± 2.03	-1.412	0.161
TG (mmol/L)	1.90 ± 1.48	2.16 ± 0.99	-1.097	0.275
HDL (mmol/L)	1.17 ± 0.24	1.28 ± 0.12	-3.065	0.003
LDL (mmol/L)	3.41 ± 0.68	3.58 ± 0.98	-1.088	0.279
2 hPG (mmol/L)	17.3 ± 4.3	15.8 ± 5.1	-1.781	0.078
FINS	2.52 ± 0.69	2.37 ± 0.44	0.220	0.059
FC-P (ng/ml)	1.89 ± 1.50	3.87 ± 1.74	-6.544	0.001
2 hINS	5.12 ± 2.07	4.99 ± 1.98	0.020	0.075
2 hC-P (ng/ml)	5.92 ± 2.68	8.84 ± 4.32	-4.395	0.001
HOMA-IR	4.73 ± 1.41	2.68 ± 1.45	7.683	0.001
HbA _{1c} (%)	9.5 ± 0.8	9.0 ± 1.0	3.065	0.003
BMD (g/cm ²)	0.91 ± 0.07	1.05 ± 0.08	-10.007	0.001
SDBG (mmol/L)	5.79 ± 1.12	3.58 ± 0.92	11.502	0.001
PPGE (mmol/L)	6.29 ± 1.41	5.32 ± 2.21	2.830	0.006
LAGE (mmol/L)	8.54 ± 1.92	6.52 ± 1.38	6.427	0.001
CV-FPG (%)	13.29 ± 4.37	3.12 ± 1.88	15.954	0.001
MPG (mmol/L)	11.76 ± 3.81	10.23 ± 2.95	2.392	0.018

注: BMI= 体质指数, FPG= 空腹血糖, Ca= 血钙, P= 血磷, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, 2 hPG= 餐后 2 h 血糖, FINS= 空腹胰岛素, FC-P= 空腹 C 肽, 2 hINS= 餐后 2 h 胰岛素, 2 hC-P= 餐后 2 h C 肽, HOMA-IR= 胰岛素抵抗指数, HbA_{1c}= 糖化血红蛋白, BMD= 骨密度, SDBG= 血糖的标准差, PPGE= 餐后血糖波动幅度, LAGE= 最大血糖波动幅度, CV-FPG= 空腹血糖变异系数, MPG= 平均血糖

表 2 BMD 与其他指标的相关性分析

Table 2 Correlation of bone mineral density with other indices

项目	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
<i>r</i> 值	-0.501	0.015	-0.506	0.029	0.331	0.009	0.018	0.044	-0.325	-0.436
<i>P</i> 值	0.029	0.312	0.061	0.007	0.108	0.085	0.057	0.122	0.017	0.004

项目	FC-P (ng/mL)	2 hC-P (ng/mL)	HOMA-IR	HbA _{1c} (%)	SDBG (mmol/L)	PPGE (mmol/L)	LAGE (mmol/L)	CV-FPG (%)	MPG (mmol/L)
<i>r</i> 值	-0.001	0.712	-0.111	-0.603	-0.506	-0.324	-0.712	0.015	-0.016
<i>P</i> 值	0.812	0.005	0.021	0.010	0.002	0.007	0.006	0.085	0.606

剧烈程度,说明持续的高血糖对BMD产生了不良影响,而剧烈的血糖波动则会进一步加重这种不良影响。综上,本研究结果提示大幅度的血糖波动会加重对骨骼组织的损害,容易引发BMD下降、导致OP。

可能的机制分析如下:(1)早有临床研究显示,餐后大幅度血糖波动较慢性持续高血糖更易触发氧化应激反应^[11],血糖的大幅度波动使抗氧化剂谷胱甘肽的水平降低^[12]并促进机体合成过量的超氧化物和过氧化氢^[13],进而引发机体氧化应激反应。(2)机体氧化应激反应加剧导致糖基化终末产物(AGEs)大量存在于骨组织及血循环中,AGEs在骨组织积聚会使I型胶原蛋白合成减少、降解增多,引起骨组织韧性和弹性变差,骨胶原基质硬化,骨的韧性及延展性等生物力学特性改变,致使骨质量下降,骨脆性增加^[14];在血循环中,AGEs与多种细胞表面的非酶糖基化终末产物受体结合,促使白细胞介素6(IL-6)表达增加,刺激破骨细胞前体细胞向破骨细胞转变,增加破骨细胞活性,导致骨吸收增加,并通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和胞质途径促进成骨细胞的凋亡^[15]。(3)维生素D不仅可以直接促进钙吸收,还可抑制辅助性T细胞1型介导的炎症反应^[16],波动性高血糖会加剧肾脏内皮细胞功能损伤,使1- α 羟化酶活性降低,造成活性维生素D合成减少,从而使机体从肠道吸收钙减少,并加重炎症反应过程。(4)波动性高血糖可影响血清血管内皮细胞生长因子A(VEGF-A)的表达,减少骨骼微环境中促血管生成因子的含量,损害骨骼的供血^[17],引起广泛的糖尿病微血管病变,导致骨组织的血供及营养变差。

综上所述,波动性高血糖较慢性持续高血糖更能加剧氧化应激反应和炎症反应,对骨组织产生更严重的破坏。本研究结果提示高血糖会对BMD产生不良影响,而剧烈波动的血糖则会进一步加剧这种不良影响,更易对骨骼组织产生损害、引起BMD降低、增加骨折风险,有一定的临床指导意义。在临床上,降糖的同时要注意减少血糖波动,继而减轻血糖波动对骨骼组织的损害,为防止糖尿病患者罹患OP起到积极作用。但本研究样本较少,未就患者饮食、季节等对BMD的影响进行分析,存在一些不足之处,今后仍需要大样本、设计严谨的研究来分析血糖波动与OP的关系。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FEDERATION I D. IDF diabetes atlas—seventh edition [M]. Diabetes Res Clin Pract, 2015: 1–142.
- [2] LOOKER A C, EBERHARDT M S, SAYDAH S H. Diabetes and fracture risk in older US adults [J]. Bone, 2016, 82: 9–15. DOI: 10.1016/j.bone.2014.12.008.
- [3] SCHWARTZ A V. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2011, 305 (21): 2184. DOI: 10.1001/jama.2011.715.
- [4] RUBIN M R. Skeletal fragility in diabetes [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1402 (1): 18–30. DOI: 10.1111/nyas.13463.
- [5] Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 1997, 20 (7): 1183–1197. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10 (5): 413–444. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.118.
- [7] JANGHORBANI M, VAN DAM R M, WILLETT W C, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166 (5): 495–505. DOI: 10.1093/aje/kwm106.
- [8] ALEXOPOULOU O, JAMART J, DEVOGELAER J P, et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients [J]. Diabetes Metab, 2006, 32 (5): 453–458. DOI: 10.1016/s1262-3636 (07) 70303-8.
- [9] 周玮, 万利, 张勇, 等. 高糖及高糖波动对MG63细胞株氧化应激的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17 (12): 1048–1051. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2011.12.004.
- [10] 杜凌超, 郭明明, 徐嘉, 等. 波动性高血糖对大鼠骨质疏松的影响 [J]. 新医学, 2013, 44 (4): 278–281. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2013.04.017.
- [11] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2006, 295 (14): 1681. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
- [12] TSAI C J, HSIEH C J, TUNG S C, et al. Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98 (2): 257–263. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.013.
- [13] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40 (2): 221–226. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487.
- [14] MASCITELLI L, PEZZETTA F. Diabetes and osteoporotic fractures [J]. Can Med Assoc J, 2007, 177 (11): 1391–1392. DOI: 10.1503/cmaj.1070141.
- [15] ALIKHANI M, ALIKHANI Z, BOYD C, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways [J]. Bone, 2007, 40 (2): 345–353. DOI: 10.1016/j.bone.2006.09.011.
- [16] ARNSEN Y, AMITAL H, SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66 (9): 1137–1142. DOI: 10.1136/ard.2007.069831.
- [17] KAYAL R A, SIQUEIRA M, ALBLOWI J, et al. TNF- α mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis Through FOXO1 [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25 (7): 1604–1615. DOI: 10.1002/jbmr.59.

(收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-09-22)

(本文编辑: 赵跃翠)

基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预对2型糖尿病患者血糖波动的影响



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

叶军*, 汪运生, 叶帅, 邹玲玲

【摘要】背景 最新研究表明,血糖波动(血糖变异性)能够通过多种途径参与糖尿病慢性并发症的发生及发展。良好的血糖监测可以全面反映患者的血糖变化,而采取有效的血糖波动控制策略对糖尿病的防治至关重要。**目的** 探讨基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预对2型糖尿病患者血糖波动的影响。**方法** 选取2019年1月—2020年1月合肥市第二人民医院收治的2型糖尿病患者100例,并采用随机数字表法将其分为对照组和研究组,各50例。研究组患者依据基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统监测的血糖进行干预,对照组患者依据常规指尖血糖进行干预,对比两组患者干预第3、6、9天时空腹血糖变异系数(CV-FPG)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)、平均血糖波动幅度(MAGE),以及低血糖发生例次和血糖达标时间。**结果** 干预第3、6、9天,研究组CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE均低于对照组($P<0.05$);两组干预第6天CV-FPG、LAGE及MAGE均低于干预第3天,研究组干预第6天PPGE低于干预第3天($P<0.05$);两组干预第9天CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE均低于干预第3天,研究组干预第9天CV-FPG、PPGE及LAGE均低于干预第6天($P<0.05$)。研究组患者低血糖发生例次少于对照组,血糖达标时间短于对照组($P<0.001$)。**结论** 以瞬感扫描式葡萄糖监测系统为基础制定2型糖尿病患者的血糖干预措施可明显降低血糖波动幅度、缩短血糖达标时间、减少低血糖的发生,具有一定的临床应用价值。

【关键词】 糖尿病, 2型; 瞬感扫描式葡萄糖监测系统; 血糖; 血糖监测

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.625

叶军, 汪运生, 叶帅, 等. 基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预对2型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1061-1065. [www.chinagp.net]

YE J, WANG Y S, YE S, et al. Effect of interventions according to FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System-measured glucose on glucose variability in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1061-1065.

Effect of Interventions According to FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System-measured Glucose on Glucose Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus YE Jun*, WANG Yunsheng, YE Shuai, ZOU Lingling

Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China

*Corresponding author: YE Jun, Associate chief physician; E-mail: zhuimeng13140323@163.com

【Abstract】Background The latest research shows that glucose variability plays a role in the occurrence and development of type 2 diabetes-related chronic complications through a variety of ways. So in order to treat and prevent diabetes, it is essential to take interventions to effectively control glucose variability according to well monitored glucose changes. **Objective**

To investigate the effect of interventions according to FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System-measured glucose on glucose variability in type 2 diabetics. **Methods** 100 type 2 diabetics were selected from the Second People's Hospital of Hefei from January 2019 to January 2020, and equally randomized into control group and study group, treated with interventions according to the glucose measured by finger-stick glucose monitoring, and FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System, respectively. The variation coefficient of fasting plasma glucose (CV-FPG), postprandial glucose excursion (PPGE), largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), and mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) at the end of the 3rd, 6th and 9th days of intervention, and number of hypoglycemia attacks as well as the time of reaching the glycemic control objective during the 9-day intervention of both groups were compared. **Results** On the 3rd, 6th and 9th days of group-specific intervention, the mean CV-FPG, PPGE, LAGE and MAGE of study group were all lower than those of the control group

基金项目: 2016年安徽省卫生计生委科研计划项目(12070403043)——社区慢病管理对2型糖尿病患者糖化血红蛋白的影响
230011 安徽省合肥市第二人民医院内分泌科

*通信作者: 叶军, 副主任医师; E-mail: zhuimeng13140323@163.com

本文数字出版日期: 2020-09-23

($P<0.05$)。Compared with 3-day group-specific intervention, 6-day group-specific intervention lowered CV-FPG, LAGE and MAGE more significantly in the control group ($P<0.05$), and lowered CV-FPG, LAGE, MAGE and PPGE more significantly in the study group ($P<0.05$); 9-day group-specific intervention lowered CV-FPG, PPGE, LAGE and MAGE more obviously in both groups ($P<0.05$); 9-day group-specific intervention lowered CV-FPG, PPGE, and LAGE more notably in the study group than 6-day group-specific intervention ($P<0.05$)。The study group had less number of hypoglycemia attacks and used less time of reaching the glycemic control objective ($P<0.001$)。Conclusion Interventions according to the glucose measured by FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System may reduce the amplitude of glycemic excursion, shorten the time of reaching the glycemic control objective and reduce the incidence of hypoglycemia, which has certain clinical application value.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System; Blood glucose; Blood glucose monitoring

长期以来,临床多认为糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平的控制是糖尿病患者血糖管理的关键,然而最新研究表明,相较于 HbA_{1c} 水平,血糖波动(血糖变异性)对疾病的影响更深远^[1-2],且其能够通过损伤内皮细胞功能、激活氧化应激反应等多种途径参与糖尿病慢性并发症的发生及发展^[3]。因此,给予患者良好的血糖监测,全面反映患者的血糖变化对糖尿病的防治尤为重要。最新研究显示,瞬感扫描式葡萄糖监测系统作为一种血糖监测工具,可连续记录14 d血糖值,进而预测血糖波动趋势,有利于指导临床采取有效的控制血糖波动策略^[4-5]。本研究以瞬感扫描式葡萄糖监测系统为基础制定血糖干预措施,对比观察了基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预以及基于常规指尖采血的血糖干预对2型糖尿病患者血糖波动的影响,以期临床提供更便捷的血糖监测方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月—2020年1月合肥市第二人民医院收治的2型糖尿病患者100例,并采用随机数字表法将其分为对照组和研究组,各50例。两组患者性别、年龄、糖尿病病程、体质指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)及 HbA_{1c} 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,见表1)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。本研究经合肥市第二人民医院伦理委员会批准,且所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中的2型糖尿病诊断标

本研究价值:

最新研究显示,能否给予糖尿病患者全面的血糖监测,并根据血糖波动趋势采取有效治疗手段与患者的预后密切相关。近年来,瞬感扫描式葡萄糖监测系统虽因能够预测血糖波动趋势而被广泛应用于糖尿病患者的血糖监测,但尚缺乏与之对应的规范化治疗策略,本研究以瞬感扫描式葡萄糖监测系统为基础制定血糖干预措施,旨在填补这一临床空白,改善糖尿病患者的预后。

准^[6];年龄 >18 岁。排除标准:合并自身免疫系统疾病或严重血液系统疾病者;合并严重心、肝、肾等脏器功能不全者;有感染、手术等可能影响血糖指标监测的情况者;依从性较差、无法配合治疗者;妊娠、备孕或哺乳期女性。

1.3 研究方法

1.3.1 干预方法 对照组患者行常规血糖干预:根据患者日常饮食习惯、营养需求及血糖,指导患者饮食;根据患者FPG、2 hPG及 HbA_{1c} 水平制定血糖管理方案,由护士严格执行,并根据后期指尖血糖监测结果及时调整方案,以控制血糖。

研究组患者根据瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖监测结果予以干预。

1.3.2 血糖监测 研究组患者均于入组前24 h开始采用瞬感扫描式葡萄糖监测系统进行血糖监测:上臂背侧皮肤常规酒精消毒后,无菌条件下置入传感器并启动传感器,开启扫描仪(每15 min自动测量1次并记录)。

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	BMI (kg/m^2)	FPG ($mmol/L$)	2 hPG ($mmol/L$)	HbA_{1c} (%)
对照组	50	32/18	53.5 ± 21.5	7.3 ± 4.2	26.4 ± 4.6	8.1 ± 1.6	17.1 ± 6.5	8.0 ± 1.4
研究组	50	29/21	50.1 ± 18.5	6.7 ± 3.5	25.5 ± 4.2	7.9 ± 1.2	15.8 ± 5.1	7.9 ± 1.2
$t(\chi^2)$ 值		0.378 ^a	0.835	0.765	1.031	0.687	1.095	0.383
P 值		0.539	0.406	0.446	0.305	0.494	0.276	0.702

注:^a为 χ^2 值;BMI=体质指数,FPG=空腹血糖,2 hPG=餐后2 h血糖, HbA_{1c} =糖化血红蛋白

对照组患者采用常规血糖仪进行FPG及2 hPG监测及指导血糖干预的同时,佩戴瞬感扫描式葡萄糖监测系统作为后期研究数据收集使用(监测期间的监测结果对研究者单盲)。

1.3.3 基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统血糖干预的构建

成立血糖干预小组,由3名内分泌科医师(具有副主任医师及主治医师职称)、3名护士(1名内分泌科护士长、2名内分泌科护士)和1名营养师组成,开展血糖干预培训,学习瞬感扫描式葡萄糖监测系统的使用方法,并能够指导患者自行监测;根据患者的血糖监测结果及时调整血糖干预措施,掌握层级对应的血糖干预方式;根据患者的血糖及饮食习惯,指导患者按照营养师的营养配置方案科学合理进食等,培训总时长3 h。

根据患者瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖监测结果给予患者相应的血糖干预:(1)营养师根据患者的理想体质量、活动强度等计算患者24 h摄入热量,按照患者的血糖及饮食习惯制定个性化的营养进食方案,其中碳水化合物占总热量的60%、脂肪占总热量的20%、蛋白质占总热量的20%(主食统一为馒头,研究期间均由医院食堂统一配餐),由护士指导并监督患者执行营养进食方案;(2)3名内分泌科医师根据研究组患者入组前24 h瞬感扫描式葡萄糖监测系统监测的血糖结果,分析其血糖波动规律,并根据分析结果初步制定及调整药物用量、用药时间等(如根据患者血糖峰值出现频率制定用药次数,并将用药时间设定在峰值出现前2 h等),由护士严格执行;(3)3名内分泌科医师每天根据患者瞬感扫描式葡萄糖监测系统监测结果调整血糖管理方案。

1.4 观察指标 对比两组患者血糖干预第3、6、9天时空腹血糖变异系数(CV-FPG,即2 d及2 d以上空腹血糖标准差与均数的比值)、餐后血糖波动幅度(PPGE,即三餐后2 h的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值)、最大血糖波动幅度(LAGE,即24 h内最高血糖值与最低血糖值的差值)、平均血糖波动幅度(MAGE,即根据第1个连续两点血糖差的绝对值大于1个血糖标准差的有效血糖波动方向计算血糖波动幅度,所有血糖

波动幅度的均值为MAGE),并观察9 d内低血糖^[6](FPG≤3.9 mmol/L)发生例次、血糖达标^[6](FPG<7.0 mmol/L,2 hPG<10.0 mmol/L)时间。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量数据采用多因素重复测量方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE比较 干预方法与时间对CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE不存在交互作用($P>0.05$);干预方法、时间对CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE主效应均显著($P<0.001$)。干预第3、6、9天,研究组CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组干预第6天CV-FPG、LAGE及MAGE均低于干预第3天,研究组干预第6天PPGE低于干预第3天,差异有统计学意义($P<0.05$);两组干预第9天CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE均低于干预第3天,研究组干预第9天CV-FPG、PPGE及LAGE均低于干预第6天,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.2 两组低血糖发生例次和血糖达标时间比较 研究组患者低血糖发生例次为(3.2 ± 1.2)例次、血糖达标时间为(5.5 ± 2.6)d;对照组患者低血糖发生例次为(7.4 ± 3.7)例次、血糖达标时间为(9.4 ± 3.6)d。研究组患者低血糖发生例次少于对照组,血糖达标时间短于对照组,差异有统计学意义($t=5.914, 4.810, P<0.001$)。

3 讨论

目前研究证实,良好控制血糖可明显降低糖尿病相关并发症的发生,改善患者生存质量^[7-8]。然而,DE BLOCK等^[9]研究显示,患者采用常规血糖干预48 h内仅有22%的时间将血糖控制在了正常水平,距离严格血糖控制的目标甚远。采用快速指尖末梢血、动脉血或静脉血检测血糖仅能反映某一时间点的血糖值,难以反映血糖的波动和变化趋势,更难以发现无症状高血糖、

表2 两组患者干预第3、6、9天CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of mean CV-FPG, PPGE, LAGE and MAGE between the two groups on the 3rd, 6th and 9th days of intervention

组别	例数	CV-FPG			PPGE (mmol/L)			LAGE (mmol/L)			MAGE (mmol/L)		
		第3天	第6天	第9天	第3天	第6天	第9天	第3天	第6天	第9天	第3天	第6天	第9天
对照组	50	0.44±0.22	0.30±0.15 ^a	0.24±0.12 ^a	2.14±1.38	1.87±1.23	1.46±1.31 ^a	7.21±2.45	6.51±1.86 ^a	5.23±1.40 ^a	3.32±1.24	2.70±1.09 ^a	2.25±0.94 ^a
研究组	50	0.36±0.10 ^a	0.21±0.11 ^a	0.14±0.06 ^{abc}	1.48±0.84 ^a	1.16±0.62 ^a	0.75±0.32 ^{abc}	5.94±1.71 ^a	4.48±1.22 ^{ac}	3.24±1.09 ^{abc}	2.55±1.11 ^a	2.04±0.86 ^{ac}	1.64±0.58 ^{ac}
F值		$F_{交互}=0.135, F_{时间}=62.480, F_{组间}=32.840$			$F_{交互}=0.020, F_{时间}=34.200, F_{组间}=11.890$			$F_{交互}=1.612, F_{时间}=82.200, F_{组间}=49.340$			$F_{交互}=0.170, F_{时间}=35.160, F_{组间}=25.010$		
P值		$P_{交互}=0.874, P_{时间}<0.001, P_{组间}<0.001$			$P_{交互}=0.980, P_{时间}<0.001, P_{组间}<0.001$			$P_{交互}=0.201, P_{时间}<0.001, P_{组间}<0.001$			$P_{交互}=0.844, P_{时间}<0.001, P_{组间}<0.001$		

注: CV-FPG=空腹血糖变异系数, PPGE=餐后血糖波动幅度, LAGE=最大血糖波动幅度, MAGE=平均血糖波动幅度;与第3天比较,^a $P<0.05$;与第6天比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$

低血糖状态,无法合理指导血糖控制^[10-11]。特别是有研究证实,根据传统血糖监测结果实施强化胰岛素治疗可使患者出现严重低血糖的风险增加6倍^[12],90 d病死率增加2.6%^[13]。给予患者连续血糖监测,进而预测血糖波动趋势并采取有效的控制血糖波动策略已迫在眉睫。

瞬感扫描式葡萄糖监测系统是通过葡萄糖感应器监测皮下组织液葡萄糖浓度而间接反映血糖水平的监测技术,可连续、全面、可靠地反映全天血糖波动趋势^[14-15],帮助医师及时调整药物用量,进而有效预防高血糖或低血糖的发生,达到安全有效控制血糖的目的^[16-17],弥补了间断监测某一时间点血糖值无法体现真实血糖控制水平的不足^[18]。本研究中,研究组患者采用瞬感扫描式葡萄糖监测系统进行血糖监测,并给予基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预措施,干预第3、6、9天CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE均明显低于对照组,且随着血糖干预时间的延长,CV-FPG、PPGE、LAGE及MAGE也呈现逐渐降低的趋势。可见,基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预更有利于血糖的控制,降低血糖波动幅度。另外,研究组患者低血糖发生例次少于对照组,血糖达标时间短于对照组。可见,基于瞬感扫描式葡萄糖监测系统的血糖干预还可缩短血糖达标时间,减少低血糖的发生。

综上所述,以瞬感扫描式葡萄糖监测系统为基础制定2型糖尿病患者的血糖干预措施;可明显降低血糖波动幅度、缩短血糖达标时间、减少低血糖的发生,具有一定的临床应用价值,并值得进行多中心大样本研究进一步深入探讨。

作者贡献:叶军进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,撰写论文,对文章整体负责,监督管理;汪运生、叶帅、邹玲玲进行数据收集;叶军、汪运生进行数据整理,统计学处理,结果的分析与解释,论文的修订,负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 蔡爱民,周琪,吴思思.扫描式葡萄糖监测系统在糖尿病患者中的应用效果观察[J].当代医学,2019,25(29):173-174. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.29.073.
- [2] 贾童林,陈刚,武俊伟,等.应用瞬感扫描式葡萄糖监测系统观察阿卡波糖对2型糖尿病患者血糖波动的影响[J].中国糖尿病杂志,2019,27(7):532-538. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.07.011.
- [3] JIA T L, CHEN G, WU J W, et al. Evaluation of efficacy of Acarbose on glycemic variability using FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2019, 27(7): 532-538. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.07.011.
- [4] 王意娟.辅理善瞬感扫描式葡萄糖监测系统在临床应用中的护理效果及对生活质量影响分析[J].临床护理杂志,2019,18(4):46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8933.2019.04.017.
- [5] 蔡玲莉,周健,贾伟平.瞬感扫描式葡萄糖监测系统的临床研究进展[J].中华内科杂志,2018,57(11):858-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.014.
- [6] 陈茂源,苏晓飞,李惠琴,等.扫描式葡萄糖监测系统对2型糖尿病患者血糖谱的影响[J].中国医师进修杂志,2019,42(3):244-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2019.03.012.
- [7] CHEN M Y, SU X F, LI H Q, et al. Effect of flash glucose monitoring on ambulatory glucose profile in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2019, 42(3): 244-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2019.03.012.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [9] KHARDORI N. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe Sepsis[J]. Yearb Med, 2008, 2008: 90-91. DOI: 10.1016/s0084-3873(08)79064-3.
- [10] JIN S M, KIM T H, OH S, et al. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring[J]. Diabet Med, 2015, 32(2): 274-279. DOI: 10.1111/dme.12607.
- [11] DE BLOCK C, MANUEL-Y-KEENOY B, VAN GAAL L, et al. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring[J]. Diabetes Care, 2006, 29(8): 1750-1756. DOI: 10.2337/dc05-2353.
- [12] 施云,沈敏,徐湘婷,等.扫描式葡萄糖监测系统对1型糖尿病患者血糖控制的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(5):383-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.05.006.
- [13] SHI Y, SHEN M, XU X T, et al. Impact of flash glucose monitoring on glycemic control in type 1 diabetic patients[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 35(5): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.05.006.
- [14] 俞孝芳,张龙,张赛飞,等.扫描式葡萄糖监测系统动态监测的组织液葡萄糖与毛细血管快速血糖的相关性[J].浙江医学,2018,40(11):1217-1220. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.11.2018-406.
- [15] YU X F, ZHANG L, ZHANG S F, et al. Consistence of interstitial glucose measured by the flash glucose monitoring system with capillary blood glucose[J]. Zhejiang Medical Journal, 2018, 40(11): 1217-1220. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.11.2018-406.
- [16] GRIESDALE D E, DE SOUZA R J, VAN DAM R M, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. J De L'association Med Can, 2009, 180(8): 821-827. DOI: 10.1503/cmaj.090206.
- [17] NICE-SUGAR STUDY INVESTIGATORS, FINFER S, CHITTOCK D R, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.

- [14] 中华医学会糖尿病学分会血糖监测学组. 中国扫描式葡萄糖监测技术临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(11): 697-700. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.11.001.
- [15] PETERS A L, AHMANN A J, BATTELINO T, et al. Diabetes technology—continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3922-3937. DOI: 10.1210/je.2016-2534.
- [16] PETERS J E, MOUNT E, HUGGINS C E, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: changes in dietary habits, composition and quality of life [J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(4): E300-305. DOI: 10.1111/jpc.12162.
- [17] DAMIANO E R, MCKEON K, EL-KHATIB F H, et al. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite [J]. J Diabetes Sci Technol, 2014, 8(4): 699-708. DOI: 10.1177/1932296814532203.
- [18] NAARAYAN S A, VARADHARAJAN P, DHAKSHAYANI R V, et al. Free style libre pro (FSLP) flash glucose monitor (FGM) ——a novel monitoring tool for children with type 1 diabetes mellitus [J]. Indian Pediatr, 2018, 55(6): 524-525.

(收稿日期: 2020-03-16; 修回日期: 2020-07-23)

(本文编辑: 贾萌萌)

(上接第 1056 页)

- [14] CHI T Y, ZHU H M, ZHANG M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) -induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(18): e0665. DOI: 10.1097/MD.00000000000010665.
- [15] SHEN X, WU S, XU R, et al. Neck circumference is associated with hyperuricemia: a cross-sectional study [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(9): 2373-2381. DOI: 10.1007/s10067-019-04541-1.
- [16] MA C, GUROL M E, HUANG Z, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: a prospective study [J]. Neurology, 2019, 93(5): e445-457. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007853.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [18] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案 (2009 年) [J]. 中华消化内镜杂志, 2010, 27(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.01.001.
- Committee of Esophageal Varicosity, Society of Digestive Endoscopy of Chinese Medical Association. Tentative guidelines for endoscopic diagnosis and treatment of varicosity and variceal bleeding in digestive tract (2009) [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2010, 27(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.01.001.
- [19] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 (2018 年, 杭州) [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(3): 173-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005.
- Chinese Journal of Internal Medicine, National Medical Journal of China, Chinese Journal of Digestion, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (2018, Hangzhou) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2019, 58(3): 173-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.005.
- [20] 方园, 沈翔, 张慧. 肝硬化门脉高压所致上消化道出血的影响因素分析 [J]. 肝脏, 2020, 25(6): 607-610.
- [21] WANG J, CUI Y, WANG J, et al. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2017, 20(4): 425-431.
- [22] JUST V P, HØJRUP K G, SPERLING S, et al. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2019, 94(8): 891-901. DOI: 10.1002/ajh.25512.
- [23] 胡睿婷, 宋滇平. 糖尿病前期与微血管病变 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5(10): 2817-2820. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.10.002.
- [24] CICCONE M M, SCICCHITANO P, CAMELI M, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review [J]. J Diabetes Metab, 2014, 5(4): 364. DOI: 10.4172/2155-6156.1000364.
- [25] HASPULA D, VALLEJOS A K, MOORE T M, et al. Influence of a hyperglycemic microenvironment on a diabetic versus healthy rat vascular endothelium reveals distinguishable mechanistic and phenotypic responses [J]. Front Physiol, 2019, 10: 558. DOI: 10.3389/fphys.2019.00558.
- [26] HARSCH I A, BRZOZOWSKI T, BAZELA K, et al. Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 481(2/3): 249-260. DOI: 10.1016/j.ejphar.2003.09.019.
- [27] ZIEGLER D, RATHMANN W, DICKHAUS T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 [J]. Diabetes Care, 2008, 31(3): 464-469. DOI: 10.2337/dc07-1796.
- [28] SINGLETON J R, SMITH A G. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? [J]. Curr Diab Rep, 2007, 7(6): 420-424. DOI: 10.1007/s11892-007-0070-y.

(收稿日期: 2020-08-14; 修回日期: 2020-11-29)

(本文编辑: 鹿飞飞)

• 论著 •

不同性别 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

林珍*, 王琦, 周艳辉, 祝叶, 王康鸣

【摘要】 背景 动脉粥样硬化是 2 型糖尿病患者常见的并发症之一, 可引起严重心脑血管事件, 甚至导致死亡率增加。不同性别的 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的影响因素可能不同。**目的** 探讨不同性别 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素。**方法** 选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月在海口市人民医院内分泌科和全科医学科门诊确诊的 2 型糖尿病患者 166 例, 收集患者的一般资料, 并测量踝肱血管指数 (CAVI) 和踝臂指数 (ABI)。**结果** 166 例患者中, 男 113 例, 女 53 例。男性患者中, 年龄、吸烟、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)/ 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、糖化血红蛋白、C 反应蛋白均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈正相关 ($P<0.05$) ; 收缩压、空腹血糖均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈负相关 ($P<0.05$) 。女性患者中, 年龄、LDL-C/HDL-C、糖化血红蛋白、C 反应蛋白均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈正相关 ($P<0.05$) ; 收缩压、空腹血糖均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈负相关 ($P<0.05$) 。多元线性回归分析结果显示, 年龄、吸烟是男性 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比的影响因素 ($P<0.05$) , 空腹血糖是男性 2 型糖尿病患者 CAVI 的影响因素 ($P<0.05$) ; 年龄、LDL-C/HDL-C、空腹血糖是女性 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比的影响因素 ($P<0.05$) 。**结论** 年龄、吸烟是男性 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素; 年龄、LDL-C/HDL-C、空腹血糖是女性 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 动脉粥样硬化; 踝肱血管指数; 踝臂指数; 性别因素; 影响因素分析

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.053

林珍, 王琦, 周艳辉, 等. 不同性别 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1066-1070. [www.chinagp.net]

LIN Z, WANG Q, ZHOU Y H, et al. Sex-specific risk factors for indicators of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1066-1070.

Sex-specific Risk Factors for Indicators of Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus LIN Zhen*, WANG Qi, ZHOU Yanhui, ZHU Ye, WANG Kangming

Department of General Practice, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

*Corresponding author: LIN Zhen, Attending physician; E-mail: hklizhen@sohu.com

【Abstract】 **Background** Atherosclerosis is one of common complications in type 2 diabetes, which can cause serious cardiovascular and cerebrovascular events, leading to increased mortality. The risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetics may have sexual differences. **Objective** To explore the sex-specific risk factors for indicators of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Methods** 166 outpatients with type 2 diabetes were selected from Department of Endocrinology, and Department of General Medicine, Haikou People's Hospital from March 2017 to March 2018. General data including demographics and cardio ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) and so on were collected. **Results** Among the 166 patients, 113 were males and 53 were females. In male patients, age, smoking, LDL-C/HDL-C ratio, glycosylated hemoglobin, and C-reactive protein were all positively correlated with CAVI, ABI, or the percentage of exercise-induced ABI decrease ($P<0.05$). Systolic blood pressure and fasting blood glucose were all negatively correlated with CAVI, ABI or the percentage of exercise-induced ABI decrease ($P<0.05$). In female patients, age, LDL-C/HDL-C ratio, glycosylated hemoglobin, and C-reactive protein were positively correlated with CAVI, ABI, or the percentage of exercise-induced ABI decrease ($P<0.05$). Systolic blood pressure and fasting blood glucose were all negatively correlated with CAVI, ABI, or the percentage of exercise-induced ABI decrease ($P<0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that in men, age and smoking were the influencing factors of

570208 海南省海口市人民医院全科医学科

*通信作者: 林珍, 主治医师; E-mail: hklizhen@sohu.com

本文数字出版日期: 2020-09-27

CAVI, ABI, and the percentage of exercise-induced ABI decrease ($P<0.05$), and fasting blood glucose was the influencing factor of CAVI ($P<0.05$). Age, fasting blood glucose, and LDL-C/HDL-C ratio were the influencing factors of CAVI, ABI, and the percentage of exercise-induced ABI decrease in women ($P<0.05$). **Conclusion** Atherosclerosis may appear to be associated with older age and smoking in type 2 male diabetics, and with older age, LDL-C/HDL-C ratio and elevated fasting blood glucose in type 2 female diabetics.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Atherosclerosis; Cardio-ankle vascular index; Ankle brachial index; Sex factors; Root cause analysis

动脉粥样硬化是2型糖尿病患者常见的并发症之一,可引起严重的心脑血管事件^[1]。研究发现,2型糖尿病患者动脉粥样硬化有性别和年龄的差异。衰老能加快动脉粥样硬化^[2],与相同年龄的男性相比,绝经前女性动脉粥样硬化的速度因为性激素的作用明显减缓^[3],但是,绝经后女性2型糖尿病患者心脑血管并发症发生率升高^[4]。女性2型糖尿病患者腹型肥胖、高血压、血脂异常和代谢综合征的发生更普遍^[5]。

2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化导致的外周动脉疾病(PAD)发生风险更高^[6],而踝臂指数(ABI)是PAD的诊断指标之一^[7]。糖尿病患者体内的钙易于在动脉血管壁中沉积,尤其是踝动脉,从而导致动脉壁僵硬及踝部高血压,引起ABI升高^[8]。有研究指出ABI高(>1.3)或ABI低(<0.9)的患者均是高PAD风险^[9]。心踝血管指数(CAVI)和ABI是评价主动脉和下肢动脉硬度的常规无创指标^[10],分别反映主动脉和下肢动脉粥样硬化的程度。可以使用自动装置同时测量CAVI和ABI。基于此,本研究通过测量2型糖尿病患者动脉粥样硬化进展的指标——CAVI和ABI而探讨不同性别2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年3月—2018年3月在海口市人民医院内分泌科和全科医学科门诊确诊的2型糖尿病患者166例,其中男113例,女53例;年龄48~84岁,平均年龄(67.9 ± 9.4)岁。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[11]中的2型糖尿病诊断标准;(2)年龄 ≥ 30 周岁;(3)经研究者说明研究目的后自愿配合。排除标准:(1)存在急性或严重糖尿病并发症;(2)伴有严重的身心疾病或影响到意识;(3)重症和终末期疾病。本研究获得海口市人民医院伦理委员会批准。患者均知情同意。

1.2 测试方法 收集患者的基本资料,包括性别、年龄、吸烟情况(累计吸烟1年以上且平均10支/d)、饮酒情况(既往累计饮酒超过1年)、体质指数(BMI)、收缩压、舒张压,高血压的诊断参照《中国高血压防治指南2010》^[12]。抽取患者清晨空腹8 h以上静脉血6 ml,以8 000 r/min的速率离心5 min,离心半径8 cm,留取血清,采用酶法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),采用基于葡萄糖氧化酶(GOD)-过氧化氢电极方法的自动葡萄糖分析仪(ADAMS Glucose GA-1171)检测空腹血糖,采用高效液相色谱法、全自动糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白,采用胶乳凝集免疫光度法测定C反应蛋白。同时留取患者尿液20 ml,采用双缩脲法检测尿蛋白水平。蛋白尿诊断标准:尿蛋白定性实验为阳性或24 h尿蛋白定量 >150 mg/24 h。

1.3 动脉粥样硬化指标的检测 患者取仰卧位,使用北京福田电子医疗仪器有限公司VS-1000动脉硬化仪通过示波法测量CAVI和ABI,并压力负荷后再次测量ABI。对于腿部的负荷压力采用腓肠肌和比目鱼肌疲劳试验,即使用腿部负荷器(VSL-100A,日本)的等张踝关节足底屈曲运动。分别用右腿和左腿测量的较低值和较高值分析压力负荷后ABI和ABI下降百分比。CAVI参考范围为 <10.0 m/s。低ABI的截断值为0.9。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关或Spearman秩相关分析;采用多元线性回归分析探究不同性别2型糖尿病患者CAVI、ABI和ABI下降百分比的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别2型糖尿病患者一般资料比较 男性和女性BMI、收缩压、舒张压、LDL-C、LDL-C/HDL-C、C反应蛋白、蛋白尿发生率、ABI、低ABI比例、运动后ABI下降百分比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);男性年龄、高血压发生率、HDL-C低于女性,吸烟率、饮酒率、空腹血糖、糖化血红蛋白、CAVI、高CAVI比例高于女性,差异均有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 不同性别2型糖尿病患者一般资料与CAVI、ABI及运动后ABI下降百分比的相关性分析

2.2.1 男性2型糖尿病患者一般资料与CAVI、ABI及运动后ABI下降百分比的相关性分析 年龄、吸烟、LDL-C/HDL-C、糖化血红蛋白、C反应蛋白均与CAVI、ABI、运动后ABI下降百分比呈正相关($P<0.05$);

收缩压、空腹血糖均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈负相关 ($P<0.05$, 见表 2)。

表 1 不同性别 2 型糖尿病患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of type 2 patients with diabetes mellitus by sex

一般资料	男性 (n=113)	女性 (n=53)	检验统计量值	P 值
年龄 (岁)	63.7±9.4	72.3±8.9	-5.588	<0.001
吸烟 [n (%)]	33 (29.2)	2 (3.8)	14.022 ^a	<0.001
饮酒 [n (%)]	54 (47.8)	15 (28.3)	5.640 ^a	0.018
BMI (kg/m ²)	24.8±4.1	25.9±5.0	-1.500	0.136
收缩压 (mm Hg)	138±19	144±20	-1.865	0.064
舒张压 (mm Hg)	85±11	84±10	0.562	0.575
高血压 [n (%)]	91 (80.5)	49 (92.5)	3.882 ^a	0.049
HDL-C (mmol/L)	1.42±0.53	1.61±0.62	-2.038	0.043
LDL-C (mmol/L)	2.75±0.76	2.97±0.92	-1.623	0.106
LDL-C/HDL-C	2.28±0.99	2.01±1.00	1.633	0.104
空腹血糖 (mmol/L)	7.8±2.7	6.5±1.2	3.349	0.001
糖化血红蛋白 (%)	7.3±1.2	6.8±1.0	2.634	0.009
C 反应蛋白 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/dl]	0.10 (0.06, 0.22)	0.10 (0.05, 0.18)	-1.124 ^b	0.232
蛋白尿 [n (%)]	28 (24.8)	9 (16.8)	1.266 ^a	0.260
CAVI (m/s)	9.72±1.51	8.91±1.20	3.429	0.001
高 CAVI 比例 [n (%)]	49 (43.4)	10 (18.9)	9.449 ^a	0.002
ABI	1.08±0.15	1.03±0.16	1.960	0.052
低 ABI 比例 [n (%)]	9 (8.0)	7 (13.2)	1.139 ^a	0.286
运动后 ABI 下降百分比 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	3.42 (-0.94, 7.29)	3.88 (-0.84, 8.86)	-1.015 ^b	0.301

注: BMI= 体质指数, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, CAVI= 踝肱血管指数, ABI= 踝臂指数; ^a为 χ^2 值, ^b为 Z 值, 余检验统计量值为 t 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

2.2.2 女性 2 型糖尿病患者一般资料与 CAVI、ABI 及运动后 ABI 下降百分比的相关性分析 年龄、LDL-C/HDL-C、糖化血红蛋白、C 反应蛋白均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈正相关 ($P<0.05$) ; 收缩压、空腹血糖均与 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比呈负相关 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.3 不同性别 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比影响因素的多元线性回归分析

2.3.1 男性 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比影响因素的多元线性回归分析 分别以 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比为因变量, 以相关性分析有统计学意义的指标 [年龄、吸烟 (赋值: 是=1, 否=0)、收缩压、LDL-C/HDL-C、空腹血糖、糖化血红蛋白、C 反应蛋白 (连续性变量赋值均为实测值)] 为自变量进行多元线性回归分析, 结果显示, 年龄、吸烟是男性 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比的影响因素 ($P<0.05$) ; 空腹血糖是男性 2 型

糖尿病患者 CAVI 的影响因素 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.3.2 女性 2 型糖尿病患者 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比影响因素的多元线性回归分析 分别以 CAVI、ABI、运动后 ABI 下降百分比为因变量, 以相关性分析有统计学意义的指标 [年龄、收缩压、LDL-

表 2 男性 2 型糖尿病患者一般资料与 CAVI、ABI 及运动后 ABI 下降百分比的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of general data with CAVI, ABI and the percentage of exercise-induced decrease of ABI in male patients with type 2 diabetes mellitus

一般资料	CAVI		ABI		运动后 ABI 下降百分比	
	r (r _s) 值	P 值	r (r _s) 值	P 值	r (r _s) 值	P 值
年龄	0.181	<0.01	0.095	<0.01	0.226	<0.01
吸烟	0.272 ^a	<0.01	0.116 ^a	<0.01	0.472 ^a	<0.01
饮酒	0.046 ^a	0.455	0.021 ^a	0.524	0.054 ^a	0.236
BMI	0.654	0.124	0.598	0.221	0.611	0.334
收缩压	-0.173	0.018	-0.234	<0.01	-0.321	0.022
舒张压	-0.062	0.741	-0.339	0.224	-0.412	0.098
高血压	-0.024 ^a	0.781	-0.036 ^a	0.422	-0.018 ^a	0.745
HDL-C	0.082	0.462	0.256	0.258	0.149	0.352
LDL-C	0.167	0.153	0.354	0.253	0.201	0.336
LDL-C/HDL-C	0.182	<0.01	0.214	0.017	0.305	<0.01
空腹血糖	-0.287	0.041	-0.947	0.027	-0.161	<0.01
糖化血红蛋白	0.819	<0.01	0.745	<0.01	0.823	<0.01
C 反应蛋白	0.273 ^a	<0.01	0.662 ^a	<0.01	0.752 ^a	<0.01
蛋白尿	0.075 ^a	0.371	0.019 ^a	0.673	0.027 ^a	0.315

注: ^a为 r_s 值

表 3 女性 2 型糖尿病患者一般资料与 CAVI、ABI 及运动后 ABI 下降百分比的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of general data with CAVI, ABI and percentage of exercise-induced ABI decrease in female patients with type 2 diabetes mellitus

一般资料	CAVI		ABI		运动后 ABI 下降百分比	
	r (r _s) 值	P 值	r (r _s) 值	P 值	r (r _s) 值	P 值
年龄	0.121	<0.01	0.079	<0.01	0.127	<0.01
吸烟	0.137 ^a	0.124	0.116 ^a	0.332	0.472 ^a	0.204
饮酒	0.037 ^a	0.301	0.074 ^a	0.417	0.061 ^a	0.185
BMI	0.041	0.298	0.097	0.334	0.047	0.284
收缩压	-0.208	0.041	-0.219	<0.01	-0.227	0.022
舒张压	-0.049	0.684	-0.472	0.331	-0.364	0.174
高血压	-0.056 ^a	0.624	-0.051 ^a	0.394	-0.024 ^a	0.694
HDL-C	0.102	0.534	0.267	0.331	0.152	0.414
LDL-C	0.174	0.162	0.402	0.332	0.212	0.413
LDL-C/HDL-C	0.194	<0.01	0.223	0.042	0.326	<0.01
空腹血糖	-0.114	0.023	-0.102	0.029	-0.167	<0.01
糖化血红蛋白	0.724	<0.01	0.764	<0.01	0.912	<0.01
C 反应蛋白	0.332 ^a	<0.01	0.714 ^a	<0.01	0.801 ^a	<0.01
蛋白尿	0.081 ^a	0.284	0.062 ^a	0.513	0.043 ^a	0.287

注: ^a为 r_s 值

C/HDL-C、空腹血糖、糖化血红蛋白、C反应蛋白（赋值同上）〕为自变量进行多元线性回归分析，结果显示，年龄、LDL-C/HDL-C、空腹血糖是女性2型糖尿病患者CAVI、ABI、运动后ABI下降百分比的影响因素（ $P<0.05$ ，见表4）。

3 讨论

2型糖尿病患者动脉粥样硬化发生率较高，有研究发现，病程在10年以上的2型糖尿病患者心脑血管粥样硬化发生率接近90%^[6]。CAVI和ABI是动脉硬化指标，与动脉粥样硬化密切相关^[13]。鉴于不同性别的2型糖尿病患者动脉粥样硬化程度和发生率不同，本研究以门诊2型糖尿病患者为研究对象，应用VS-1000动脉硬化仪通过示波法测量CAVI和ABI，结果显示，年龄、吸烟是男性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素；年龄、空腹血糖、LDL-C/HDL-C是女性2型糖尿病患者动脉硬化指标的独立影响因素，与HASAN等^[14]、MINEOKA等^[15]和KOGA等^[16]研究结果相似。

动脉粥样硬化会随着年龄的增长而进展，本研究结果也发现年龄与CAVI及ABI均呈正相关，且是男性和女性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素。本研究还发现空腹血糖与女性2型糖尿病患者CAVI和ABI均呈负相关，且是女性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素，而空腹血糖仅是男性CAVI的独立影响因素。可能是因为女性受试者年龄较大，绝经后女性所占比例较高，性激素变化引起糖代谢

异常，导致空腹血糖与CAVI和ABI均有相关性，但仍需要更多的大样本量研究进行证实。

本研究发现吸烟是男性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素，而这种影响在女性中不明显，其原因可能是女性吸烟者较少。吸烟时，尼古丁被大量吸入体内，会使肾上腺素、去甲肾上腺素引发血管的收缩与痉挛，加大对血液流动的阻力，增加潜在血管壁损伤风险^[17]；并且，肾上腺的大量释放又为血小板聚集提供了良好条件，血小板容易黏附在发生损伤的动脉壁上；在血小板释放、聚集的综合作用下，血管收缩的阻力加大，血液黏稠度提高，最终引发动脉粥样硬化^[18]。

本研究结果显示，收缩压与男性和女性2型糖尿病患者CAVI、ABI及运动后ABI下降百分比均呈负相关，与XARGAY-TORRENT等^[19]研究结果一致。本研究还发现LDL-C/HDL-C是女性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素，可能是由于卵巢芳香化酶活性的降低，使女性2型糖尿病患者雌激素相关保护机制减弱所致^[20]。据报道，女性糖尿病患者发生心血管事件后收缩压和LDL-C的控制较男性糖尿病患者更差^[21]。

总而言之，年龄、吸烟是男性2型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的独立影响因素，年龄、空腹血糖和LDL-C/HDL-C是女性2型糖尿病患者动脉硬化指标的独立影响因素。

作者贡献：林珍、王琦进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析；周艳辉、祝叶进行数据收集和

表4 不同性别2型糖尿病患者CAVI、ABI、运动后ABI下降百分比影响因素的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis of influencing factors of CAVI, ABI and percentage of exercise-induced ABI decrease in male and female patients with type 2 diabetes mellitus

变量	CAVI				ABI				运动后ABI下降百分比			
	β	SE	t值	P值	β	SE	t值	P值	β	SE	t值	P值
男性												
年龄	0.412	0.028	14.714	0.002	0.118	0.106	1.113	0.015	0.304	0.097	3.134	0.004
吸烟	-0.017	0.089	-0.191	0.007	-0.141	0.167	-0.844	0.004	0.324	0.102	3.176	0.021
收缩压	0.310	0.234	1.325	0.428	0.128	0.095	1.347	0.552	0.447	0.301	1.485	0.369
LDL-C/HDL-C	-0.036	0.062	-0.581	0.221	-0.010	0.079	-0.127	0.302	0.341	0.100	3.410	0.214
空腹血糖	-0.190	0.415	-0.458	0.021	0.173	0.228	0.759	0.108	0.097	0.369	0.263	0.221
糖化血红蛋白	0.016	0.524	0.031	0.105	-0.137	0.611	-0.224	0.099	0.169	0.671	0.252	0.114
C反应蛋白	0.126	0.087	1.448	0.264	-0.123	0.104	-1.183	0.147	0.225	0.203	1.108	0.125
女性												
年龄	0.389	0.056	6.946	<0.001	-0.368	0.099	-3.717	0.017	-0.521	0.079	-6.595	0.026
收缩压	-0.226	0.094	-2.404	0.147	-0.291	0.124	-2.347	0.125	0.134	0.105	1.276	0.163
LDL-C/HDL-C	0.041	0.074	0.554	0.025	-0.172	0.097	-1.773	0.003	0.258	0.104	2.481	0.015
空腹血糖	-0.189	0.399	-0.474	0.025	-0.040	0.401	-0.100	0.003	0.679	0.426	1.594	0.031
糖化血红蛋白	-0.057	0.498	-0.114	0.962	0.058	1.503	0.039	0.852	0.116	0.527	0.220	0.476
C反应蛋白	-0.157	0.091	-1.725	0.428	-0.055	0.112	-0.491	0.274	0.341	0.112	3.045	0.396

整理;林珍、王康鸣进行统计学处理、结果分析与解释;林珍撰写论文并进行修订,对文章整体负责,监督管理,负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZUO H, ZHANG Y, MA Q J. Correlation between coronary atherosclerosis calcification and epicardial adipose tissue volume in patients with nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6801.
- [2] HEAD T, HENN L, ANDREEV V P, et al. Accelerated coronary atherosclerosis not explained by traditional risk factors in 13% of young individuals [J]. *Am Heart J*, 2019, 208: 47-54. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.005.
- [3] SAADELDIN M K, ELSHAER S S, EMARA I A, et al. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: a case control study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (11): e0206761. DOI: 10.1371/journal.pone.0206761.
- [4] CAPTIEUX M, PEARCE G, PARKE H L, et al. Supported self-management for people with type 2 diabetes: a meta-review of quantitative systematic reviews [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (12): e024262. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024262.
- [5] SANNI O, ERUKAINURE O L, CHUKWUMA C I, et al. *Azadirachta indica* inhibits key enzyme linked to type 2 diabetes in vitro, abates oxidative hepatic injury and enhances muscle glucose uptake ex vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 734-743. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.171.
- [6] ZAKARI M, ALSAHLI M, KOCH L G, et al. Are there limitations to exercise benefits in peripheral arterial disease? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 173. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00173.
- [7] BURHANS M S, HAGMAN D K, KUZMA J N, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Compr Physiol*, 2018, 9 (1): 1-58. DOI: 10.1002/cphy.c170040.
- [8] PELHAM J H, HANKS L, ASLIBEKYAN S, et al. Higher hemoglobin A1C and atherogenic lipoprotein profiles in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 15: 30-34. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.006.
- [9] ANTWI-BAFFOUR S, KYEREMEH R, BOATENG S O, et al. Haematological parameters and lipid profile abnormalities among patients with type-2 diabetes mellitus in Ghana [J]. *Lipids Heal Dis*, 2018, 17 (1): 1-9. DOI: 10.1186/s12944-018-0926-y.
- [10] PRIYAM A, SINGH P P, GEHLOUT S. Role of endocrine-disrupting engineered nanomaterials in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 704. DOI: 10.3389/fendo.2018.00704.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (10): 893-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.10.020.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39 (7): 579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [13] NOVITA B D, SOEDIONO E I, NUGRAHA J. Metformin associated inflammation levels regulation in type 2 diabetes mellitus-tuberculosis coinfection patients—a case report [J]. *Indian J Tuberc*, 2018, 65 (4): 345-349. DOI: 10.1016/j.ijt.2018.08.006.
- [14] HASAN M M, HOSEN M B, RAHMAN M M, et al. Association of ATP binding cassette transporter 1 (ABCA 1) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Bangladeshi population [J]. *Gene*, 2019, 688: 151-154. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.003.
- [15] MINEOKA Y, ISHII M, HASHIMOTO Y, et al. Malnutrition assessed by controlling nutritional status is correlated to carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2019, 66 (12): 1073-1082. DOI: 10.1507/endocrj.ej19-0107.
- [16] KOGA M, INADA S, IJIMA H, et al. Shortened mean erythrocyte age in female patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 (2): e22681. DOI: 10.1002/jcla.22681.
- [17] SIASOS G, SIASOS G, TSIGKOU V, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21 (34): 3936-3948. DOI: 10.2174/092986732134141015161539.
- [18] KIANOUSH S, YAKOUB M Y, AL-RIFAI M, et al. Associations of cigarette smoking with subclinical inflammation and atherosclerosis: ELISA-Brasil (the Brazilian longitudinal study of adult health) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (6): 10.1161/jaha.116.005088.
- [19] XARGAY-TORRENT S, ESPUÑA-CAPOTE N, MONTESINOS-COSTA M, et al. Serum alkaline phosphatase relates to cardiovascular risk markers in children with high calcium-phosphorus product [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 17864. DOI: 10.1038/s41598-018-35973-5.
- [20] SAITO H, EBASHI M, KUSHIMOTO M, et al. Elsberg syndrome related to varicella zoster virus infection with painless skin lesions in an elderly woman with poorly controlled type 2 diabetes mellitus [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 1951-1954. DOI: 10.2147/term.s178782.
- [21] MOLEFE-BAIKAI O J, MOLEFI M, CAINELLI F, et al. The prevalence of microalbuminuria and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus in Botswana [J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21 (11): 1430-1437. DOI: 10.4103/njcp.njcp_224_18.

(收稿日期: 2020-04-08; 修回日期: 2020-09-05)

(本文编辑: 贾萌萌)

· 论著 ·

衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

郑芳, 陈长香*, 崔兆一

【摘要】 背景 随着年龄的增大, 老年人身体功能不断下降, 衰弱发生率逐渐升高, 睡眠质量越来越差, 身体反应能力下降, 从而增加老年人跌倒风险, 已成为学界关注的重点。**目的** 探讨衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用。**方法** 2019年8月—2020年4月, 对唐山市丰南区小集镇15个村庄的农村老年人进行调查。采用调查问卷进行入户调查, 能自行填写调查问卷的老年人独立完成, 不能自行填写者由调查员就调查内容与其交谈, 然后根据其意愿填写, 问卷当场回收。调查问卷包括一般资料调查表、家庭支持量表(PSS-Fa)、Fried衰弱指数、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、修订版社区老年人跌倒危险评估工具(修订版FROP-Com)。采用Pearson相关分析、中介模型探究衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用。**结果** 共发放调查问卷1550份, 回收有效问卷1498份, 有效回收率为96.6%。农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分分别为(9.0±2.0)(2.2±1.5)(7.1±4.0)(6.5±5.8)分。不同性别、年龄、文化程度的农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 不同婚姻状况的农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、修订版FROP-Com得分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。农村老年人PSS-Fa得分与Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分均呈负相关(r 值分别为-0.197、-0.113、-0.266, P 值均 <0.05); Fried衰弱指数得分与PSQI、修订版FROP-Com得分均呈正相关(r 值分别为0.284、0.577, P 值均 <0.05); PSQI得分与修订版FROP-Com得分呈正相关($r=0.319$, $P<0.05$)。路径分析表明, 农村老年人家庭支持对衰弱具有负向影响($\beta=-0.17$, $P<0.001$), 对睡眠质量具有负向影响($\beta=-0.11$, $P<0.001$); 睡眠质量对衰弱具有正向影响($\beta=0.27$, $P<0.001$), 对跌倒风险具有正向影响($\beta=0.32$, $P<0.001$); 衰弱对跌倒风险具有正向影响($\beta=0.53$, $P<0.001$)。采用偏差校正Bootstrap检验模型分析中介效应的有效性, 结果显示, “家庭支持→衰弱→跌倒风险”路径中, 衰弱的估计值为-0.257[95%CI(-0.340, -0.176)], 表明衰弱在家庭支持和跌倒风险的部分中介效应成立; “家庭支持→睡眠质量→跌倒风险”路径中, 睡眠质量的估计值为-0.055[95%CI(-0.089, -0.029)], 表明睡眠质量在家庭支持和跌倒风险的部分中介效应成立; “家庭支持→睡眠质量→衰弱→跌倒风险”路径中, 睡眠质量→衰弱的估计值为-0.046[95%CI(-0.070, -0.020)], 表明睡眠质量与衰弱在家庭支持和跌倒风险的链式中介效应成立。**结论** 衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险具有链式中介作用, 因此减缓衰弱进程、提高睡眠质量有利于降低农村老年人跌倒风险, 提高农村老年人生活质量。

【关键词】 衰弱; 睡眠; 意外跌倒; 家庭支持; 老年人; 链式中介作用

【中图分类号】 R 471.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.051

郑芳, 陈长香, 崔兆一. 衰弱和睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1071-1075. [www.chinagp.net]

ZHENG F, CHEN C X, CUI Z Y. Chain mediating effect of frailty and sleep quality on the relationship between family support and fall risk of rural elderly people [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1071-1075.

Chain Mediating Effect of Frailty and Sleep Quality on the Relationship between Family Support and Fall Risk of Rural Elderly People ZHENG Fang, CHEN Changxiang*, CUI Zhaoyi

College of Nursing and Rehabilitation, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

*Corresponding author: CHEN Changxiang, Master supervisor; E-mail: hlxcx@163.com

【Abstract】 Background The risk of falls increases with age-related gradual decline in physical functions, sleep quality and physical responsiveness as well as increase in frailty, which has become a focus of various scholars.**Objective** To

基金项目: 国家社会科学基金资助项目(16BRK028)

063210 河北省唐山市, 华北理工大学护理与康复学院

*通信作者: 陈长香, 研究生导师; E-mail: hlxcx@163.com

本文数字出版日期: 2020-09-30

explore the chain mediating effect of frailty and sleep quality on the relationship between family support and fall risk of rural elderly people. **Methods** From August 2019 to April 2020, the rural elderly in 15 villages of Xiaoji Town, Fengnan District, Tangshan City received a household survey with a questionnaire consisting of parts of self-designed demographics, PSS-Fa, Fried frailty index, PSQI and modified FROP-Com. The questionnaires were handed in immediately after being completed by older people with functional independence or by investigators based on the results of interviews with older people without abilities to complete independently. Pearson correlation analysis and mediation model were used to explore the chain mediating effect of frailty and sleep quality on the relationship between family support and fall risk. **Results** The survey obtained a response rate of 96.6% (1 498 / 1 550). The average scores of PSS-Fa, Fried frailty index, PSQI and modified FROP-Com were (9.0 ± 2.0) (2.2 ± 1.5) (7.1 ± 4.0) (6.5 ± 5.8), respectively. The average scores of PSS-Fa, Fried frailty index, or modified FROP-Com differed significantly by sex, age and education level as well as marital status ($P < 0.05$). The average scores of PSQI differed significantly by sex, age and education level ($P < 0.05$). The score of PSS-Fa was negatively correlated with that of Fried frailty index, PSQI or modified FROP-Com ($r = -0.197, -0.113, -0.266, P < 0.05$). The scores of Fried frailty index was positively correlated with that of PSQI or modified FROP-Com ($r = 0.284, 0.577, P < 0.05$). PSQI score was positively correlated with the score of modified FROP-Com ($r = 0.319, P < 0.05$). Path analysis showed that family support had a negative impact on frailty ($\beta = 0.17, P < 0.001$) and sleep quality ($\beta = 0.11, P < 0.001$). Good sleep quality had a positive impact on frailty ($\beta = 0.27, P < 0.001$) and risk of falls ($\beta = 0.53, P < 0.001$). Frailty was associated with increased risk of falls ($\beta = 0.53, P < 0.001$). Bias-corrected bootstrap revealed that the estimated effect size of frailty in the path of "family support → frailty → fall risk" was -0.257 [95%CI (-0.340, -0.176)], indicating that frailty played a partial mediating role between family support and fall risk. The estimated effect size of sleep quality was -0.055 [95%CI (-0.089, -0.029)] in the path of "family support → sleep quality → fall risk", indicating that sleep quality played a partial mediating role between family support and fall risk. The estimated effect size of "sleep quality → frailty" was -0.046 [95%CI (-0.070, -0.020)] in the path of "family support → sleep quality → frailty → fall risk", indicating that sleep quality and frailty played a chain mediating role in the relationship between family support and fall risk. **Conclusion** Frailty and sleep quality may have chain mediating effect on the relationship between family support and fall risk in rural elderly people. Therefore, slowing down the process of frailty and improving sleep quality may be conducive to reducing the risk of falls and improving the quality of life.

【Key words】 Marasmus; Sleep; Accidental falls; Family support; Aged; Chain mediating effects

老年人口跌倒后发生的严重并发症会给家庭、社会带来较大负担。研究显示,跌倒所造成的死亡已位居所有死亡人数的第二位^[1],并成为较严重的公共卫生问题^[2]。家是老年人主要的活动场所,研究表明家庭支持与跌倒风险之间呈现负相关,即家庭支持水平越高则老年人跌倒风险越低^[3]。目前衰弱程度和睡眠质量对家庭支持和农村老年人跌倒风险的作用机制尚未见报道。本研究引入衰弱和睡眠质量两个变量,探讨家庭支持对农村老年人跌倒风险的影响,旨在为制定有效的预防跌倒干预措施提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019年8月—2020年4月,对唐山市丰南区小集镇15个村庄的农村老年人进行调查。纳入标准:(1)年龄≥60周岁;(2)在该地区居住时间≥1年;(3)无明显沟通障碍;(4)愿意参加并配合调查。排除标准:(1)存在严重的肝脏疾病、精神疾病;(2)调查期间外出。

1.2 方法 采用调查问卷进行入户调查,能自行填写调查问卷的老年人独立完成,不能自行填写者由调查员就调查内容与其交谈,然后根据其意愿填写,问卷当场

本研究创新点及不足:

创新点: 本研究重点关注了农村老年人的身心状况,分析了衰弱和睡眠质量在其家庭支持和跌倒风险中的作用,得出衰弱和睡眠质量在农村老年人家庭支持和跌倒风险之间有链式中介作用,提示相关工作人员可以把衰弱和睡眠质量当作干预切入点,进而降低老年人跌倒风险。

不足: 本研究对象均来自特定的区域,可能存在区域效应;老年人跌倒还可能有多重影响因素,有待进一步研究。

回收。调查问卷包括:(1)一般资料调查表:包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度。(2)家庭支持量表(PSS-Fa)^[4]:采用PSS-Fa评定农村老年人家庭支持情况,该量表共15个条目,采用两分评分法,回答“是”计1分,回答“不是”计0分,总分为15分,得分越高代表家庭支持水平越好;PSS-Fa的Kuder-Rich-ardson 21值为0.75。(3)Fried衰弱指数^[5]:采用Fried衰弱指数评价农村老年人衰弱情况,包括①体质量减轻:指在不明原因的情况下近3个月体质量下降

≥ 3 kg。②自感疲乏：前1周内多数时间（≥ 3 d）感到做每件事情都很费力。③握力下降：应用握力计测量3次，以最高次为准；男性：BMI ≤ 24.0 kg/m²、握力 ≤ 29.0 kg，BMI 24.1~26.0 kg/m²、握力 30.0 kg，BMI 26.1~28.0 kg/m²、握力 ≤ 31.0 kg，BMI > 28.0 kg/m²、握力 ≤ 32.0 kg；女性：BMI ≤ 23.0 kg/m²、握力 ≤ 17.0 kg，BMI 23.1~26.0 kg/m²、握力 ≤ 17.3 kg，BMI 26.1~29.0 kg/m²、握力 ≤ 18.0 kg，BMI > 29.0 kg/m²、握力 ≤ 21.0 kg。④步速减慢：使用或不使用行走辅助装置，行走6 m时间 ≥ 6 s。⑤低体能：每周体力活动量，男性 < 383 kCal、女性 < 270 kCal。Fried衰弱指数 ≥ 1分为衰弱。（4）匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）^[6]：采用PSQI评价农村老年人睡眠质量，该量表共包括18个条目、7个维度（入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠效率、睡眠障碍、应用催眠药物及日间功能），总分为0~21分，得分越高表明睡眠质量越差。PSQI的Cronbach α系数为0.796 2。（5）修订版社区老年人跌倒危险评估工具（修订版FROP-Com）^[7]：采用修订版FROP-Com评定农村老年人跌倒风险，该评估工具共包含13个项目、19个具体评估条目，总分为0~45分；总分为0分表示无跌倒风险，0~12分为跌倒中等风险，>12分为跌倒高危风险；修订版FROP-Com总分越高提示跌倒风险越高，其Cronbach α系数为0.89。

1.3 质量控制 调查人员在调查前要遵循知情同意的伦理原则，向调查对象简要介绍调查内容和流程、调查人员身份、保证调查是无害的；遵循保密原则，对调查对象的信息绝对保密，调查人员在每份调查问卷完成之后要及时检查，如有疑问则要及时询问并纠正，发现遗漏要及时填补。问卷信息不完整或内容前后矛盾的问卷视为无效问卷。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，单因素分析采用方差分析；农村老年人家庭支持、衰弱、睡眠、跌倒风险的相关性分析采用Pearson相关分析。采用Amos软件进行中介模型检验。估计值的95%CI不包含0，表明部分中介效应成立。采用Harman单因素检验对全部测量项目进行未旋转的探索性因子分析，最大因子解释总变量应小于临界值40.000%。双侧检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 调查结果 共发放调查问卷1 550份，回收有效问卷1 498份，有效回收率为96.6%。1 498例老年人中，60~74岁1 121例（74.8%），75~84岁309例（20.6%），>84岁68例（4.6%）。

2.2 农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分 农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指

数、PSQI、修订版FROP-Com得分分别为（9.0 ± 2.0）（2.2 ± 1.5）（7.1 ± 4.0）（6.5 ± 5.8）分。

2.3 不同一般资料老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分比较 不同性别、年龄、文化程度的农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；不同婚姻状况的农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、修订版FROP-Com得分比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；不同婚姻状况的农村老年人PSQI得分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，见表1）。

2.4 农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分的相关性分析 农村老年人PSS-Fa得分与Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分均呈负相关（ $P < 0.05$ ）；Fried衰弱指数得分与PSQI、修订版FROP-Com得分均呈正相关（ $P < 0.05$ ）；PSQI得分与修订版FROP-Com得分呈正相关（ $P < 0.05$ ，见表2）。

表2 农村老年人PSS-Fa、Fried衰弱指数、PSQI、修订版FROP-Com得分的相关性分析（ r 值）

Table 2 Correlation analysis of PSS-Fa, Fried frailty index, PSQI and modified FROP-Com scores of the rural elderly

变量	PSS-Fa得分	Fried衰弱指数得分	PSQI得分	修订版FROP-Com得分
PSS-Fa得分	1	-	-	-
Fried衰弱指数得分	-0.197 ^a	1	-	-
PSQI得分	-0.113 ^a	0.284 ^a	1	-
修订版FROP-Com得分	-0.266 ^a	0.577 ^a	0.319 ^a	1

注：-表示无此数据；^a $P < 0.05$

2.5 衰弱与睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险之间关系的中介效应 路径分析表明，农村老年人家庭支持对衰弱具有负向影响（ $\beta = -0.17$ ， $P < 0.001$ ），对睡眠质量具有负向影响（ $\beta = -0.11$ ， $P < 0.001$ ）；睡眠质量对衰弱具有正向影响（ $\beta = 0.27$ ， $P < 0.001$ ），对跌倒风险具有正向影响（ $\beta = 0.32$ ， $P < 0.001$ ）；衰弱对跌倒风险具有正向影响（ $\beta = 0.53$ ， $P < 0.001$ ），详见图1。

采用偏差校正Bootstrap检验模型分析中介效应的有效性，重复迭代5 000次，结果显示，“家庭支持→衰弱→跌倒风险”路径中，衰弱的估计值为-0.257〔95%CI（-0.340，-0.176）〕，表明衰弱在家庭支持和跌倒风险的部分中介效应成立；“家庭支持→睡眠质量→跌倒风险”路径中，睡眠质量的估计值为-0.055〔95%CI（-0.089，-0.029）〕，表明睡眠质量在家庭支持和跌倒风险的部分中介效应成立；“家庭支持→睡眠质量→衰弱→跌倒风险”路径中，睡眠质量→衰弱的估计值为-0.046〔95%CI（-0.070，-0.020）〕，表明

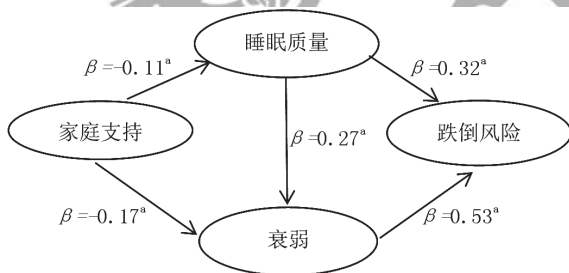
表 1 不同一般资料基本特征老年人 PSS-Fa、Fried 衰弱指数、PSQI、修订版 FROP-Com 得分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分, $n=1\ 498$)

Table 1 Comparison of the scores of PSS-Fa, Fried frailty index, PSQI and modified FROP-Com of the rural elderly with different general data

一般资料	例数	PSS-Fa			Fried 衰弱指数			PSQI			修订版 FROP-Com		
		得分	$F(t)$ 值	P 值	得分	$F(t)$ 值	P 值	得分	$F(t)$ 值	P 值	得分	$F(t)$ 值	P 值
性别			-2.286 ^a	0.022		-8.918 ^a	<0.001		-6.021 ^a	<0.001		-2.199 ^a	0.028
男	716	8.9 ± 2.1			1.9 ± 1.5			6.4 ± 3.8			6.2 ± 6.0		
女	782	9.1 ± 1.9			2.6 ± 1.4			7.7 ± 4.2			6.8 ± 5.7		
年龄 (岁)			15.931	<0.001		168.266	<0.001		9.695	<0.001		255.205	<0.001
60~74	1 121	9.2 ± 2.0			1.9 ± 1.4			6.8 ± 3.9			5.1 ± 4.1		
75~84	309	8.6 ± 2.0			3.2 ± 1.2			7.8 ± 4.4			9.4 ± 6.9		
>84	68	8.1 ± 2.1			3.9 ± 1.1			8.1 ± 3.9			17.4 ± 8.4		
婚姻状况			19.826	<0.001		24.654	<0.001		1.482	0.218		39.186	<0.001
已婚且配偶健在	1 175	9.2 ± 1.9			2.1 ± 1.5			7.0 ± 4.0			5.7 ± 5.0		
未婚	56	8.0 ± 2.7			2.5 ± 1.5			6.8 ± 4.1			7.3 ± 6.4		
已婚丧偶	260	8.3 ± 1.9			2.9 ± 1.5			7.5 ± 4.2			10.0 ± 8.0		
离婚	7	8.1 ± 3.3			2.3 ± 1.6			7.3 ± 6.0			8.0 ± 4.6		
文化程度			6.535	<0.001		21.350	<0.001		4.732	0.001		22.409	<0.001
小学以下	381	8.7 ± 2.1			2.8 ± 1.4			7.8 ± 4.3			8.5 ± 7.1		
小学	746	9.0 ± 1.9			2.2 ± 1.5			7.0 ± 4.0			6.4 ± 5.5		
初中	293	9.2 ± 1.9			1.9 ± 1.5			6.7 ± 4.0			5.0 ± 4.5		
高中/中专	73	9.7 ± 2.3			1.4 ± 1.3			6.2 ± 3.6			3.5 ± 2.9		
大学/专科及以上	5	11.0 ± 1.4			1.8 ± 1.3			5.2 ± 3.6			5.0 ± 3.4		

注: ^a 为 t 值; PSS-Fa= 家庭支持量表, PSQI= 匹兹堡睡眠质量指数, FROP-Com= 社区老年人跌倒危险评估工具

睡眠质量与衰弱在家庭支持和跌倒风险的链式中介效应成立。



注: * 为 $P < 0.05$

图 1 衰弱与睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险之间关系的中介效应图

Figure 1 The mediating effect of frailty and sleep quality on the relationship between family support and fall risk of the rural elderly

2.6 共同方法偏差检验 采用 Harman 单因素检验对全部测量项目进行未旋转的探索性因子分析, 共有 2 个因子的特征根值 >1 , 最大因子解释总变量的 36.093%, 小于临界值 40.000%, 未出现单一因子解释绝大部分变异量的情况, 研究数据的同源误差得到了较好控制, 单因素模型验证性因子分析的拟合结果中比较拟合指数 (CFI) = 0.9448、增量拟合指数 (IFI) = 0.9451、标准残差均方根 ($SRMR$) = 0.0452, 说明各变量之间无严重的共同方法偏差。

3 讨论

目前已有探讨社区老年人家庭支持、睡眠质量、衰弱、跌倒风险之间相关性的研究^[3, 8-9], 但关于农村老年人的相关研究较少, 因此, 本研究探讨了衰弱、睡眠质量对农村老年人家庭支持和跌倒风险的链式中介作用, 以期从中找到可行的干预措施, 从而降低农村老年人跌倒风险, 提高农村老年人生活质量, 缩小城乡老年人之间的差距。

本研究结果显示, 不同年龄、文化程度农村老年人 PSS-Fa、Fried 衰弱指数、PSQI、修订版 FROP-Com 得分间存在差异, 表明不同年龄、文化程度农村老年人家庭支持水平、睡眠质量、衰弱、跌倒风险不同, 与既往研究一致^[3-4]。随着年龄增大, 老年人身体功能下降, 反应能力下降, 疾病易感性增加, 睡眠质量下降, 更易出现衰弱和跌倒; 文化程度低的老年人可能不注重自身身体健康状况和阅读保健知识, 身体出现状况时不能及时发现, 从而导致身体状况越来越差, 更易出现衰弱。本研究结果还显示, 不同婚姻状况的农村老年人 PSQI 得分间无差异, 与唐春苑等^[6]的研究结果不一致, 分析其原因可能为农村老年人体力劳动较社区老年人多, 身体更易出现疼痛和睡眠质量问题。

本研究结果显示, 家庭支持对农村老年人跌倒风险有直接效应, 与既往研究结果一致^[3]。随着年龄的增大,

老年人各脏器功能下降,所患疾病种类增多,对家庭的依赖性增强。家是老年人主要的活动场所,家庭成员关注老年人安全问题,为老年人提供安全的家庭环境,陪伴老年人外出,提醒老年人可能存在的安全隐患,对降低老年人的跌倒风险具有十分重要的意义。

本研究结果显示,家庭支持影响农村老年人睡眠质量,且睡眠质量影响农村老年人跌倒风险,与李幸等^[8]的研究结果一致;进一步研究发现,家庭支持可以通过睡眠质量影响农村老年人跌倒风险,这可能是因为年龄增大导致老年人身体功能下降、外出活动减少、人际交往减少,焦虑、抑郁等心理问题随之出现,如果子女能经常跟老年人交流,则可以排解老年人不良情绪,从而提高老年人睡眠质量。老年人夜间睡眠质量差,日间则昏昏欲睡,精力、反应能力、平衡能力下降,进而增加老年人跌倒风险。

本研究结果显示,家庭支持影响农村老年人衰弱状况,且衰弱程度影响农村老年人跌倒风险,与杨帆等^[10]的研究结果一致;进一步研究发现,家庭支持可以通过衰弱程度影响农村老年人跌倒风险,家庭支持水平较高的老年人负性情感较少。家庭成员是老年人的心理支撑,当其遭遇不良生活事件时,能从家庭成员中获得帮助,感受到家庭关爱,有助于老年人积极调节情绪,从而减缓衰弱进程。老年人衰弱程度越严重,其视力、听力、身体灵活性、平衡能力越差,从而增加老年人跌倒风险。

本研究结果显示,睡眠质量还可以通过衰弱程度影响农村老年人跌倒风险,睡眠质量越差则衰弱程度越严重,这与余静雅等^[9]的研究结果相一致。睡眠障碍是老年人普遍存在的问题,常导致焦虑,机体免疫力下降等,从而加速衰弱进程。随着年龄的增加,机体出现肌肉耐力和速度下降、平衡觉障碍,致使日常生活更为困难,加大了农村老年人跌倒风险。

综上所述,家庭支持可以通过睡眠质量、衰弱这一路径影响农村老年人跌倒风险,提示相关工作人员首先应提高农村老年人家庭支持水平,呼吁子女多看望老年人以及提供相应的帮助;其次要注重老年人睡眠问题,多和其聊天、交流,缓解其不良情绪;再次应采取相应的干预措施以减缓农村老年人衰弱进程,从而降低其跌倒风险。

作者贡献:郑芳进行文章的构思与设计、数据收集、统计学处理、撰写论文;陈长香进行研究的实施与可行性分析、负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;崔兆一进行数据的整理、分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WU H, OUYANG P. Fall prevalence, time trend and its related risk factors among elderly people in China [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2017, 73: 294-299. DOI: 10.1016/j.archger.2017.08.009.

[2] POPE J, HELWIG K, MORRISON S, et al. Multifactorial exercise and dance-based interventions are effective in reducing falls risk in community-dwelling older adults: a comparison study [J]. Gait Posture, 2019, 70: 370-375. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.03.030.

[3] 王建辉,宋琼,陈长香,等.高龄老人衰弱进程中跌倒及用药安全照护需求状况分析[J].护理研究,2018,32(3):393-396. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.03.016.

WANG J H, SONG Q, CHEN C X, et al. Analysis of nursing demand condition of falling and medication safety in frailty process of the elderly [J]. Chinese Nursing Research, 2018, 32(3): 393-396. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.03.016.

[4] 白金文,陈长香.支持体系对中高龄老年人健康营养和健康运动行为的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(19):4851-4854.

BAI J W, CHEN C X. Influence of support system on health nutrition and healthy exercise behavior of middle-aged and old people [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(19): 4851-4854.

[5] 孙凯旋.老年衰弱综合征影响因素分析及与血清25羟维生素D关系的研究[D].扬州:扬州大学,2018.

[6] 唐春苑,成守珍,叶晓青,等.维持性血液透析病人的支持系统与睡眠质量的研究[J].护理研究,2012,26(28):2624-2626. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2012.28.014.

TANG C Y, CHENG S Z, YE X Q, et al. Study on support system for patients with maintenance hemodialysis and sleep quality of them [J]. Chinese Nursing Research, 2012, 26(28): 2624-2626. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2012.28.014.

[7] LEE S, HONG G S. The predictive relationship between factors related to fear of falling and mortality among community-dwelling older adults in Korea: analysis of the Korean longitudinal study of aging from 2006 to 2014 [J]. Aging Ment Health, 2020, 24(12): 1999-2005. DOI: 10.1080/13607863.2019.1663490.

[8] 李幸,高静,赵霞,等.睡眠障碍与老年人跌倒风险的Meta分析[J].现代预防医学,2019,46(6):1040-1044.

LI X, GAO J, ZHAO X, et al. Association between sleep disorders and falls in the elderly: a Meta-analysis [J]. Modern Preventive Medicine, 2019, 46(6): 1040-1044.

[9] 余静雅,高静,刘洁,等.老年人睡眠障碍与衰弱关系的meta分析[J].中国心理卫生杂志,2019,33(4):289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.04.010.

YU J Y, GAO J, LIU J, et al. A meta-analysis of association between sleep disorders and frailty in the elderly [J]. Chinese Mental Health Journal, 2019, 33(4): 289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.04.010.

[10] 杨帆,王双,覃海,等.衰弱综合征对社区老年糖尿病患者跌倒影响的队列研究[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):776-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.016.

YANG F, WANG S, QIN H, et al. Effect of frailty syndrome on falls in Chinese elderly diabetics in the communities: a prospective cohort study [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(6): 776-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.016.

(收稿日期:2020-07-05;修回日期:2020-09-18)

(本文编辑:毛亚敏)

• 论著 •

睡眠质量与抑郁症状及其交互作用 与老年人认知衰弱的关联研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

崔光辉¹, 李少杰², 孔庆悦¹, 尹永田^{3*}, 陈莉军³, 陈磊¹, 刘馨瑶⁴

【摘要】 背景 随着人口老龄化程度的加深和医疗卫生服务需求的增加,老年人群的疾病防治和健康管理显得尤为重要。认知衰弱作为多种不良健康结局的危险因素,日益成为学界关注的焦点,但相关研究在国内尚处于起步阶段。**目的** 探究睡眠质量与抑郁症状及其交互作用与老年人认知衰弱的关联。**方法** 采用分层整群抽样法,于2019年12月从济南市抽取6个社区、10个行政村1 130例老年人进行调查。采用调查问卷〔一般资料调查表、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI,用于评估睡眠质量)、简版老年抑郁量表(GDS-15,用于评估抑郁症状)、简易精神状态量表(MMSE,用于评估认知功能)、中文版Tilburg衰弱量表(用于评估衰弱情况)〕进行问卷调查,如受试者同时存在认知障碍和衰弱,则将其判定为认知衰弱。采用多因素Logistic回归分析探究睡眠质量及抑郁症状与老年人认知衰弱的关联强度和交互作用。**结果** 共发放问卷1 130份,回收有效问卷1 091份,有效回收率为96.6%。1 091例老年人存在睡眠障碍186例(17.0%),无睡眠障碍905例(83.0%);抑郁症状180例(16.5%),无抑郁症状911例(83.5%);认知衰弱89例(8.2%),非认知衰弱1 002例(91.8%)。不同年龄、受教育程度、每日久坐时间>5 h情况、慢性病患情况老年人认知衰弱发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,睡眠障碍[OR=3.258, 95%CI(1.999, 5.309)]、抑郁症状[OR=2.816, 95%CI(1.699, 4.668)]是老年人发生认知衰弱的影响因素($P<0.05$)。交互作用分析结果显示,同时存在睡眠障碍和抑郁症状老年人发生认知衰弱的风险为不存在睡眠障碍且不存在抑郁症状老年人的10.536倍[95%CI(5.395, 20.576)],超额危险度(RERI)=6.998[95%CI(0.384, 13.612)],归因比(AP)=0.664[95%CI(0.405, 0.924)],交互作用指数(S)=3.758[95%CI(1.407, 10.038)],即睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱具有相加交互作用。**结论** 睡眠障碍、抑郁症状是老年人发生认知衰弱的影响因素,且睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱具有相加交互作用。

【关键词】 衰弱; 认知; 睡眠质量; 抑郁症状; 影响因素分析

【中图分类号】 R 749.71 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.118

崔光辉, 李少杰, 孔庆悦, 等. 睡眠质量与抑郁症状及其交互作用与老年人认知衰弱的关联研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1076-1081. [www.chinagp.net]

CUI G H, LI S J, KONG Q Y, et al. Association of sleep quality, depressive symptoms and their interaction with cognitive frailty in elderly people [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1076-1081.

Association of Sleep Quality, Depressive Symptoms and Their Interaction with Cognitive Frailty in Elderly People

CUI Guanghui¹, LI Shaojie², KONG Qingyue¹, YIN Yongtian^{3*}, CHEN Lijun³, CHEN Lei¹, LIU Xinyao⁴

1.School of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2.Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China

3.School of Nursing, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4.School of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

*Corresponding author: YIN Yongtian, Associate professor; E-mail: yinyongtian2004@163.com

【Abstract】 **Background** Disease prevention and treatment, and health management in elderly people are particularly important in the context of accelerated aging and increased healthcare needs of the aging population. As a risk factor of various adverse health outcomes, cognitive frailty has attracted increasing academic attentions, but related research is still in the early stage in China. **Objective** To explore the association of sleep quality, depressive symptoms and their interaction with cognitive

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0010); 山东省研究生教育质量提升计划项目(SDYJG19145); 山东省教育科学十三五规划项目(YC2019370)

1.250355 山东省济南市, 山东中医药大学针灸推拿学院 2.410078 湖南省长沙市, 中南大学湘雅公共卫生学院 3.250355 山东省济南市, 山东中医药大学护理学院 4.250355 山东省济南市, 山东中医药大学中医学院

*通信作者: 尹永田, 副教授; E-mail: yinyongtian2004@163.com

本文数字出版日期: 2020-12-04

frailty in the elderly. **Methods** In December 2019, by use of random stratified sampling, six communities and 10 administrative villages in Jinan City, China were selected, from which a cluster sample of eligible 1 130 elderly individuals were enrolled, and were invited to attend a questionnaire survey using the General Demographic Questionnaire (development by us), Pittsburgh Sleep Quality Index Scale (used to assess sleep quality), 15-item Geriatric Depression Scale (used to assess depressive symptoms), Mini-mental State Examination (used to assess cognitive function) and the Chinese version of Tilburg Frailty Indicator (used to assess frailty). Cognitive frailty was defined as the presence of both cognitive impairment and frailty. Multivariate Logistic regression analysis was performed to investigate the strength of association of cognitive frailty with sleep quality, depressive symptoms, as well as the interaction between sleep quality and depressive symptoms. **Results** In all, 1 091 cases (96.6%) who returned responsive questionnaires were included for final analysis. Among the respondents, 186 (17.0%) had sleep disorders and other 905 (83.0%) did not; 180 (16.5%) had depressive symptoms and 911 (83.5%) did not; 89 (8.2%) were found with cognitive frailty and other 1 002 (91.8%) without. The prevalence of cognitive frailty was varied according to age, education level, sedentary time greater than 5 hours per day, and chronic disease prevalence ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that sleep disorders [$OR=3.258$, 95% CI (1.999, 5.309)] and depressive symptoms [$OR=2.816$, 95% CI (1.699, 4.668)] were factors associated with cognitive frailty in the elderly ($P<0.05$). The interaction analysis demonstrated that the risk of cognitive frailty in elderly individuals with sleep disorders and depressive symptoms was 10.536 times higher than that in those without [95% CI (5.395, 20.576)], $RERI=6.998$ [95% CI (0.384, 13.612)], $AP=0.664$ [95% CI (0.405, 0.924)], $S=3.758$ [95% CI (1.407, 10.038)], indicating that poor sleep quality and depressive symptoms had additive interaction on cognitive frailty. **Conclusion** Sleep disorders and depressive symptoms were influencing factors for cognitive frailty among elderly people, and they had an additive interactive effect on cognitive frailty.

【Key words】 Marasmus; Cognition; Sleep quality; Depressive symptoms; Root cause analysis

认知衰弱是指在排除痴呆的情况下个体同时存在身体衰弱和认知功能下降的状态^[1]。与单独的衰弱或轻度认知功能损害相比,认知衰弱发展为痴呆^[2]甚至死亡^[3]等不良健康结局的风险显著增加。既往研究认为,作为神经病变的前驱期,认知衰弱具有一定的可逆性^[4]。因此积极探讨认知衰弱的危险因素并进行早期识别和干预有助于提升老年人生活质量,减少医疗和照护负担。然而目前国内相关研究尚处于起步阶段,主要为文献综述或仅关注认知功能损害与衰弱中的一者,缺乏针对大陆社区老年人群的横断面调查和因素之间交互作用的探讨。MA等^[5]认为抑郁症状是认知衰弱的独立影响因素。此外,通过文献梳理发现睡眠质量与衰弱和认知功能障碍之间存在关联^[1],但能否将其推论为认知衰弱的预测变量尚未可知。故本研究旨在系统探讨睡眠质量、抑郁症状与老年人认知衰弱的关联,并进一步验证二者是否存在交互作用,为今后开展社区筛查和多学科管理提供一定的借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用分层整群抽样法,于2019年12月从济南市随机选取3个区、1个县,每个区县抽取2个街道或乡镇,每个街道抽取2个社区或行政村,对该社区或行政村中所有符合纳入标准的老年人进行调查。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁,有居住地常住户口;(2)无听力、精神及认知障碍;(3)无重大疾病。共抽取6个社区、10个行政村1 130例老年人进行调查。

1.2 研究方法

本研究价值及局限性:

国内关于认知衰弱的研究主要为文献综述或仅关注认知功能损害与衰弱中的一者,且缺乏其影响因素间交互作用的探讨。本研究通过横断面调查探讨了老年人睡眠质量与抑郁症状及其交互作用与认知衰弱的关联,为后续干预提供了一定的参考依据;但同时也存在一定的局限性,一是无法证实三者之间的因果关系,期待进一步的纵向研究加以证实;二是关于此交互作用背后具体的生物学机制尚有待深入研究。

1.2.1 一般资料调查表 采用自制一般资料调查表对受试者性别、年龄、家庭经济水平、受教育程度、每日久坐时间、是否患有慢性病等资料进行调查。慢性病标准根据国际疾病分类(ICD-10)标准,将9种常见慢性病:高血压、心脏病(冠心病、心律不齐)、慢性阻塞性肺疾病、慢性胃/十二指肠溃疡、慢性颈/腰椎病、2型糖尿病、脑卒中、抑郁症、癌症列入此次调查。

1.2.2 匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) 采用PSQI对老年人睡眠情况进行评定。PSQI由BUYSSE等编制,在中国人群中的Cronbach's α 系数为0.842^[6]。PSQI包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠总时间、睡眠效率、睡眠障碍、使用催眠药物、日间功能7个维度,共18个条目;每条目均采用Likert 4级评分法(0~3分),总分为0~21分。PSQI总分 ≥ 8 分提示受试者存在睡眠障碍。

1.2.3 简版老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale,

GDS-15) 采用 GDS-15 对老年人抑郁症状进行评定。GDS-15 由 YESAVAGE 等编制, 在中国老年人群中的 Cronbach's α 系数为 0.793^[7]。GDS-15 共 15 个条目, 每个条目依据答“是”或“否”分别计 1、0 分, 总分 0~15 分, >8 分为存在抑郁症状, 总分越高表示受试者抑郁症状越重。

1.2.4 认知衰弱评估 首先, 采用简易精神状态量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 对老年人认知功能进行评定。MMSE 由 FOLSTEIN 等^[8]编制, 在中国人群中的评价者间一致性和间隔 2~6 d 重测信度分别为 0.97 和 0.90^[9]。MMSE 包括时间和地点定向力、记忆力、注意力与计算力、回忆力、语言能力 5 部分, 共 30 条目; 每答对 1 题计 1 分, 总分为 30 分。以中学及以上受教育程度 MMSE ≤ 27 分、小学文化程度 MMSE ≤ 24 分、文盲 MMSE ≤ 21 分为标准判定受试者存在认知功能障碍^[10]。其次, 采用中文版 Tilburg 衰弱量表对老年人衰弱情况进行评定。Tilburg 衰弱量表由 GOBBENS 等研发, 奚兴等^[11]翻译汉化, 在中国老年人群中的 Cronbach's α 系数为 0.686。中文版 Tilburg 衰弱量表包括躯体衰弱、心理衰弱、社会衰弱 3 个维度, 共由 15 个条目构成; 每个条目答是计 0 分、否计 1 分, 总分为 0~15 分, ≥ 5 分为衰弱, 分数越高表明受试者衰弱症状越严重。若受试者同时存在认知障碍和衰弱, 则将其判定为认知衰弱。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析探究社区老年人睡眠质量、抑郁症状及其交互作用对认知衰弱的影响, 其中相乘模型采用 ROTHMAN^[12]提出的评价方法, 将睡眠质量、抑郁症状与二者的乘积项同时纳入多因素 Logistic 回归模型加以验证; 相加模型采用 Delta 法, 并引入 ANDERSSON 等^[13]编制的 Excel 表以计算评价指标超额危险度 (RERI)、归因比 (AP)、交互作用指数 (S)。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 问卷回收情况 共发放问卷 1 130 份, 回收有效问卷 1 091 份, 有效回收率为 96.6%。

2.2 老年人睡眠障碍、抑郁症状、认知衰弱情况 1 091 例老年人存在睡眠障碍 186 例 (17.0%), 无睡眠障碍 905 例 (83.0%); 抑郁症状 180 例 (16.5%), 无抑郁症状 911 例 (83.5%); 认知衰弱 89 例 (8.2%), 非认知衰弱 1 002 例 (91.8%)。存在睡眠障碍和抑郁症状的老年人共 58 例, 其认知衰弱发生率为 37.9% (22/58); 存在睡眠障碍但无抑郁症状的老年人共 128 例, 其认知衰弱发生率为 14.1% (18/128); 不存在睡眠障碍但存在抑郁症状的老年人共 122 例, 其认知衰弱发生率为

10.7% (13/122); 不存在睡眠障碍也不存在抑郁症状的老年人共 738 例, 其认知衰弱发生率为 4.6% (36/783)。

2.3 不同一般资料老年人认知衰弱发生率比较 不同年龄、受教育程度、每日久坐时间 >5 h 情况、慢性病患病情况老年人认知衰弱发生率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 不同性别、家庭经济水平老年人认知衰弱发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1)。

2.4 睡眠质量、抑郁症状与老年人发生认知衰弱的相关性 以老年人是否发生认知衰弱为因变量, 以睡眠障碍、抑郁症状为自变量, 控制混杂因素年龄、受教育程度、久坐时间、慢性病患病情况 (赋值见表 2), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 睡眠障碍、抑郁症状是老年人发生认知衰弱的影响因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.5 基于多因素 Logistic 回归分析的睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱的乘积交互作用分析 以老年人是否发生认知衰弱为因变量, 以睡眠障碍、抑郁症状及二者乘积为自变量, 控制混杂因素年龄、受教育程度、久坐时间、慢性病患病情况 (赋值见表 2), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 睡眠障碍 $\times$ 抑郁症状对老年人发生认知衰弱不存在乘积交互作用 ($P>0.05$, 见表 4)。

表 1 不同一般资料老年人认知衰弱发生率比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of cognitive frailty prevalence in elderly people by demographic factors

一般资料	例数	认知衰弱	χ^2 值	P 值
性别			0.072	0.788
男	635	53 (8.3)		
女	456	36 (7.9)		
年龄 (岁)			44.706	<0.001
60~69	510	29 (5.7)		
70~79	465	32 (6.9)		
80~95	116	28 (24.1)		
家庭经济水平			5.670	0.059
较低	261	30 (11.5)		
一般	718	49 (6.8)		
较高	112	10 (8.9)		
受教育程度			10.783	0.013
小学及以下	697	57 (8.2)		
初中	257	17 (6.6)		
高中 / 中专	108	8 (7.4)		
大专 / 大学	29	7 (24.1)		
每日久坐时间 >5 h			19.604	<0.001
是	358	48 (13.4)		
否	733	41 (5.6)		
至少患一种慢性病			12.948	<0.001
是	637	68 (10.7)		
否	454	21 (4.6)		

表2 老年人发生认知衰弱影响因素分析的多因素 Logistic 回归分析赋值表

Table 2 Assignment of the factors influencing cognitive frailty in elderly people included in the multivariate Logistic regression model

变量	赋值
年龄	1=60~69 岁, 2=70~79 岁, 3=80~93 岁
受教育程度	1= 小学及以下, 2= 初中, 3= 高中 / 中专, 4= 大学 / 大专
患慢性病	1= 是, 2= 否
每日久坐时间	1= ≤ 5 h, 2=>5 h
睡眠障碍	1= 否, 2= 是
抑郁症状	1= 否, 2= 是
认知衰弱	1= 否, 2= 是

表3 老年人发生认知衰弱影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the factors influencing cognitive frailty in elderly people

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
睡眠障碍	1.181	0.249	22.477	<0.001	3.258 (1.999, 5.309)
抑郁症状	1.035	0.258	16.129	<0.001	2.816 (1.699, 4.668)

表4 基于多因素 Logistic 回归分析的睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱的乘积交互作用

Table 4 Multiplicative interactive effect of sleep quality and depressive symptoms on cognitive frailty in elderly people based on multivariate Logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
睡眠障碍	0.186	0.777	0.057	0.811	1.204 (0.263, 5.517)
抑郁症状	-0.008	0.818	0.000	0.992	0.992 (0.200, 4.928)
睡眠障碍×抑郁症状	0.726	0.535	1.842	0.175	2.066 (0.724, 5.891)

2.6 基于多因素 Logistic 回归分析的睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱的相加交互作用分析 以老年人是否发生认知衰弱为因变量, 以睡眠障碍、抑郁症状为自变量, 控制混杂因素年龄、受教育程度、久坐时间、慢性病患者情况 (赋值见表2), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 存在睡眠障碍和抑郁症状老年人发生认知衰弱的风险为不存在睡眠障碍且不存在抑郁症状老年人的 10.536 倍 (见表5), $RERI=6.998$ [95%CI (0.384, 13.612)], $AP=0.664$ [95%CI (0.405, 0.924)], $S=3.758$ [95%CI (1.407, 10.038)], 即睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱具有相加交互作用。

3 讨论

本研究中老年人认知衰弱检出率为 8.2%, 略低于潘利娟等^[14]的研究结果, 明显高于 MA 等^[5]的研究结果, 可能与所采用的测量工具和评估标准不同有关。目前国内针对认知衰弱流行病学特征的研究较少, 今后可在住院或门诊患者、社区及养老机构老年人等不同群体中开展大规模调查, 并进行文献的系统评价, 进而为科学防控提供明确的依据。

本研究单因素分析结果显示, 不同年龄老年人认知

表5 基于多因素 Logistic 回归分析的睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱的相加交互作用分析

Table 5 Additive interactive effect of sleep quality and depressive symptoms on cognitive frailty in elderly people based on multivariate Logistic regression analysis

睡眠障碍	抑郁症状	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
是	是	2.355	0.341	47.549	<0.001	10.536 (5.395, 20.576)
是	否	0.911	0.324	7.921	0.005	2.488 (1.319, 4.693)
否	是	0.718	0.357	4.038	0.044	2.050 (1.018, 4.129)

衰弱发生率存在差异, 可能与老年人中枢神经系统发生包括脑萎缩等在内的退行性改变、罹患其他疾病风险增高等因素有关^[15]。需要注意的是本研究中受教育程度为大专 / 大学者的认知衰弱发生率较高 (24.1%), 与以往研究^[4]中受教育程度越高则认知衰弱发生率越低的结论不一致。杨帆等^[16]指出, 由于 MMSE 所采用的截断值与文化程度有关, 高中以上学历的截断值高于初中及以下程度, 被筛选为轻度认知功能损害的可能性更大, 因而认知衰弱的检出人数并未呈现理论上的随教育程度升高而减少。本研究结果显示, 每日久坐时间 >5 h 的老年人认知衰弱检出率明显高于 <5 h 者, 笔者检索文献发现目前尚无相关文献报道, 既往研究仅关注体育锻炼与认知衰弱的关联^[4], 在一定程度上忽视了久坐行为的影响。OLANREWaju 等^[17]认为, 久坐时间越长, 机体可能会呈现内侧颞叶厚度变薄、脑血流量异常、白质高信号 (WMHV) 增加、脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平降低等变化, 而上述变化与躯体衰弱、认知功能下降、平衡障碍等有关^[15, 18]。本研究结果还显示, 患慢性病的老年人认知衰弱发生率高于无慢性病者, 提示今后应对该部分老年人进行重点筛查和及早干预。

控制混杂因素年龄、受教育程度、久坐时间、慢性病患者情况后, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 睡眠障碍、抑郁症状是老年人发生认知衰弱的影响因素。孔令磷等^[19]通过对社区老年 2 型糖尿病患者进行横断面调查发现, 夜间睡眠时间不足者罹患认知衰弱的风险更高。既往研究表明睡眠障碍是衰弱和轻度认知功能损害的共同危险因素^[1], 而本研究结果提示可以将其推论为认知衰弱的预测变量。关于其具体机制可能与以下因素有关: 首先, 长期睡眠障碍可能诱发老年人心脑血管、躯体疾病及精神功能障碍等, 进而损害机体的生理储备, 导致老年人脆弱性增加, 出现肌肉减少等衰弱的诸多症状。同时, 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 的过度激活以及睾酮、类胰岛素生长因子-1 (IGF-1) 和生长激素等作为一种内分泌机制可能在睡眠质量与衰弱的关联中起中间调节作用^[20]。除此之外, 睡眠障碍还可能通过炎症反应、血管改变、 β -淀粉样蛋白的清除障碍

及Tau蛋白水平升高等途径损害认知功能^[21]。本研究中抑郁症状是老年人发生认知衰弱的危险因素的结果与KWAN等^[22]研究结果相一致。RUAN等^[23]认为抑郁情绪能够导致机体白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)等细胞因子水平升高,而其介导的慢性炎症反应一方面作用于骨骼肌引起肌肉密度和质量下降,另一方面还可以通过血-脑脊液屏障造成脑内淀粉样多肽前体蛋白增多,最终导致认知衰弱的发生^[4]。

本研究交互作用分析结果显示,睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱存在相加交互作用,笔者检索文献发现目前尚无相关报道。本研究从统计学角度系统阐述了睡眠质量、抑郁症状与认知衰弱三者间的关系,即同时存在睡眠障碍和抑郁症状的社区老年人患认知衰弱的风险远高于睡眠障碍与抑郁症状二者单独作用,提示对重点人群及时提供心理疏导和睡眠干预措施有助于降低其发生认知衰弱的可能性。

综上所述,睡眠障碍、抑郁症状是老年人发生认知衰弱的影响因素,且睡眠质量与抑郁症状对老年人发生认知衰弱具有相加交互作用,值得社区筛查时注意。

作者贡献:崔光辉、李少杰、尹永田负责文章的构思与研究设计,撰写论文;崔光辉、李少杰、孔庆悦、陈莉军开展问卷调查;崔光辉、李少杰、陈磊、刘馨瑶进行数据录入;崔光辉、李少杰负责数据处理,并分析解读结果;孔庆悦、尹永田负责文章的质量控制与审核,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 郭金花, 黄丽凌, 杨轶. 认知衰弱的研究进展[J]. 中国健康教育, 2019, 35(11): 1025-1028. DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2019.11.014.
- [2] SHIMADA H, MAKIZAKO H, TSUTSUMIMOTO K, et al. Cognitive frailty and incidence of dementia in older persons [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 5(1): 42-48. DOI: 10.14283/jpad.2017.29.
- [3] ST JOHN P D, TYAS S L, GRIFFITH L E, et al. The cumulative effect of frailty and cognition on mortality—results of a prospective cohort study [J]. Int Psychogeriatr, 2017, 29(4): 535-543. DOI: 10.1017/s1041610216002088.
- [4] 周巧学, 周建荣, 库敏, 等. 养老机构老年人认知衰弱现状及影响因素分析[J]. 护理学杂志, 2020, 35(9): 88-92. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.09.088.
- [5] MA L, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Cognitive frailty in China: results from China comprehensive geriatric assessment study [J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4: 174. DOI: 10.3389/fmed.2017.00174.
- [6] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [7] 唐丹. 简版老年抑郁量表(GDS-15)在中国老年人中的使用[J]. 中国临床心理学杂志, 2013, 21(3): 402-405.
- [8] TANG D. Application of short form geriatric depression scale (GDS-15) in Chinese elderly [J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2013, 21(3): 402-405.
- [9] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [10] 李格, 沈渔邨, 陈昌惠, 等. 简易精神状态检查表在不同人群中的试测研究[J]. 中国心理卫生杂志, 1989, 3(4): 148-151.
- [11] 冯清春, 黄达, 胡少敏, 等. 高龄急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍影响因素的Logistic回归分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(8): 822-826. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.08.017.
- [12] FENG Q C, HUANG D, HU S M, et al. Logistic regression analysis on the influencing factors of cognitive dysfunction in elderly patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2017, 21(8): 822-826. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.08.017.
- [13] 奚兴, 郭桂芳, 孙静. 中文版Tilburg衰弱评估量表的信效度研究[J]. 护理学报, 2013, 20(16): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2013.16.001.
- [14] XI X, GUO G F, SUN J. Reliability and validity of Chinese version of Tilburg frailty indicator [J]. Journal of Nursing, 2013, 20(16): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2013.16.001.
- [15] ROTHMAN K J. Epidemiology: an introduction [M]. New York: Oxford University Press, 2002: 168-180.
- [16] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KÄLLBERG H, et al. Calculating measures of biological interaction [J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579. DOI: 10.1007/s10654-005-7835-x.
- [17] 潘利妞, 张伟宏, 余珍, 等. 郑州市社区老年人认知衰弱患病现状及影响因素[J]. 护理学杂志, 2019, 34(11): 79-82. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.11.079.
- [18] PAN L N, ZHANG W H, YU Z, et al. The current status and influencing factors of cognitive frailty among elderly community residents in Zhengzhou City, China [J]. Journal of Nursing Science, 2019, 34(11): 79-82. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.11.079.
- [19] 马雅军, 刘惠, 胡志灏, 等. 认知衰弱的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1778-1783. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.089.
- [20] MA Y J, LIU H, HU Z H, et al. Recent advances in cognitive frailty [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(15): 1778-1783. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.089.
- [21] 杨帆, 王超, 毛宗福. 武汉市社区老年人轻度认知功能障碍患

- 病现状及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(12): 1705-1707. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-12-25.
- [17] OLANREWAJU O, STOCKWELLS, STUBBS B, et al. Sedentary behaviours, cognitive function, and possible mechanisms in older adults: a systematic review[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(6): 969-984. DOI: 10.1007/s40520-019-01457-3.
- [18] THE LADIS STUDY GROUP, POGGESI A, PANTONI L, et al. 2001—2011: a decade of the LADIS (leukoaraiosis and DISability) study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? [J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(6): 577-588. DOI: 10.1159/000334498.
- [19] 孔令磷, 赵慧敏, 刘玥婷, 等. 社区老年2型糖尿病患者认知衰弱现状及影响因素[J]. 护理学杂志, 2020, 35(7): 89-92. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.07.089.
- [20] 樊少仪, 徐福平, 裴中, 等. 衰弱和睡眠障碍相关性的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(24): 4256-4260. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.027.
- [21] 于逢春, 周正宏. 睡眠障碍与认知功能障碍研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(11): 966-972. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.11.013.
- [22] KWAN R Y C, LEUNG A Y M, YEE A, et al. Cognitive frailty and its association with nutrition and depression in community-dwelling older people[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(10): 943-948. DOI: 10.1007/s12603-019-1258-y.
- [23] RUAN Q, D'ONOFRIO G, WU T, et al. Sexual dimorphism of frailty and cognitive impairment: Potential underlying mechanisms (Review) [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3023-3033. DOI: 10.3892/mmr.2017.6988.
- (收稿日期: 2020-08-06; 修稿日期: 2020-11-15)
(本文编辑: 毛亚敏)

· 信息速递 ·

《中国全科医学》杂志青年编委招募启事

【青年编委人选的具体要求】

- (1) 年龄在45周岁以下;
- (2) 拥有 PhD 或 MD 学位;
- (3) 2017—2019 年, 以第一作者或通信作者在双核心或三核心(科技核心、中文核心、CSCD 的任两种/三种核心)期刊发文3篇以上或 SCI 发文1篇以上(影响因子3分及以上);
- (4) 近3年主持过国家级基金课题, 或至少2项省部级基金课题;
- (5) 现有在研省部级及以上基金课题至少1项;
- (6) 从事卫生政策、基层卫生、全科建设、心血管、肿瘤、呼吸、儿科、肾内/泌尿、血液、疼痛、内分泌代谢、脑血管、妇产、中医、消化、免疫、营养、急救、预防、康复、护理等的相关学术研究。

【青年编委职责】

- (1) 同行评议: 每年免费提供高质量有效审稿(14天内)6篇;
- (2) 学术成果分享及推荐: 每年以第一作者撰写或向期刊推荐具有国内高水平的原创研究或系统综述1篇(注: 推荐稿件需要是青年编委与国内著名专家/导师合作开展的课题成果产出);
- (3) 前沿文献分享: 每年提供相关研究领域已发表的前沿文献8~10篇, 以便与同道共同分享, 助力“科研前沿知识库”的建立;
- (4) 学术报道: 与编辑部合作, 参与期刊网站/媒体宣传工作;
- (5) 期刊宣传: 在国内外相关会议上宣传期刊、邀请稿件或承办审稿;
- (6) 对以上1~4条的要求, 每年底编辑部进行年度评估, 并评选优秀青年编委;

- (7) 每年提供临床教学/科普5 min 短视频一个。

【入选的青年编委成员将获得】

- (1) 颁发青年编委证书;
 - (2) 提高学术影响力;
- 以本刊网站及新媒体(微信公众号、今日头条、抖音、快手、微博等)为平台对青年编委信息、发表的高质量论文及会议报告内容进行宣传报道, 并可辅助青年编委注册新媒体账号。
- 本刊新媒体(如今日头条、抖音、快手、微信)可对青年编委的科普视频(约15 min 视频)进行推送宣传, 并形成长期合作;

——杂志社与青年编委共同组织、策划、承办学术会议、专题会议以扩大青年编委学术影响力。

——协助青年编委策划创新专业培训短视频, 推广梳理专家学术影响力, 实现互利双赢。

(3) 协助论文投稿:

——在本刊可优先发表评论/反思/文献综述类/大数据等论文;

——协助青年编委进行国际(如SCI)、国内期刊投稿;

(4) 免费科研服务支持(仅针对青年编委本人课题):

——SCI 文章撰写指导及推荐

——针对申请的课题提供标书撰写指导;

——数据统计学清洗及分析;

——国内外文献检索等。

(5) 免费会员服务: 可成为本刊建立的“科研前沿知识库”长期VIP会员, 知识库将定期更新教学和学习视频等资料。

(6) 学术交流及免费参会权: 青年编委在完成其职责及工作要求的情况下, 允许提出申请可享受免费参加由杂志社主办/承办的学术会议的权利(交通费、食宿费除外)。

(7) 协助完成年度继续教育项目: 组织策划召开区域性会议, 以协助青年编委完成本年继续教育项目。

(8) 共建和建议权: 对杂志的学术内容、报道计划、文章类型、栏目设计、文章发表共建和建议权, 以促进杂志质量的提升。

(9) 通过2年工作期, 贡献突出者可被推荐进入本刊编委会。

【提交材料】

材料应包括但不限于:

(1) 个人学术简历(含联系方式、官方个人主页、有学术记录的ORCID等);

(2) 可证明学术业绩的材料(工作经历、文章发表记录、基金证明);

(3) 如何办好期刊的建议等。

联系方式: 15010211890

邮箱: qkyxzs@chinagp.net

(本刊编辑部整理)

• 论著 •

睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱的影响研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

崔光辉¹, 李少杰², 尹永田^{3*}, 陈莉军³, 刘馨瑶⁴, 于佩琳¹

【摘要】背景 体病相关理论认为, 中医体质与疾病的发生、发展和预后关系密切, 而由此推断, 其在老年人衰弱的发生中可能扮演着重要角色, 但目前尚未见相关研究。**目的** 探讨睡眠质量与中医体质类型及其交互作用对老年人发生衰弱的影响。**方法** 采用分层整群抽样法, 于 2019 年 12 月从济南市随机选取 6 个社区、10 个行政村的 1 130 例老年人作为调查对象。采用调查问卷〔一般资料调查表、中医体质量表(CCMQ)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、中文版 Tilburg 衰弱量表〕进行问卷调查。采用多因素 Logistic 回归分析探究睡眠质量及中医体质类型与老年人发生衰弱的关联强度和交互作用。**结果** 共发放调查问卷 1 130 份, 回收有效问卷 1 091 份, 有效回收率为 96.5%。1 091 例老年人中无睡眠障碍 905 例(83.0%), 存在睡眠障碍 186 例(17.0%); 中医体质: 平和质 448 例(41.1%), 偏颇体质 643 例(58.9%); 衰弱 373 例(34.2%), 非衰弱 718 例(65.8%)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 存在睡眠障碍〔OR=2.718, 95%CI (1.891, 3.905)〕、偏颇体质〔OR=4.782, 95%CI (3.410, 6.704)〕是老年人发生衰弱的影响因素($P<0.05$)。基于多因素 Logistic 回归分析的相加交互作用分析结果显示, 存在睡眠障碍且为偏颇体质的老年人发生衰弱的风险为无睡眠障碍且为平和质老年人的 12.960 倍〔95%CI (8.207, 20.465)〕, 超额危险度(RERI)=6.101〔95%CI (0.579, 11.623)〕, 归因比(AP)=0.471〔95%CI (0.181, 0.761)〕, 交互作用指数(S)=2.041〔95%CI (1.092, 3.817)〕, 睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱具有相加交互作用。**结论** 存在睡眠障碍与偏颇体质是老年人发生衰弱的危险因素, 且睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱具有相加交互作用。

【关键词】 衰弱; 老年人; 中医体质; 睡眠质量; 影响因素分析

【中图分类号】 R 151.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.620

崔光辉, 李少杰, 尹永田, 等. 睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1082-1087. [www.chinagp.net]

CUI G H, LI S J, YIN Y T, et al. Association of frailty with sleep quality and TCM-based constitution among elderly people [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1082-1087.

Association of Frailty with Sleep Quality and TCM-based Constitution among Elderly People CUI Guanghui¹, LI Shaojie², YIN Yongtian^{3*}, CHEN Lijun³, LIU Xinyao⁴, YU Peilin¹

1.School of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2.Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China

3.School of Nursing, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4.School of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

*Corresponding author: YIN Yongtian, Associate professor; E-mail: yinyongtian2004@163.com

【Abstract】Background According to body disease-related theories, TCM-based constitution is closely associated with the initiation, progression, and outcome of diseases, suggesting that TCM-based constitution may play an important role in the development of frailty in the elderly, but there are no relevant studies.**Objective** To investigate the effects of sleep quality, body constitution, and their interactions on frailty in the elderly.**Methods** In December 2019, by use of random stratified sampling, six communities and 10 administrative villages in Jinan City, China were selected, from which a cluster sample of eligible 1 130 elderly individuals were enrolled, and were invited to attend a questionnaire survey using the General Demographic Questionnaire (developed by our research team), Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ), Pittsburgh

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0010)

1.250355 山东省济南市, 山东中医药大学针灸推拿学院 2.410078 湖南省长沙市, 中南大学湘雅公共卫生学院 3.250355 山东省济南市, 山东中医药大学护理学院 4.250355 山东省济南市, 山东中医药大学中医学院

*通信作者: 尹永田, 副教授; E-mail: yinyongtian2004@163.com

本文数字出版日期: 2020-09-01

Sleep Quality Index (PSQI) and the Chinese version of Tilburg Frailty Indicator (TFI). Multivariate Logistic regression analysis was performed to investigate the strength of association of frailty with sleep quality, TCM-based constitution, as well as the interaction between sleep quality and TCM-based constitution. **Results** In all, 1 091 cases (96.5%) who returned responsive questionnaires were included for final analysis. Among the respondents, 186 (17.0%) had sleep disorders and other 905 (83.0%) did not; 448 (41.1%) had balanced TCM-based constitution while 643 (58.9%) had unbalanced; 373 (34.2%) were frail and 718 (65.8%) were non-frail. Multivariate Logistic regression analysis showed that the presence of sleep disorders [$OR=2.718$, 95% CI (1.891, 3.905)] and unbalanced TCM-based constitution [$OR=4.782$, 95% CI (3.410, 6.704)] were factors associated with frailty in the elderly ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression model-based additive interaction analysis demonstrated that the risk of frailty in elderly individuals with sleep disorders and unbalanced TCM-based constitution was 12.960 times higher than in those without sleep disorders and with balanced TCM-based constitution [95% CI (8.207, 20.465)], $RERI=6.101$ [95% CI (0.579, 11.623)], $AP=0.471$ [95% CI (0.181, 0.761)], $S=2.041$ [95% CI (1.092, 3.817)], indicating that sleep quality and TCM-based constitution had additive interaction on frailty. **Conclusion** Sleep disorders and unbalanced TCM-based constitution were risk factors for frailty in the elderly, and they also had an additive interactive effect on frailty.

【Key words】 Frailty; Elderly; Chinese medicine constitution; Sleep quality; Root cause analysis

衰弱是指因个体生理储备下降,以维持自身稳态和抗应激能力减退为集中表现的一种老年综合征^[1-2]。国外多项研究表明,衰弱能够预测老年人的不良健康结局^[3],与个体跌倒、住院、失能甚至死亡的风险增高有关^[4]。因此,积极探讨并早期识别老年人衰弱的危险因素对于提升其生活质量、减少照护负担和医疗支出具有重要意义,这也成为当下护理、老年医学和公共卫生等多个学科亟待解决的热点问题^[5]。通过文献梳理发现,既往研究主要从社会人口学因素、认同危机、睡眠质量、营养摄入等角度探讨老年人衰弱的发生^[6],但缺乏一定的整体意义,且来自中国的实证研究较少。作为反映个体健康状态与疾病易感的整体指标,中医体质是指个体在先天禀赋和后天获得的基础上形成的关于形态结构、生理功能和心理状态等方面相对稳定的综合特质^[7]。体病相关理论认为,体质与疾病的发生、发展和预后关系密切^[8],而由此推断,中医体质在老年人衰弱的发病中可能扮演着重要角色,老年人睡眠质量、中医体质类型与衰弱可能存在关联,但目前尚未见相关报道。为此,本研究系统性分析了老年人睡眠质量、中医体质类型、衰弱三者间的关系,并进一步验证睡眠质量与中医体质类型对衰弱的发生是否存在交互作用,旨在为临床提供更多实证。

1 对象与方法

1.1 调查对象 采用分层整群抽样法,于2019年12月从济南市随机选取3个区、1个县,每个区、县抽取2个街道或乡镇,每个街道或乡镇抽取2个社区或行政村,对该社区或行政村中所有符合纳入标准的老年人进行调查。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)有居住地户口;(3)无听力、认知功能、精神障碍;(4)无重大疾病。共纳入6个社区、10个行政村的1 130例老

本研究创新性:

既往研究主要从社会人口学因素、认同危机、睡眠、营养、多病共存等角度探讨老年人衰弱的预测变量,但缺乏一定的整体意义和因素间交互作用的探讨。本研究根据体病相关理论,首次证实了中医体质类型与睡眠质量在老年人衰弱发生中的作用,并进一步明确了睡眠质量与中医体质类型的交互作用对衰弱的影响,为衰弱的识别与干预提供了新的思路。

本研究局限性:

(1)本研究为横断面研究,因此无法证实三者之间的因果关系,今后应采用大样本的纵向研究加以探讨;(2)不能简单地将该统计模型中的交互作用等同于生物学交互作用,其具体机制尚有待深入研究。

年人为调查对象。

1.2 调查方法 采用调查问卷〔一般资料调查表、中医体质量表(Constitution in Chinese Medicine Questionnaire, CCMQ)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)、中文版Tilburg衰弱量表〕进行问卷调查,调查方式为一对一询问式,并对受试者持有疑问的条目加以解释说明。

1.2.1 一般资料调查表 由研究者自制,包括受试者的性别、年龄、户籍、家庭经济水平、受教育程度、是否患慢性病等。

1.2.2 CCMQ 采用王琦等^[9]编制的CCMQ评估老年人中医体质类型,该量表包含平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质9个亚量表,共60个条目。各亚量表条目得分相加为中医体质类型的原始分数,然后再将其换算为转化分数。转化分数=(原始分数-条目数)/(条目数 $\times 4$) $\times 100$ 。

若平和质转化分数 ≥ 60 分且其余8种体质转化分 <40 分,则判定为“是”;若某一偏颇体质转化分数 ≥ 40 分,则判定为“是”。该量表的Cronbach's α 系数为0.980。

1.2.3 PSQI 采用PSQI测定老年人睡眠质量。PSQI由BUYSSE等^[10]编制,在我国人群中具有良好的信度和效度^[11]。PSQI包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠总时间、睡眠效率、睡眠障碍、使用催眠药物、日间功能7个维度,共计18项条目;每项条目均采用Likert 4级评分法(0~3分),总分为0~21分;评分越高表示受试者睡眠质量越差, ≥ 8 分提示个体存在睡眠障碍。该量表的Cronbach's α 系数为0.813。

1.2.4 中文版Tilburg衰弱量表 Tilburg衰弱量表由GOBBENS等^[12]研发,奚兴等^[13]翻译、汉化。本研究采用中文版Tilburg衰弱量表评估老年人的衰弱情况。中文版Tilburg衰弱量表由躯体衰弱、心理衰弱、社会衰弱3个维度、15项条目构成;总分为15分, ≥ 5 分为衰弱,评分越高表明受试者衰弱程度越严重。

1.3 质量控制 由经统一培训并具有相关中医药教育背景3年及以上的调查员开展入户调查,向被调查对象解释研究目的、注意事项后签署知情同意书。问卷回收后由调查员逐条检查,确保资料填写完整。在数据整理与录入阶段首先进行筛选剔除,然后将回收的、不存在明显规律性作答和逻辑错误的有效问卷统一编号,采用EpiData 3.1软件建立数据库,实行双人双录入以确保数据的准确性,期间若发现任何问题则及时咨询课题组专家解决。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。将中医体质类型转换为二分类变量,采用多因素Logistic回归分析探究睡眠质量、中医体质类型及二者交互作用对老年人发生衰弱的影响,其中相乘模型采用ROTHMAN^[14]提出的评价方法,将睡眠质量、中医体质类型与二者的乘积项同时纳入多因素Logistic回归分析模型,若乘积项OR值的95%CI不包含1,则认为存在相乘交互作用^[15];相加模型采用Delta法,并引入ANDERSSON等^[16]编制的Excel以计算评价指标超额危险度(RERI)、归因比(AP)、交互作用指数(S),若RERI、AP的95%CI不包含0且S的95%CI不包含1,则认为存在相加交互作用。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 问卷回收情况 共发放调查问卷1130份,回收有效问卷1091份,有效回收率为96.5%。

2.2 受试者基本情况 1091例老年人中男635例(58.2%),女456例(41.8%);年龄60~93岁,平均年龄 (70.4 ± 6.6) 岁;60~69岁510例(46.7%),

70~79岁465例(42.6%),80~93岁116例(10.7%);城镇户籍294例(26.9%),农村户籍797例(73.1%);家庭经济水平较低261例(23.9%),一般718例(65.8%),较高112例(10.3%);受教育程度:小学及以下697例(63.9%),初中257例(23.6%),高中/中专108例(9.9%),大学/大专及以上29例(2.6%);有慢性病637例(58.4%),无慢性病454例(41.6%);无睡眠障碍905例(83.0%),存在睡眠障碍186例(17.0%);平和质448例(41.1%),偏颇体质643例(58.9%)。

2.3 不同一般资料老年人衰弱发生率比较 1091例老年人中衰弱373例(34.2%),非衰弱718例(65.8%)。不同年龄、家庭经济水平、受教育程度、患慢性病情况老年人衰弱发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别、户籍老年人衰弱发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1)。

表1 不同一般资料老年人衰弱发生率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of frailty prevalence in elderly people by demographic factors

项目	例数	衰弱	χ^2 值	P值
性别			0.435	0.509
男	635	212 (33.4)		
女	456	161 (35.3)		
年龄(岁)			46.368	<0.001
60~69	510	129 (25.3)		
70~79	465	179 (38.5)		
80~95	116	65 (56.0)		
户籍			2.275	0.131
城镇	294	111 (37.8)		
农村	797	262 (32.9)		
家庭经济水平			24.193	<0.001
较低	261	122 (46.7)		
一般	718	219 (30.5)		
较高	112	32 (28.6)		
受教育程度			16.883	0.001
小学及以下	697	265 (38.0)		
初中	257	68 (26.5)		
高中/中专	108	27 (25.0)		
大学/大专及以上	29	13 (44.8)		
患慢性病			35.814	<0.001
是	637	264 (41.4)		
否	454	109 (24.0)		

2.4 睡眠质量、中医体质类型与老年人发生衰弱的关系 以老年人是否发生衰弱为因变量,以睡眠障碍、中医体质类型为自变量(赋值见表2),控制混杂因素年龄、受教育程度、家庭经济水平、患慢性病情况后,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,存在睡眠障碍、偏颇

体质是老年人发生衰弱的影响因素 ($P<0.05$, 见表3)。

表2 老年人发生衰弱影响因素的多因素 Logistic 回归分析赋值表
Table 2 Assignment of the factors influencing frailty in elderly people included in the multivariate Logistic regression model

变量	赋值
年龄	1=60~69岁, 2=70~79岁, 3=80~93岁
受教育程度	1=小学及以下, 2=初中, 3=高中/中专, 4=大学/大专及以上
家庭经济水平	1=较低, 2=一般, 3=较高
患慢性病	1=是, 2=否
睡眠障碍	1=不存在, 2=存在
中医体质类型	1=平和质, 2=偏颇体质
衰弱	1=否, 2=是

表3 老年人发生衰弱影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the factors influencing frailty in elderly people

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
睡眠障碍					
存在	1.000	0.185	29.222	<0.001	2.718 (1.891, 3.905)
中医体质类型					
偏颇体质	1.565	0.172	82.339	<0.001	4.782 (3.410, 6.704)

2.5 基于多因素 Logistic 回归分析的老年人睡眠质量与中医体质类型对其衰弱发生情况的相乘交互作用分析
以老年人是否发生衰弱为因变量, 以睡眠障碍、中医体质类型、睡眠障碍 $\times$ 中医体质类型为自变量 (赋值见表2), 控制混杂因素年龄、受教育程度、家庭经济水平、患慢性病情况后, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 睡眠障碍 $\times$ 中医体质类型对老年人发生衰弱不存在相乘交互作用 ($P>0.05$, 见表4)。

2.6 基于多因素 Logistic 回归分析的老年人睡眠质量与中医体质类型对其衰弱发生情况的相加交互作用分析
存在睡眠障碍的偏颇体质老年人共 164 例, 其衰弱发生率为 68.3% (112/164); 存在睡眠障碍的平和质老年人

共 22 例, 其衰弱发生率为 36.4% (8/22); 无睡眠障碍的偏颇体质老年人共 479 例, 其衰弱发生率为 42.2% (203/479)。以老年人是否发生衰弱为因变量, 以睡眠障碍、中医体质类型为自变量 (赋值见表2), 控制混杂因素年龄、受教育程度、家庭经济水平、患慢性病情况后, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 存在睡眠障碍且为偏颇体质的老年人发生衰弱的风险为无睡眠障碍且为平和质老年人的 12.960 倍 (见表5), $RERI=6.101$ [95%CI (0.579, 11.623)], $AP=0.471$ [95%CI (0.181, 0.761)], $S=2.041$ [95%CI (1.092, 3.817)], 睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱具有相加交互作用。

3 讨论

本研究中老年人衰弱检出率为 34.2%, 高于张艳等^[17]的研究结果, 这可能与研究工具不同有关。综合现有文献来看, 我国老年人衰弱发生率较高, 提示今后应及时开展社区筛查, 并积极探讨多学科管理路径和干预措施^[18]。本研究结果显示, 不同年龄老年人衰弱发生率不同, 与 SAMPER-TERNENT 等^[19]研究结果一致。随着年龄的不断增大, 老年人生理储备逐渐减少, 同时器官和各个系统的功能也不可避免地发生退行性改变^[20], 当该过程达到一定的临界值时, 相应的机体状态则被认为是衰弱^[21]。本研究发现不同家庭经济水平、受教育程度老年人衰弱发生率不同, 与任青卓等^[18]研究结果一致。Andersen 模型认为, 家庭经济收入与教育作为人群特征的构成要素, 能够影响个体卫生服务利用和健康行为, 而卫生服务的利用和健康行为直接关系到自身健康结局^[22]。由此可以看出, 家庭经济水平和受教育程度低的老年人主动实施健康保健以延缓衰弱的物质条件不足, 提示今后应将其作为重点关注、干预对象。此外, 本研究还发现患慢性病的老年人衰弱发生率高于无慢性病者, 进一步说明疾病所造成的病理生理改变如神经内分泌和免疫功能失调、炎性递质的释放等削弱了

表4 基于多因素 Logistic 回归分析的老年人睡眠质量与中医体质类型对其衰弱发生情况的相乘交互作用分析
Table 4 Multiplicative interactive effect of sleep quality and TCM-based constitution on frailty in elderly people based on multivariate Logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
睡眠障碍	1.395	0.987	1.994	0.158	4.033 (0.582, 27.938)
中医体质类型	1.814	0.608	8.891	0.003	6.132 (1.862, 20.201)
睡眠障碍 $\times$ 中医体质类型	-0.213	0.522	0.167	0.683	0.808 (0.290, 2.247)

表5 基于多因素 Logistic 回归分析的老年人睡眠质量与中医体质类型对其衰弱发生情况的相加交互作用分析
Table 5 Additive interactive effect of sleep quality and TCM-based constitution on frailty in elderly people based on multivariate Logistic regression analysis

睡眠障碍	中医体质类型	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
是	偏颇体质	2.562	0.233	120.785	<0.001	12.960 (8.207, 20.465)
是	平和质	1.103	0.496	4.935	0.026	3.012 (1.139, 7.969)
否	偏颇体质	1.578	0.183	74.287	<0.001	4.847 (3.385, 6.939)

个体的储备能力,无法有效抵抗外界刺激^[23]。研究显示,约 2/3 的 65 岁以上老年人同时患有两种甚至两种以上的慢性疾病^[24],这些疾病与其他危险因素相互易化,共同参与了衰弱的发生与演变。

本研究结果显示,控制年龄、家庭经济水平、受教育程度、患慢性病情等混杂因素后,多因素 Logistic 回归分析结果显示,存在睡眠障碍是老年人发生衰弱的危险因素,与王宇宸等^[25]研究结果一致。关于睡眠障碍与衰弱之间的关联性,主要体现在以下几个方面:其一,DEL BRUTTO 等^[26]发现睡眠障碍影响睾酮、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和生长激素的分泌,并加速肌肉蛋白水解,这在一定程度上可以解释衰弱的主要症状即肌肉减少;其二,研究显示存在睡眠障碍患者血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎性递质增多^[27],而炎性递质介导的慢性炎症反应是衰弱的核心病理过程^[6];其三,维生素 B₁₂、维生素 D₃ 等维生素的缺乏可能共同参与了老年人睡眠障碍与衰弱发生的营养机制^[28]。此外,本研究还发现老年人偏颇体质是其发生衰弱的危险因素,这也为今后的研究提供了一个新的思路。《素问·经脉别论》提到的“勇者气行则已,怯者则着而为病”以及《灵枢·论勇》中的“卒然遇烈风暴雨,或病,或不病,或皆病”均说明在相同情况下,发病与否的重要条件在于个人体质的差异^[29]。衰弱作为老年个体的一种病理状态,其发生与发展亦与体质因素密切相关。在有效因素的影响下,体质状态是可调的,衰弱过程也是可逆的,这在一定程度上提示今后要进一步重视中医体质类型的辨识与调护在衰弱干预中的独特作用。

本研究基于多因素 Logistic 回归分析的交互作用分析结果显示,睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱存在相加交互作用,且目前未见文献报道。本研究从统计学角度系统阐释了睡眠质量、中医体质类型与衰弱三者间的关系,即存在睡眠障碍且为偏颇体质的老年人发生衰弱的风险远远高于睡眠障碍与中医体质类型单独作用之和,提示社区在进行老年人衰弱的筛查与干预时要给予重点关注,并进一步凸显中医体质调护在其中的重要地位。

综上所述,存在睡眠障碍、偏颇体质是老年人发生衰弱的影响因素,且睡眠质量与中医体质类型存在相加交互作用,因此在社区进行老年人衰弱筛查和干预时需重点关注该类人群。

作者贡献:崔光辉、李少杰、尹永田负责文章的构思与研究设计,撰写论文;崔光辉、李少杰、陈莉军开展问卷调查;崔光辉、李少杰、刘馨瑶、于佩琳进行数据录入;李少杰负责数据处理,并分析结果;尹永田、陈莉军负责文章的质量控制与审核,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56 (3): M146-156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [2] COLLARD R M, BOTER H, SCHOEVEERS R A, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review [J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60 (8): 1487-1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
- [3] STERNBERG S A, WERSHOF SCHWARTZ A, KARUNANANTHAN S, et al. The identification of frailty: a systematic literature review [J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59 (11): 2129-2138. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x.
- [4] MATHERS C D, STEVENS G A, BOERMA T, et al. Causes of international increases in older age life expectancy [J]. Lancet, 2015, 385 (9967): 540-548. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60569-9.
- [5] 侯晓琳,高静,吴晨曦,等.养老机构老年人衰弱现状及分析[J]. 中华护理杂志, 2018, 53 (1): 88-93. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2018.01.016.
- [5] HOU X L, GAO J, WU C X, et al. Prevalence and factors associated with frailty among institutional older adults [J]. Chinese Journal of Nursing, 2018, 53 (1): 88-93. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2018.01.016.
- [6] 刘长虎,胡松,毛拥军,等.老年人衰弱的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20 (16): 2025-2033. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.16.024.
- [6] LIU C H, HU S, MAO Y J, et al. Research progress of frailty [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (16): 2025-2033. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.16.024.
- [7] 王琦.中医体质学[M].北京:人民卫生出版社, 2008: 9-15.
- [8] 罗辉,王琦.中医体质与疾病相关性临床研究的方法学挑战和设计实施建议[J]. 中医杂志, 2020, 61 (1): 20-26. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.01.006.
- [8] LUO H, WANG Q. Methodological challenges and suggestions for design and implementation of clinical research on correlation between disease and body constitution of traditional Chinese medicine [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 61 (1): 20-26. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.01.006.
- [9] 王琦,朱燕波,薛禾生,等.中医体质量表的初步编制[J]. 中国临床康复, 2006, 10 (3): 12-14. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2006.03.009.
- [9] WANG Q, ZHU Y B, XUE H S, et al. Primary compiling of constitution in Chinese medicine questionnaire [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10 (3): 12-14. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2006.03.009.
- [10] BUYSSE D J, REYNOLDS C F 3rd, MONK T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989, 28 (2): 193-213. DOI: 10.1016/0165-1781 (89) 90047-4.

- [11] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [12] GOBBENS R J, VAN ASSEN M A, LUIJKX K G, et al. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties[J]. J Am Med Dir Assoc, 2010, 11(5): 344-355. DOI: 10.1016/j.jamda.2009.11.003.
- [13] 奚兴, 郭桂芳, 孙静. 中文版 Tilburg 衰弱评估量表的信效度研究[J]. 护理学报, 2013, 20(16): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2013.16.001.
XI X, GUO G F, SUN J. Reliability and validity of Chinese version of Tilburg frailty indicator[J]. Journal of Nursing, 2013, 20(16): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2013.16.001.
- [14] ROTHMAN K J. Epidemiology: an introduction[M]. New York: Oxford University Press, 2002: 168-180.
- [15] 邱宏, 余德新, 王晓蓉, 等. logistic 回归模型中交互作用的分析及评价[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9): 934-937. DOI: 10.3321/j.issn: 0254-6450.2008.09.019.
QIU H, YU D X, WANG X R, et al. Study on the interaction under logistic regression modeling[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2008, 29(9): 934-937. DOI: 10.3321/j.issn: 0254-6450.2008.09.019.
- [16] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KÄLLBERG H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579. DOI: 10.1007/s10654-005-7835-x.
- [17] 张艳, 梁亚萍, 孙铭薇, 等. 老年人衰弱的影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 140-145. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.02.004.
ZHANG Y, LIANG Y P, SUN M W, et al. Analysis on influencing factors of the frailty of the elderly[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2019, 23(2): 140-145. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.02.004.
- [18] 任青卓, 周静静, 郑雅婧, 等. 广州市老年人衰弱现状及其影响因素[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(4): 413-417. DOI: 10.11847/zgggws1120522.
REN Q Z, ZHOU J J, ZHENG Y J, et al. Prevalence and influencing factors of frailty among elderly people in Guangzhou City[J]. Chinese Journal of Public Health, 2019, 35(4): 413-417. DOI: 10.11847/zgggws1120522.
- [19] SAMPER-TERNENT R, REYES-ORTIZ C, OTTENBACHER K J, et al. Frailty and sarcopenia in Bogotá: results from the SABE Bogotá Study[J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(2): 265-272. DOI: 10.1007/s40520-016-0561-2.
- [20] 奚兴, 郭桂芳. 社区老年人衰弱现状及其影响因素研究[J]. 中国护理管理, 2014, 14(12): 1315-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2014.12.024.
XI X, GUO G F. The current status and influencing factors of frailty among elders in community[J]. Chinese Nursing Management, 2014, 14(12): 1315-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2014.12.024.
- [21] PEL-LITTEL R E, SCHUURMANS M J, EMMELOT-VONK M H, et al. Frailty: defining and measuring of a concept[J]. J Nutr Health Aging, 2009, 13(4): 390-394. DOI: 10.1007/s12603-009-0051-8.
- [22] 王懿俏, 闻德亮, 任苒. Andersen 卫生服务利用行为模型及其演变[J]. 中国卫生经济, 2017, 36(1): 15-17. DOI: 10.7664/CHE20170203.
WANG Y Q, WEN D L, REN R. Andersen's health services utilization behavioral model and its evolution[J]. Chinese Health Economics, 2017, 36(1): 15-17. DOI: 10.7664/CHE20170203.
- [23] 余洋, 吕洋. 衰弱研究进展[J]. 实用老年医学, 2018, 32(5): 492-496.
- [24] NUNES B P, FLORES T R, MIELKE G I, et al. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2016, 67: 130-138. DOI: 10.1016/j.archger.2016.07.008.
- [25] 王宇宸, 马腾, 蒋晓燕, 等. 老年人衰弱与睡眠障碍的关联探究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1766-1771. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.113.
WANG Y C, MA T, JIANG X Y, et al. Association between frailty and sleep disturbances in the elderly[J]. Chinese General Practice, 2019, 22(15): 1766-1771. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.113.
- [26] DEL BRUTTO O H, MERA R M, SEDLER M J, et al. The effect of age in the association between frailty and poor sleep quality: a population-based study in community-dwellers (the Atahualpa project)[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 17(3): 269-271. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.12.009.
- [27] 余静雅, 高静, 刘洁, 等. 老年人睡眠障碍与衰弱关系的 meta 分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(4): 289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.04.010.
YU J Y, GAO J, LIU J, et al. A meta-analysis of association between sleep disorders and frailty in the elderly[J]. Chinese Mental Health Journal, 2019, 33(4): 289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.04.010.
- [28] 樊少仪, 徐福平, 裴中, 等. 衰弱和睡眠障碍相关性的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(24): 4256-4260. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.027.
FAN S Y, XU F P, PEI Z, et al. Research progress on the association between frailty and sleep disorders[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(24): 4256-4260. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.027.
- [29] 戚璐.《黄帝内经》论体质差异与衰老[J]. 河南中医, 2012, 32(3): 272-273. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2012.03.008.

(收稿日期: 2020-06-26; 修回日期: 2020-08-20)

(本文编辑: 毛亚敏)

• 论著 •

妊娠期盆底肌训练对肛提肌形态的影响： 一项真实世界研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

王佳^{1, 2}, 李甜甜^{1, 2}, 陈玲¹, 蔡文智^{1, 2*}

【摘要】 背景 目前探究妊娠期盆底肌训练(PFMT)的效果研究大多基于严格的随机对照试验(RCT),其结果外推到临床实际存在一定的局限性。真实世界研究(RWR)能够反映临床真实情况和效果,是对RCT的进一步验证和拓展补充,可为临床实践提供更为真实的证据。**目的** 了解临床真实环境中孕妇妊娠期PFMT的实施情况,探讨自发性PFMT对孕妇肛提肌形态的影响。**方法** 利用便利抽样的方法选取2016年7月—2017年2月于深圳地区某两家医院进行盆底三维超声检查的521例孕早、中期妇女为研究对象。采用自编调查问卷收集孕妇的一般资料和妊娠期PFMT实施情况。采用经会阴盆底三维超声测量孕妇肛提肌形态指标〔静息状态下肛提肌裂孔面积(HAR)、Valsalva状态下肛提肌裂孔面积(HAV)与两种状态下肛提肌裂孔面积的差值(HAD)〕。**结果** 521例孕妇中没有实施过妊娠期PFMT 424例(81.38%),偶尔实施妊娠期PFMT 64例(12.28%),经常实施妊娠期PFMT 33例(6.34%)。不同年龄、流产史孕妇妊娠期PFMT实施情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。有妊娠期尿失禁孕妇HAR、HAV、HAD大于无妊娠期尿失禁孕妇($P<0.05$);有流产史孕妇HAV大于无流产史孕妇($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示,妊娠期PFMT实施情况与孕妇HAR〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-1.565$, $P=0.118$),经常实施妊娠期PFMT($t=1.022$, $P=0.307$)〕、HAV〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-1.558$, $P=0.120$),经常实施妊娠期PFMT($t=-0.259$, $P=0.795$)〕、HAD〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-0.734$, $P=0.463$),经常实施妊娠期PFMT($t=-1.436$, $P=0.152$)〕无关。经倾向性评分法校正后多元线性回归分析结果显示,妊娠期PFMT实施情况与孕妇HAR〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-1.514$, $P=0.131$),经常实施妊娠期PFMT($t=1.100$, $P=0.272$)〕、HAV〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-1.495$, $P=0.136$),经常实施妊娠期PFMT($t=-0.168$, $P=0.866$)〕、HAD〔偶尔实施妊娠期PFMT($t=-0.735$, $P=0.463$),经常实施妊娠期PFMT($t=-1.358$, $P=0.175$)〕无关。**结论** 在真实临床环境中,仅有18.61%(97/521)的孕妇在妊娠期实施过PFMT,孕妇妊娠期PFMT实施情况不容乐观。孕妇自发进行的妊娠期PFMT剂量低且无法保证正确性,尚未显现出对肛提肌形态的影响。

【关键词】 盆底肌训练;妊娠期;肛提肌;裂孔面积;真实世界研究

【中图分类号】 R 711.59 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.117

王佳,李甜甜,陈玲,等.妊娠期盆底肌训练对肛提肌形态的影响:一项真实世界研究[J].中国全科医学,2021,24(9):1088-1094,1101. [www.chinagp.net]

WANG J, LI T T, CHEN L, et al. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy on the morphology of levator ani muscle: a real-world study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1088-1094, 1101.

Effect of Pelvic Floor Muscle Training During Pregnancy on the Morphology of Levator Ani Muscle: a Real-world Study WANG Jia^{1, 2}, LI Tiantian^{1, 2}, CHEN Ling¹, CAI Wenzhi^{1, 2*}

1.Department of Nursing, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518101, China

2.School of Nursing, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

*Corresponding author: CAI Wenzhi, Professor; E-mail: caiwzh@smu.edu.cn

【Abstract】 Background The effects of pelvic floor muscle training (PFMT) during pregnancy have been explored mainly in rigorous randomized controlled trials (RCTs), which may be difficult to be derived from real-world clinical practice. Real-world studies can reveal the treatment status and effect in clinical practice, which further test, expand or supplement the results of RCTs, providing real-world evidence for clinical practice.**Objective** To investigate the status of PFMT during

基金项目:国家自然科学基金资助项目(71904075);深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201612018);深圳市宝安区科技计划基础研究项目(2017JD031);南方医科大学深圳医院“苗苗”培育计划启动项目(2018MM03)

1.518101 广东省深圳市,南方医科大学深圳医院护理部 2.510515 广东省广州市,南方医科大学护理学院

*通信作者:蔡文智,教授;E-mail: caiwzh@smu.edu.cn

本文数字出版日期:2020-12-04

pregnancy, and its effect on the morphology of levator ani muscle in real-world clinical settings. **Methods** From July 2016 to February 2017, a total of 521 pregnant women in their first or second trimester were enrolled from two hospitals in Shenzhen by convenience sampling. The participants' general information and performance of PFMT were collected by a self-administered questionnaire developed by us. The morphology of levator ani muscle [hiatal area at rest (HAR), and at Valsalva maneuver (HAV), difference between HAR and HAV (HAD)] were examined by three-dimensional transperineal ultrasound. **Results** The proportions of women never, occasionally and regularly performing PFMT during pregnancy were 81.38% (424/521), 12.28% (64/521) and 6.34% (33/521), respectively. The performance of PFMT showed significant differences in pregnant women by age and abortion history ($P < 0.05$). A larger HAR, HAV or HAD was found in those with urinary incontinence instead of those without ($P < 0.05$). Those with abortion history had a larger HAV than those without ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that there was no significant association between HAR and PFMT during pregnancy [occasionally performed ($t = -1.565$, $P = 0.118$), regularly performed ($t = 1.022$, $P = 0.307$)]. And HAV had no association with PFMT during pregnancy [occasionally performed ($t = -1.558$, $P = 0.120$), regularly performed ($t = -0.259$, $P = 0.795$)]. HAD also showed no association with PFMT during pregnancy [occasionally performed ($t = -0.734$, $P = 0.463$), regularly performed ($t = -1.436$, $P = 0.152$)]. After propensity scoring adjustment, HAR still showed no significant association with PFMT during pregnancy, either performed occasionally ($t = -1.514$, $P = 0.131$) or regularly ($t = 1.100$, $P = 0.272$). HAV also still had no significant association with PFMT during pregnancy, either performed occasionally ($t = -1.495$, $P = 0.136$) or regularly ($t = -0.168$, $P = 0.866$). Likewise, HAD demonstrated no significant association with PFMT during pregnancy, either performed occasionally ($t = -0.735$, $P = 0.463$) or regularly ($t = -1.358$, $P = 0.175$). **Conclusion** In our study, only 18.61% (97/521) of women performed PFMT during pregnancy, indicating that the implementation of PFMT in this group was not optimistic. Due to low rate of performing PFMT and lack of guarantee of the accuracy of PFMT, no significant effect of PFMT on the morphology of levator ani muscle was found.

【Key words】 Pelvic floor muscle training; Pregnancy; Levator ani muscle; Hiatal area; Real world research

由于激素变化、子宫和胎儿体质量所造成的机械压力等原因,妊娠期盆底肌肉、结缔组织及神经受到损伤,导致盆底支持能力下降,进而引发一系列盆底功能障碍性疾病^[1]。盆底肌训练(pelvic floor muscle training, PFMT)作为一种力量训练,能够通过反复收缩与舒张盆底肌的方式增强盆底肌力,改变盆底形态,优化盆底功能^[2-4]。英国国家临床医学研究所和中华医学会妇科盆底学组均推荐妊娠期妇女早期实施PFMT以预防盆底疾病^[5-6]。目前探究PFMT效果的研究大多基于严格的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),试验中的PFMT是在物理治疗师或医生的长期指导和监督下进行,孕妇的依从性和训练正确性均能得到保证^[7]。然而这种严格实施的RCT虽具有较强的内部有效性^[8],其结果是否能够外推至临床实际还有待考虑^[9]。相比之下,真实世界研究(real world research, RWR)是指在真实临床、家庭或社区环境下,对某些治疗措施或暴露因素的实际影响进行研究,因而可获得更加符合临床实际的证据^[10]。因此本研究的主要目的是调查真实临床环境中妊娠期PFMT的现状,并采用经会阴三维盆底超声观察妊娠期PFMT对肛提肌形态的影响,旨在为围生期女性盆底健康促进提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 利用便利抽样的方法选取2016年7月—2017年2月于深圳地区某两家医院进行盆底三维

本研究创新点:

目前探究妊娠期盆底肌训练的效果研究大多基于严格的随机对照试验,其结果的外推性较局限。本研究采用经会阴三维盆底超声测量肛提肌形态指标,探究在真实临床环境中妊娠期盆底肌训练对孕妇肛提肌形态的影响。结果显示妊娠期自发性盆底肌训练的实际情况不容乐观,而孕妇自发进行的盆底肌训练剂量低且无法保证正确性,尚未显现出对肛提肌形态的影响效果。

本研究不足:

由于盆底超声非妊娠期常规检查项目,加上时间、经济等条件限制,本研究存在样本量较小的局限性,未来研究应扩大样本量,进一步探讨妊娠期自发性盆底肌训练对孕妇肛提肌形态的影响,为改善围生期女性盆底健康提供参考依据。

超声检查的孕早、中期妇女为研究对象。纳入标准:

(1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 单胎妊娠;(3) 具有正常的认知功能。排除标准:(1) 孕前尿失禁史;(2) 盆腔手术史;(3) 巨大盆腔包块史;(4) 糖尿病等慢性疾病史;(5) 前置胎盘、先兆早产、阴道出血等妊娠期并发症。依据纳入标准共纳入孕妇535例,其中14例孕妇因未能有效地进行Valsalva动作而被排除,最终纳入521例孕妇。521例孕妇中孕早期252例(48.37%),

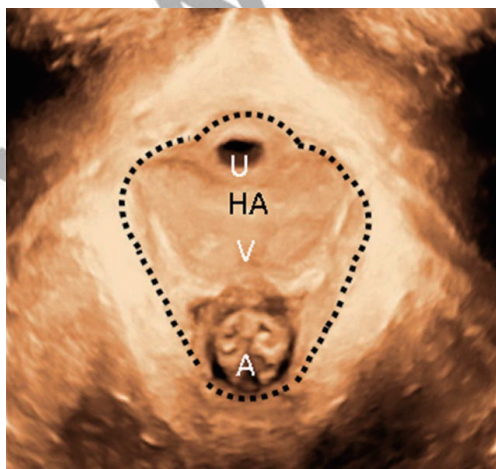
孕中期 269 例 (51.63%)。所有的研究对象对本研究知情同意,并签署知情同意书。本研究获得南方医科大学深圳医院伦理委员会审查批准 (伦理编号: no.2016-30 与 no.NYSZYEC20170014)。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 采用自编调查问卷收集孕妇的一般资料和妊娠期 PFMT 实施情况。一般资料包括年龄、孕周、身高、当前体质量、孕前体质量、妊娠期便秘情况、妊娠次数、流产史、分娩史、妊娠期尿失禁情况。妊娠期尿失禁的诊断按照国际尿控协会的标准^[11],询问孕妇妊娠以来在腹压忽然增加 (如打喷嚏、大笑、咳嗽) 时是否出现过不自主尿液漏出现象。对于妊娠期 PFMT 实施情况,首先询问孕妇是否有锻炼过盆底肌 (尿道、阴道和直肠周围的肌肉群)^[12],如回答是,继续询问孕妇在妊娠期间 PFMT 开始实施时间及实施频率。妊娠期 PFMT 实施时间 >1 个月且实施频率 >1 次/周记为“经常”,妊娠期 PFMT 实施时间 ≤ 1 个月或实施频率 ≤ 1 次/周记为“偶尔”。

1.2.2 经会阴盆底三维超声检查 盆底超声评估的具体步骤与本课题组既往研究相同^[13]。采用美国 GE Voluson E8 超声诊断仪采集孕妇在静息状态下和 Valsalva 状态 (Valsalva maneuver, VM) 的盆底超声图像,VM 动作持续约 5 s 直至能获得满意的成像,采集的超声图像见图 1。采用 GE Kretz 4D View (GE Healthcare) version 10.3 系统,分别测量静息状态下肛提肌裂孔面积 (hiatal area at rest, HAR)、Valsalva 状态下肛提肌裂孔面积 (hiatal area at Valsalva maneuver, HAV) 与两种状态下肛提肌裂孔面积的差值 (difference between HAR and HAV, HAD),统一以 cm² 计量,该测量方法结果的可靠性与准确性已经被证实^[14]。

1.3 资料收集方法 首先由经过培训的问卷调查员采



注: U 为尿道, V 为阴道, A 为肛门, HA 为肛提肌裂孔面积

图 1 经会阴盆底超声肛提肌裂孔面积超声图像

Figure 1 Transperineal ultrasound measurement of hiatal area

用统一指导语向孕妇详细解释本研究目的、问卷填写方法、盆底超声检查方法及注意事项等,获得知情同意后发放问卷。所有问卷当场填写并收回,由超声科主治医师负责收集孕妇肛提肌形态指标。所有的盆底超声医生采用统一的调查方法和测量方法,保证实施和测量过程一致。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 和 PASS 11 软件进行数据整理和分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用成组 *t* 检验或方差分析;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。妊娠期 PFMT 实施情况与孕妇 HAR、HAV、HAD 的相关性分析采用多元线性回归分析、倾向性评分法。双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同一般资料孕妇妊娠期 PFMT 实施情况比较

521 例孕妇中没有实施过妊娠期 PFMT 424 例 (81.38%),偶尔实施妊娠期 PFMT 64 例 (12.28%),经常实施妊娠期 PFMT 33 例 (6.34%)。不同年龄、流产史孕妇妊娠期 PFMT 实施情况比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);不同孕周、孕前 BMI、当前 BMI、妊娠期便秘情况、妊娠次数、分娩史、妊娠期尿失禁情况孕妇妊娠期 PFMT 实施情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2.2 不同一般资料孕妇肛提肌裂孔面积比较 有妊娠期尿失禁孕妇 HAR、HAV、HAD 大于无妊娠期尿失禁孕妇,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);有流产史孕妇 HAV 大于无流产史孕妇,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);不同年龄、孕周、孕前 BMI、当前 BMI、妊娠期便秘情况、妊娠次数、分娩史、妊娠期 PFMT 实施情况孕妇 HAR、HAV、HAD 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);不同流产史孕妇 HAR、HAD 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 不同妊娠期 PFMT 实施情况对孕妇肛提肌裂孔面积影响的多元线性回归分析 分别以 HAR、HAV、HAD (赋值: 实测值) 为因变量,以上述单因素分析中 $P < 0.2$ 的指标,即年龄 (赋值: 实测值)、孕前 BMI (赋值: 实测值)、当前 BMI (赋值: 实测值)、流产史 (0= 无, 1= 有)、妊娠期尿失禁 (0= 无, 1= 有)、妊娠期 PFMT 实施情况 [赋值: 无 ($Z_1=0, Z_2=0$), 偶尔 ($Z_1=1, Z_2=0$), 经常 ($Z_1=0, Z_2=1$)] 为自变量进行多元线性回归分析,结果显示,妊娠期 PFMT 实施情况与孕妇 HAR、HAV、HAD 无关 ($P > 0.05$, 见表 3)。

2.4 经倾向性评分法校正后不同妊娠期 PFMT 实施情况对孕妇肛提肌裂孔面积影响的多元线性回归分析 为消除混杂因素的作用,首先以不同 PFMT 实施情况作为应变量,各协变量为自变量,通过多元 Logistic 回归分析计算倾向性评分值;接着分别以 HAR、HAV、HAD (赋

值：实测值）为因变量，以倾向性评分值（赋值：实测值）、PFMT实施情况〔赋值：无（ $Z_1=0$, $Z_2=0$ ），偶尔（ $Z_1=1$, $Z_2=0$ ），经常（ $Z_1=0$, $Z_2=1$ ）〕为自变量进行多元线性回归分析，结果显示，妊娠期PFMT实施情况与孕妇HAR、HAV、HAD无关（ $P>0.05$ ，见表4）。

3 讨论

3.1 在真实临床环境中，妊娠期自发性PFMT实施情况不容乐观 本研究结果显示，在真实临床环境中，仅有18.61%（97/521）的孕妇在妊娠期实施过PFMT。国内学者针对孕妇PFMT知信行现状的研究表明，约有20%的孕妇能做到在妊娠期进行PFMT^[15]，本研究结果与之基本一致。国外学者CHIARELLI等^[16]的研究发现超过一半的妇女会在妊娠期实施规律的PFMT，

表1 不同一般资料孕妇妊娠期PFMT实施情况比较〔n（%）〕

Table 1 The comparison of performance of PFMT during pregnancy among pregnant women with different characteristics

项目	例数	PFMT实施情况			χ^2 值	P值
		无	偶尔	经常		
年龄（岁）					7.217	0.027
<35	340	359 (83.49)	47 (10.93)	24 (5.58)		
≥35	91	65 (71.43)	17 (18.68)	9 (9.89)		
孕期					2.190	0.335
孕早期	252	210 (83.33)	30 (11.90)	12 (4.77)		
孕中期	269	214 (79.55)	34 (12.64)	21 (7.81)		
孕前BMI (kg/m ²)					1.587	0.815
<18.5	84	67 (79.76)	11 (13.10)	6 (7.14)		
18.5~24.0	393	323 (82.19)	47 (11.96)	23 (5.85)		
>24.0	44	34 (77.27)	6 (13.64)	4 (9.09)		
当前BMI (kg/m ²)					1.182	0.888
<18.5	42	33 (78.57)	7 (16.67)	2 (4.76)		
18.5~24.0	340	276 (81.18)	42 (12.35)	22 (6.47)		
>24.0	139	115 (82.73)	15 (10.79)	9 (6.48)		
妊娠期便秘					0.296	0.862
是	131	108 (82.44)	16 (12.21)	7 (5.35)		
否	390	316 (81.03)	48 (12.31)	26 (6.66)		
妊娠次数（次）					5.720	0.057
<2	192	164 (85.42)	22 (11.46)	6 (3.14)		
≥2	329	260 (79.03)	42 (12.77)	27 (8.20)		
流产史					7.934	0.019
有	204	156 (76.47)	28 (13.73)	20 (9.80)		
无	317	268 (84.54)	36 (11.36)	13 (4.10)		
分娩史					7.127	0.129
未产	267	226 (84.64)	30 (11.24)	11 (4.12)		
阴道分娩	159	127 (79.87)	18 (11.32)	14 (8.81)		
剖宫产	95	71 (74.74)	16 (16.84)	8 (8.42)		
妊娠期尿失禁					0.511	0.774
是	183	146 (79.78)	24 (13.11)	13 (7.11)		
否	338	278 (82.25)	40 (11.83)	20 (5.92)		

注：PFMT=盆底肌训练

一项在苏格兰地区进行的调查也得出相同的结果^[17]。因此，与国外相比，国内妊娠期PFMT整体实施情况不容乐观。此外，针对妊娠期PFMT实施情况的单因素分析结果表明年龄≥35岁相比于年龄<35岁的孕妇，妊娠期PFMT实施情况存在差异（ $P<0.05$ ）。国外学者WHITFORD等^[17]的研究也发现了类似的结果，年龄较大的妇女更倾向于在妊娠期实施PFMT，分析其原因可能为年龄较大的女性妊娠期自我健康管理的水平较高，更加愿意关注和付出精力来维护身体健康^[18]。此外，本研究中有流产史的妇女相比于没有流产史的妇女更频繁地进行妊娠期PFMT，但目前尚无流产史对妊娠期PFMT实施情况影响的相关研究报道，因此无法进行对比分析。本研究发现不同流产情况的孕妇年龄存在差异（ $t=6.752$, $P<0.001$ ）。因此，流产史对孕妇妊娠期PFMT实施情况的影响是否是由于年龄差异造成的尚未

表3 不同妊娠期PFMT实施情况对孕妇肛提肌裂孔面积影响的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of the effect of PFMT during pregnancy on the hiatal area among pregnant women by frequency of implementation

因变量	妊娠期PFMT实施情况	B	SE	β'	t值	P值	95%CI
HAR	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.496	0.317	-0.068	-1.565	0.118	(-1.118, 0.127)
	经常	0.439	0.429	0.045	1.022	0.307	(-0.405, 1.282)
HAV	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.723	0.464	-0.066	-1.558	0.120	(-1.634, 0.188)
	经常	-0.163	0.628	-0.011	-0.259	0.795	(-1.398, 1.072)
HAD	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.227	0.309	-0.031	-0.734	0.463	(-0.834, 0.381)
	经常	-0.602	0.419	-0.062	-1.436	0.152	(-1.425, 0.221)

注：- 为无此项数据

表4 倾向性评分法校正后不同妊娠期PFMT实施情况对孕妇肛提肌裂孔面积影响的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis of the effect of PFMT during pregnancy on the hiatal area among pregnant women after propensity scoring adjustment by frequency of implementation

因变量	妊娠期PFMT实施情况	B	SE	β'	t值	P值	95%CI
HAR	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.487	0.322	-0.067	-1.514	0.131	(-1.120, 0.145)
	经常	0.480	0.437	0.049	1.100	0.272	(-0.377, 1.338)
HAV	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.723	0.484	-0.066	-1.495	0.136	(-1.673, 0.227)
	经常	-0.111	0.656	-0.007	-0.168	0.866	(-1.399, 1.178)
HAD	无	0	-	-	-	-	-
	偶尔	-0.236	0.321	-0.032	-0.735	0.463	(-0.866, 0.395)
	经常	-0.591	0.435	-0.060	-1.358	0.175	(-1.445, 0.264)

注：- 为无此项数据

表2 不同一般资料孕妇 HAR、HAV、HAD 比较 ($\bar{x} \pm s$, cm²)
Table 2 Comparison of HAR, HAV, HAD among pregnant women with different characteristics

项目	例数	HAR	F(t) 值	P 值	HAV	F(t) 值	P 值	HAD	F(t) 值	P 值
年龄 (岁)			-0.764	0.445		-1.730	0.084		-1.844	0.066
<35	340	10.8 ± 2.4			13.9 ± 3.5			3.0 ± 2.3		
≥ 35	91	11.1 ± 2.6			14.6 ± 4.0			3.6 ± 2.6		
孕期			0.508	0.612		0.943	0.346		0.913	0.362
孕早期	252	10.8 ± 2.2			13.9 ± 3.6			3.0 ± 2.4		
孕中期	269	10.9 ± 2.5			14.2 ± 3.6			3.2 ± 2.4		
孕前 BMI (kg/m ²)			0.063 ^a	0.939		2.119 ^a	0.121		2.538 ^a	0.085
<18.5	84	11.0 ± 2.4			13.9 ± 3.8			3.0 ± 2.8		
18.5~24.0	393	10.9 ± 2.4			13.9 ± 3.4			3.0 ± 2.2		
≥ 24.0	44	10.9 ± 2.4			15.1 ± 4.5			4.1 ± 3.2		
当前 BMI (kg/m ²)			0.515 ^a	0.598		1.009 ^a	0.365		2.112 ^a	0.126
<18.5	42	11.2 ± 2.6			14.4 ± 4.5			3.1 ± 3.2		
18.5~24.0	340	10.9 ± 2.4			13.8 ± 3.3			3.0 ± 2.1		
≥ 24.0	139	10.8 ± 2.4			14.3 ± 3.9			3.5 ± 2.7		
妊娠期便秘			0.510	0.610		0.801	0.423		0.697	0.486
是	390	11.0 ± 2.5			14.2 ± 3.8			3.2 ± 2.5		
否	131	10.8 ± 2.4			13.9 ± 3.5			3.1 ± 2.4		
妊娠次数 (次)			-1.119	0.264		-1.266	0.206		-0.788	0.431
<2	192	10.7 ± 2.5			13.8 ± 3.7			3.0 ± 2.3		
≥ 2	329	10.97 ± 2.3			14.2 ± 3.5			3.2 ± 2.4		
流产史			1.653	0.099		2.068	0.039		1.457	0.146
有	317	11.1 ± 2.4			14.4 ± 3.8			3.3 ± 2.6		
无	204	10.7 ± 2.4			13.8 ± 3.4			3.0 ± 2.3		
分娩史			1.409 ^a	0.245		1.142 ^a	0.320		0.214 ^a	0.807
未产	267	10.9 ± 2.5			14.0 ± 3.7			3.2 ± 2.4		
阴道分娩	159	11.1 ± 2.3			14.2 ± 3.3			3.2 ± 2.3		
剖宫产	95	10.6 ± 2.3			13.5 ± 3.7			3.0 ± 2.5		
妊娠期尿失禁			-3.370	0.001		-5.930	<0.001		-5.432	<0.001
是	338	11.4 ± 2.6			15.3 ± 4.0			3.9 ± 2.7		
否	183	10.61 ± 2.2			13.3 ± 3.2			2.7 ± 2.1		
妊娠期 PFMT 实施情况			2.020 ^a	0.134		0.823 ^a	0.440		0.613 ^a	0.542
无	424	10.9 ± 2.4			14.1 ± 3.4			3.2 ± 2.3		
偶尔	64	10.5 ± 2.5			13.5 ± 4.0			3.0 ± 2.8		
经常	33	11.5 ± 2.6			14.2 ± 4.6			2.7 ± 2.6		

注: HAR= 静息状态下肛提肌裂孔面积, HAV=Valsalva 状态下肛提肌裂孔面积, HAD= 静息状态与 Valsalva 状态下肛提肌裂孔面积的差值;

^a 为 F 值

可知, 未来仍须进一步探索。

3.2 在真实临床环境中, 尚未发现妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌形态的影响 肛提肌是盆底肌肉群的主要部分, 是盆底重要的支持结构^[19]。既往利用三维超声指标评价盆底功能的研究表明, 肛提肌裂孔面积可以作为评价盆底结构和功能的重要客观参考指标^[20]。以 HAR 为例, 本研究中妊娠早期和中期妇女的 HAR 分别为 (10.8 ± 2.2) cm² 和 (10.9 ± 2.5) cm², 这与陈海燕等^[21]测量结果基本一致。BRAEKKEN 等^[22]采用 RCT 探索妊娠期 PFMT 对盆腔器官脱垂患者盆底形态的效果, 结

果发现监督指导下的妊娠期 PFMT 能够起到缩小肛提肌裂孔面积、改善盆底功能的作用。国内学者周蕾^[23]利用静息状态至 Valsalva 状态肛提肌裂孔相关指标评价妊娠期 PFMT 对产后妇女盆底结构的影响, 发现实施 PFMT 组的产后妇女肛提肌裂孔直径及横径差值明显小于对照组。本研究与以上研究存在差异, 目前尚未发现妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌形态的影响, 原因可能是研究对象、评价时间、评价指标的不同。

虽然 RCT 被称为效果评价的金标准, 但其具有严格的研究对象筛选标准, 其结果是否能够外推至临床实

际人群还有待考虑^[9]。两项关于妊娠期 PFMT 实施效果的系统评价均表明,大多数分析妊娠期 PFMT 实施效果的 RCT 只纳入初产妇^[7, 24],且部分研究对纳入对象的 BMI、流产情况进行了限制^[25-26]。RWR 则是观察在更为广泛的人群中,某种干预措施或暴露因素对特定结局指标的真实影响,因此研究对象的选择纳入限制较少^[27]。由于 RWR 的本质是观察性的,如何控制混杂效应、使混杂因素的影响达到最小是结果分析和解释的核心问题^[28-29]。根据 2006 年《美国流行病学杂志》^[30]和 2018 年吴阶平医学基金会总结发布的 RWR 指南^[31]中总结的控制混杂的方法,本研究采用了多元线性回归分析来控制混杂因素的影响。此外,本研究仅纳入 521 例孕妇,特别是分组后仅有 6.34% (33/521) 的孕妇在妊娠期经常实施 PFMT,潜在的混在因素较多,可能会影响统计结果的可靠性。为全面控制混杂因素的影响,增加结果稳健性,本研究采用多元 Logistic 回归分析计算倾向性评分值,并再次进行多元线性回归分析,将多个混杂因素的影响用一个综合的倾向性评分值来表示,从而控制混杂因素的影响^[32]。然而本研究中单因素分析、倾向性评分法校正前后的多元线性回归分析结果一致,均提示在临床真实环境下,妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌形态的影响未达到显著性差异。

此外, RCT 中的干预措施均是提前制定的标准化治疗方案,基于此获得的证据在一定程度上违背了临床实践的规律,将其结果应用于临床实际过程中会存在依从性差等挑战^[28]。因此在真实世界背景下,观察妊娠期自发性 PFMT 的真实开展情况和效果是非常必要的,能够起到与 RCT 结果互补的作用^[29, 33]。既往探究妊娠期 PFMT 效果的 RCT 研究,锻炼方案是在物理治疗师的长期指导和监督下执行的,具有标准化的锻炼时长、锻炼频率和强度^[7]。本研究尚未发现妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌裂孔面积的影响,原因可能是标准的 PFMT 方案通常包括每天一组或多组训练,每周至少锻炼几天,持续至少 8 周^[24]。MØRKVED 等^[7]也推荐 PFMT 方案应具有至少持续 8 周的训练剂量。而在真实临床环境中,本研究所调查孕妇经常实施 (时间 >1 个月且频率 >1 次/周) PFMT 的仅有 6.34% (33/521),这远未达到有效训练剂量。此外,PFMT 方法的正确性是保证实施效果的前提^[5]。尽管本研究未对孕妇妊娠期 PFMT 实施的正确性进行评估,但既往研究表明超过 30% 的女性无法实施正确的盆底肌肉收缩,如错误地收缩臀肌和腹肌^[34-35]。由此可看出在真实临床环境中,妊娠期 PFMT 的实施效果可能会受到训练剂量和正确性的影响。因此,本研究虽暂未发现妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌形态的影响,但仍不能完全否定妊娠期 PFMT 的效果,妊娠期 PFMT 的实施效果显现可能还需要一定

医疗条件和环境的保障。

3.3 本研究的优势及局限性 本研究采用 RWR 分析妊娠期 PFMT 对孕妇肛提肌形态的影响,充分考虑到临床真实环境中妊娠期 PFMT 的实施情况,相比于严格的 RCT 其外延性较好,能够反映临床实际问题。此外,既往探究 PFMT 的效果研究大多由医护人员采用量表等主观性结局评价指标,本研究采用的盆底超声指标能够客观反映盆底形态,也避免了评价者主观因素造成的偏倚^[4, 36]。但本研究也存在一些局限性,如未评估孕妇 PFMT 实施正确性可能会对研究结果造成的影响。此外,由于盆底超声非妊娠期常规检查项目,加上时间、财力等条件限制,本研究最终纳入了 521 例孕妇,其中只有 6.34% (33/521) 的孕妇在妊娠期经常实施 PFMT,样本量较小。以本研究 HAD 为例,根据多元线性回归中妊娠期 PFMT 对 HAD 影响的效应量值,经计算检验效能仅为 0.390。因此在妊娠期 PFMT 对肛提肌裂孔面积影响效果的结果解释上存在把握度不够的问题;而利用 PASS 11 软件,基于本研究发现的效应量值、检验效能设为 0.8, α 设为 0.05,经计算样本量须达到 1 443 例。期待未来的研究在考虑检验效能的基础上扩大样本量,进一步探讨妊娠期自发性 PFMT 对孕妇肛提肌形态的影响。

综上所述,本研究基于 RWR 方法尚未发现妊娠期自发性 PFMT 对肛提肌形态的影响,原因可能是在现实临床环境中,妊娠期 PFMT 的实施效果会受到自发性训练剂量和正确性影响。未来研究应充分考虑孕妇妊娠期 PFMT 实施方法的正确性,进一步探讨妊娠期自发性 PFMT 对孕妇肛提肌形态的影响。

作者贡献:王佳、陈玲、蔡文智进行文章的构思与设计;王佳、蔡文智进行研究的实施与可行性分析;王佳、陈玲进行数据收集与整理;王佳、李甜甜进行统计学处理;王佳进行结果的分析与解释;王佳、李甜甜、陈玲进行论文的撰写、修订;蔡文智负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 丁韵萍,夏志军,许海楠.妊娠和分娩对盆底结构与功能的影响[J].临床与病理杂志,2018,38(6):1351-1356. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.034.
- [2] DING Y P, XIA Z J, XU H N. Effects of pregnancy and delivery on pelvic floor structure and function [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2018, 38 (6) : 1351-1356. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.034.
- [3] 杨玉培,刘玉玲,石莹莹,等.盆底肌肉锻炼及锻炼时机对产后盆底功能的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(26):3170-3174. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.26.009.
- [4] YANG Y P, LIU Y L, SHI Y Y, et al. Effects of pelvic floor muscle training and training opportunity on postpartum pelvic floor

- function [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (26): 3170-3174. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.26.009.
- [3] 何鸳, 肖迎聪, 延艳娜, 等. 经会阴四维盆底超声观察压力性尿失禁患者盆底肌锻炼后肛提肌变化 [J]. 现代医学, 2018, 46 (6): 669-672. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2018.06.015.
- [4] SOAVE I, SCARANI S, MALLOZZI M, et al. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary incontinence during pregnancy and after childbirth and its effect on urinary system and supportive structures assessed by objective measurement techniques [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2019, 299 (3): 609-623. DOI: 10.1007/s00404-018-5036-6.
- [5] National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary incontinence in women [EB/OL]. [2019-11-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/QS77>.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 女性压力性尿失禁诊断和治疗指南 (2017) [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52 (5): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.05.001.
- [7] MØRKVED S, BØ K. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy and after childbirth on prevention and treatment of urinary incontinence: a systematic review [J]. Br J Sports Med, 2014, 48 (4): 299-310. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091758.
- [8] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33 (3): 342-345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.021.
LI M, SHI J P, YU H H. Relationship between the 'Real World' research, randomized controlled trial and number of one randomized controlled trial in clinical therapeutic study [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2012, 33 (3): 342-345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.021.
- [9] GRAPOW M T, VON WATTENWYL R, GULLER U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines! [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132 (1): 5-7. DOI: 10.1016/j.jtevs.2006.03.035.
- [10] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (23): 2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMs1609216.PMID: 27959688.
- [11] ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society [J]. Urology, 2003, 61 (1): 37-49. DOI: 10.1016/s0090-4295 (02) 02243-4.
- [12] BØ K, FLETEN C, NYSTAD W. Effect of antenatal pelvic floor muscle training on labor and birth [J]. Obstet Gynecol, 2009, 113 (6): 1279-1284. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181a66f40.
- [13] LUO D, CHEN L, YU X, et al. Differences in urinary incontinence symptoms and pelvic floor structure changes during pregnancy between nulliparous and multiparous women [J]. Peer J, 2017, 5: e3615. DOI: 10.7717/peerj.3615.
- [14] BRAKKEN I H, MAJIDA M, ELLSTRØM-ENGH M, et al. Test-retest and intra-observer repeatability of two-, three- and four-dimensional perineal ultrasound of pelvic floor muscle anatomy and function [J]. Int Urogynecology J, 2008, 19 (2): 227-235. DOI: 10.1007/s00192-007-0408-7.
- [15] 王新, 李亚洁, 邓美莲. 610 名孕妇盆底肌锻炼知行现状及影响因素分析 [J]. 护理学报, 2012, 19 (5): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2012.05.003.
WANG X, LI Y J, DENG M L. Knowledge, attitude and performance of pelvic floor muscle exercise of nullipara and their influencing factors [J]. Journal of Nursing, 2012, 19 (5): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2012.05.003.
- [16] CHIARELLI P, MURPHY B, COCKBURN J. Women's knowledge, practises, and intentions regarding correct pelvic floor exercises [J]. Neurourol Urodyn, 2003, 22 (3): 246-249. DOI: 10.1002/nau.10119.
- [17] WHITFORD H M, ALDER B, JONES M A. A cross-sectional study of knowledge and practice of pelvic floor exercises during pregnancy and associated symptoms of stress urinary incontinence in North-East Scotland [J]. Midwifery, 2007, 23 (2): 204-217. DOI: 10.1016/j.midw.2006.06.006.
- [18] 曹蒙蒙. 某市 583 例育龄妇女妊娠期自我健康管理的调查研究 [D]. 保定: 河北大学, 2019.
- [19] SHAFIK A, ASAAD S, DOSS S. The histomorphologic structure of the levator ani muscle and its functional significance [J]. Int Urogynecol J, 2002, 13 (2): 116-124. DOI: 10.1007/s001920200026.
- [20] 姜珊, 彭芳华, 张志坤. 经会阴三维超声对妊娠晚期及产后女性肛提肌裂孔面积的测量评估 [J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19 (12): 848-850. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2017.12.021.
JIANG S, PENG F H, ZHANG Z K. Measurement and evaluation of the area of levator Hiatus in the third trimester of pregnancy and post partum by transperineal three-dimensional ultrasound [J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2017, 19 (12): 848-850. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2017.12.021.
- [21] 陈海燕, 朱惠欢, 高影嫦. 超声动态观察孕妇孕期盆底结构变化的临床价值研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34 (5): 449-452. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2018.05.020.
CHEN H Y, ZHU H H, GAO Y C. Study on the clinical value of ultrasonography in observing the changes of pelvic floor structure during pregnancy [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2018, 34 (5): 449-452. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2018.05.020.
- [22] BRAEKKEN I H, MAJIDA M, ENGH M E, et al. Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: a randomized controlled trial [J]. Obstet Gynecol, 2010, 115 (2 pt 1): 317-324. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181cbd35f.
- [23] 周蕾. 经盆底超声关于妊娠、分娩和盆底肌锻炼对盆底功能影响的分析 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
ZHOU L. Analysis by pelvic ultrasonography on the impact of pregnancy, delivery and pelvic floor muscle training on the pelvic floor function [D]. Jinan: Shandong University, 2014.

· 论著 ·

补充替代医学治疗在妊娠相关下腰痛患者中应用的研究进展



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

石志宜, 卢颖, 刘伟华, 王真真, 张红梅*

【摘要】 妊娠相关下腰痛 (PLBP) 是指妊娠引起的第十二肋骨与臀折区域之间的疼痛, 其发生率高达 50%。PLBP 可导致孕妇躯体功能障碍、睡眠障碍, 增加不良分娩结局和产后抑郁发生风险等。采取具有针对性的干预措施对预防和缓解 PLBP 具有重要意义。由于妊娠期用药特殊性, 补充替代医学 (CAM) 在妊娠相关疾病的治疗中发挥着重要作用。本文对 CAM 治疗 PLBP 相关研究进行综述, 分别阐述运动疗法、手法治疗、针灸疗法、物理因子疗法等对 PLBP 预防及干预策略的研究进展, 旨在为国内开展预防和缓解 PLBP 的研究提供借鉴。

【关键词】 妊娠; 腰痛; 补充疗法; 补充替代医学; 综述

【中图分类号】 R 681.55 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.615

石志宜, 卢颖, 刘伟华, 等. 补充替代医学治疗在妊娠相关下腰痛患者中应用的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1095-1101. [www.chinagp.net]

SHI Z Y, LU Y, LIU W H, et al. Latest developments in the application of complementary and alternative therapies in pregnancy-related low back pain [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1095-1101.

Latest Developments in the Application of Complementary and Alternative Therapies in Pregnancy-related Low Back Pain

SHI Zhiyi, LU Ying, LIU Weihua, WANG Zhenzhen, ZHANG Hongmei*

Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

*Corresponding author: ZHANG Hongmei, Chief superintendent nurse; E-mail: z126hm@126.com

【Abstract】 Pregnancy-related low back pain (PLBP) refers to pain between the twelfth rib and the gluteal fold caused by pregnancy, and the incidence is as high as 50%. PLBP is associated with physical dysfunction, sleep disorders, increased risk of adverse delivery outcomes and postpartum depression. It is of great significance to take tailored interventions to prevent and alleviate PLBP. Due to the restrictions on drug use during pregnancy, complementary and alternative medicine (CAM) plays an important role in the treatment of pregnancy-related diseases. This article reviewed recently published literature on the application of CAM therapies in the prevention and treatment of PLBP, such as exercise, manual, acupuncture, and physical therapies, to provide a reference for the prevention and alleviation of this disease in China.

【Key words】 Pregnancy; Low back pain; Complementary therapies; Complementary and alternative medicine; Review

妊娠相关下腰痛 (pregnancy-related low back pain, PLBP) 是妊娠期及产后一种较为常见的病理状态, 指妊娠引起的第十二肋骨与臀折区域之间的疼痛, 以疼痛和功能障碍为主要临床表现^[1]。依据疼痛部位不同可以将 PLBP 分为妊娠相关腰痛和妊娠相关骨盆带痛。国外调查研究显示不同地区 PLBP 发病率具有较大差异^[2], 但整体人群患病率高达 50%, 约 1/3 的患者经历过重度下腰痛^[3]。PLBP 可导致孕妇躯体功能障碍、睡眠障

碍, 增加不良分娩结局和产后抑郁发生风险等, 严重影响妊娠期生活质量^[4-6]。因此关注妊娠期 PLBP 产生的不良影响, 并采取具有针对性的干预措施对缓解妊娠期 PLBP 的发生发展具有重要意义。对于 PLBP 的治疗, 孕妇及医护人员对药物治疗的态度比较保守。目前临床上常用的止痛药物为非甾体消炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 而妊娠期使用 NSAIDs 可能会导致流产、早产、胎儿畸形等, 因此 NSAIDs 应在充分权衡利弊的基础上谨慎使用^[7]。

补充替代医学 (complementary and alternative medicine, CAM) 是指主流医学之外一系列能够补充主流医学的不足并提供主流医学不能达到的诊断、治疗和预防方法的综合, 包括替代医疗体系、心身医学、功能

基金项目: 中华护理学会 2019 年度立项科研课题 (ZHKY201911)

450003 河南省郑州市, 河南省人民医院

*通信作者: 张红梅, 主任护师; E-mail: z126hm@126.com

本文数字出版日期: 2020-09-23

性食品和能量疗法等几大类,常用的补充替代疗法包括针刺疗法、音乐疗法、穴位按摩、顺势疗法、运动疗法等^[8-9]。目前CAM已广泛应用于腰背颈部疾病、风湿疾病、癌症、妊娠相关疾病的治疗,且已被证实能够减轻癌症患者的焦虑、抑郁情绪等,对长期慢性腰背痛也有一定的治疗效果^[10-12]。由于妊娠用药的特殊性,CAM在妊娠相关疾病的治疗中发挥着重要作用,但CAM治疗PLBP仍处于初步探索阶段,本文重点就CAM治疗在PLBP中的预防及干预策略进行综述,以期为我国开展预防和缓解PLBP的研究提供借鉴。

1 运动疗法

1.1 运动方式 常见的PLBP预防与干预的运动方式包括有氧运动、抗阻运动、联合运动等。

有氧运动的特点是强度低、节奏性强、持续时间长。妊娠期有氧运动最常见的为瑜伽锻炼,常见妊娠期瑜伽锻炼包括提肛运动、正念冥想、渐进性肌肉放松训练(progressive muscle relaxation, PMR)等。2017年的一项系统综述显示以瑜伽为基础的运动干预能够缓解孕妇的腰背痛、焦虑情绪,进而提高妊娠期生活质量及自我效能感^[13]。AKMESE等^[14]评估了PMR结合音乐疗法对PLBP及妊娠期生活质量的干预效果,结果表明两种方法结合对改善PLBP及妊娠期生活质量具有明显效果,干预组疼痛程度随着干预时间、干预程度进展逐渐减轻,研究者认为PMR通过促进身体主要肌肉群放松而使全身心放松并减少骨骼肌的收缩,进而减轻疼痛感觉;音乐疗法有助于减少压力,减轻抑郁,降低疼痛程度^[15],两者结合使干预效果更明显。但妊娠期瑜伽锻炼需在专业围生期保健人员或康复师的监督指导下进行,目前虽有较多的孕妇课堂开展妊娠期瑜伽锻炼活动,但瑜伽锻炼对缓解PLBP的科学性及有效性仍需大样本的随机对照试验进一步验证。

抗阻运动为力量训练,指通过身体克服一定的阻力而达到肌肉增长和力量增加的过程,一般借助哑铃、弹力带、重量器械等完成。在妊娠期抗阻运动锻炼中,拉伸弹力带或抵抗自身重量被认为是较为安全的运动方式。目前单一抗阻运动在PLBP中应用较少见,通常采用有氧联合抗阻运动方式进行锻炼。SKLEMPE KOKIC等^[16]采取有氧与抗阻运动交替进行方式对PLBP孕妇进行指导,结果显示干预组发生PLBP的时间较对照组晚,一定程度上延缓了PLBP的发生发展。STAFNE等^[17]采取联合运动方式对妊娠期PLBP进行预防及干预(抗阻运动以体质量为阻力进行锻炼,锻炼部位包括上下肢、背部伸肌、深腹肌和盆底肌),结果显示两组PLBP发生率无显著差异,但试验组孕妇请假比例较对照组低,一定程度说明进行定期运动锻炼的孕妇可较好地应对PLBP对妊娠期活动及生活质量的影响。毛立伟等^[18]

采用拉伸弹力带结合有氧孕妇操(包括提肛运动、腿部运动、骨盆运动)对PLBP孕妇进行指导,结果显示轻中度抗阻联合有氧训练可安全运用于PLBP孕妇,可增强其耐力及肌力。但是目前运动干预对PLBP的证据等级仍较低^[19],运动方式的选择、预防性干预对缓解PLBP疼痛程度、改善功能状态的有效性仍需多中心、大样本的随机对照试验进一步验证。

1.2 运动形式 针对PLBP预防及干预的运动形式包括监督形式团体运动、一对一指导、居家运动等。EGGEN等^[20]探索了有监督的团体运动对预防PLBP的干预效果,其中试验组每周接受一次监督训练,对照组接受常规的产科护理,结果显示有监督的团体运动并没有降低PLBP的发生。部分研究者认为团体运动可能不是预防PLBP的最佳方法,需要对孕妇采取个体化的干预措施,以提高个体运动锻炼的依从性^[21]。SKLEMPE KOKIC等^[16]采取监督性、结构化、个体化运动项目对PLBP孕妇进行指导,结果显示此种运动形式能够有效延缓PLBP的发生发展,且患者依从性较高,分析原因可能为个体化运动指导可使患者选择适合的运动时间,可避免妊娠期运动中某些障碍因素,从而提高了运动依从性。OZDEMIR等^[22]使用健康教育手册进行个性化的运动指导,并将其融入日常活动,结果表明个性化的运动指导可减轻孕妇疼痛程度,改善孕妇的功能状态。目前多数研究建议PLBP的运动指导应以“生物-心理-社会模型”为基础,考虑妊娠期心理和生理因素,从而制定合理的、个性化的运动处方^[23]。

1.3 运动强度及安全性 美国妇产科学院(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)认为妊娠期进行运动锻炼是安全可行的,应鼓励孕妇在妊娠前、妊娠中期及分娩后进行体育锻炼^[24]。关于妊娠期运动锻炼的强度,ACOG推荐每周至少进行150 min的中等强度运动,妊娠期运动时心率应持续<70%的年龄预估心率(220-年龄),Brog自觉量表评分维持在13~14分(有些困难);对于基础水平不同的孕妇建议不同的运动强度:(1)以前未进行锻炼的孕妇初始时可进行每周3次、每次15 min的低强度锻炼,以后逐渐增加运动量,最终达到每周4次、每次30 min的中等强度锻炼;(2)以前持续锻炼的孕妇可保持正常的锻炼或至少每周4次、每次30 min的中等强度锻炼^[25]。孕妇运动时应保持充足的水分摄入,密切观察自身状况,一旦出现阴道出血、子痫、心悸胸闷、头晕、头痛等症状,则应立即终止运动^[24]。SKLEMPE KOKIC等^[16]建议孕妇进行至少6周,每周2次的运动指导(每次50~55 min,有氧运动20 min,抗阻运动20 min,盆地拉伸及放松训练10 min),运动靶心率区间设定为最大心率的65%~70%,并在运动过程中持续监测孕妇心率。

HAAKSTAD 等^[21]建议长期久坐的孕妇进行锻炼指导,运动课程遵循 ACOG 指导方针,包括 40 min 有氧训练和 20 min 力量训练,每周至少进行两次,持续最少 12 周。OZDEMIR 等^[22]建议妊娠 20~35 周的 PLBP 孕妇进行为期 4 周、每周不少于 3 次的个性化的床上拉伸或步行锻炼,每次 5 min 热身运动,15~20 min 中等强度锻炼,最后 5 min 放松训练,中等强度运动时心率维持在 120~160 次/min。目前相关的运动干预研究中,尚未报道有明显的妊娠期不良事件发生,妊娠期运动锻炼强度应遵守 ACOG 锻炼原则,在保证安全的前提下增加锻炼的有效性,推荐个性化运动处方,并注意协调不同运动类型的运动频率及时间。

2 手法治疗 (manual therapy)

常见手法治疗包括骨科手法疗法 (osteopathic manipulative therapy, OMT)、颅骶治疗 (craniosacral therapy, CST)、按摩 (massage) 等。

2.1 OMT OMT 属于物理治疗的一个专门领域,指在专业骨科医师指导下采用手法治疗和治疗性训练改善神经肌肉骨骼功能障碍,是一种短杠杆、低振幅、高频率的关节冲击技术^[26-28]。OMT 治疗前需骨科医师进行评估和全身骨骼检查,排除有高危禁忌证的孕妇,如胎盘早剥、前置胎盘、妊娠期高血压、阴道出血等^[29]。FRANKE 等^[30]进行的系统评价显示,有中等质量证据表明 OMT 可减轻腰背痛及功能障碍,提高生活质量,治疗过程中仅部分患者有不同程度的疲劳。RUFFINI 等^[31]研究表明,OMT 与常规护理干预相比可减轻中等程度疼痛及功能障碍,且对缓解焦虑、抑郁情绪也有一定的效果。SHERATON^[32]通过对接受过 OMT 治疗的孕妇进行质性访谈发现,孕妇认为 OMT 是一种温和的操作手法,能够帮助适应身体由于妊娠而发生的变化,促进分娩及产后恢复,并增强自信心。美国骨科协会 (American Osteopathic Association, AOA) 认为 OMT 对预防妊娠晚期进展性背部特异性功能障碍具有明显效果,可作为一种安全、有效的辅助手段以改善妊娠晚期疼痛和功能状态^[29, 33-34]。但目前的系统评价中,由于对照组干预方法不同,存在较大的异质性,且缺乏长期的随访,仍需要高质量、大样本随机对照试验证明 OMT 治疗 PLBP 的有效性。

2.2 CST CST 与 OMT 治疗原理类似,是一种非侵入式手法触诊疗法,其通过触摸颅骨和骶骨而改善脑脊液的流动,松解结缔组织或神经系统紧张,促进肌肉放松,常用于治疗长期慢性疼痛^[35]。进行 CST 时一般孕妇屈曲膝盖,取侧蜷卧位,治疗师使用柔和的手法作用于第五腰椎 (L1) 至第一骶椎 (S1) 部位,治疗过程中注意保护孕妇安全。2013 年 ELDEN 等^[36]进行了一项多中心、单盲、随机对照试验,通过对 PLBP 孕妇进行 CST (共

8 周,前 2 周每周 1 次,后续 6 周每两周 1 次,每次 45 min),结果显示 CST 对晨起疼痛及功能障碍有一定的缓解作用,但在夜间疼痛及请病假方面作用有限。目前 CST 主要用于失眠、偏头疼、慢性盆腔炎等,较少在妊娠期应用,国内尚未见报道,治疗安全性及有效性有待进一步探索,因此不推荐 CST 用于 PLBP,后续需专业物理治疗师进行大样本、多中心研究,为其应用提供循证依据^[37]。

2.3 按摩 按摩是一种较为常见的缓解腰背痛的方法,依据按摩部位不同可分为脊柱按摩、足底按摩等,但其在 PLBP 中的应用效果有待进一步验证。2016 年 BERNARD 等^[38]对 1 名接受胚胎移植的妊娠 32 周腰背痛及骨盆痛患者 (疼痛数字评分 7 分,持续坐位时间 <30 min,行走时间 <10 min) 进行了脊柱按摩治疗,即在 6 周内共进行了 13 次脊柱按摩疗法治疗,并对其腰骶棘、骨盆及下腹部前区进行轻柔的按摩,同时建议患者居家时进行每日下背部伸展和盆底强化训练,步行锻炼逐日增加,治疗结束后患者疼痛数字评分由 7 分降至 2 分,功能性活动如持续行走、坐位等持续时间明显延长,焦虑情绪等较前改善。MELKERSSON 等^[39]探索了足底按摩对妊娠相关骨盆痛的干预效果,干预时孕妇一般取平卧位或侧卧位,腰部放松,由专业的物理治疗师对其进行按摩,每周进行 6 次干预,共持续 6 周,治疗结束后 1 周及分娩后 3 个月进行随访,结果显示与常规护理组相比,足底按摩组疼痛程度缓解,但结果无显著性差异,研究者认为应扩大样本量并进一步探索不同的足部姿势对妊娠相关骨盆痛的影响。

3 针灸疗法

针灸在疼痛治疗方面有一定效果。有系统评价显示针灸对缓解夜间妊娠腰背痛、骨盆痛具有一定的效果^[40]。针灸疗法一般采取特定部位或耳部针灸治疗。BISHOP 等^[41]进行了一项由物理治疗师对 PLBP 孕妇进行针灸治疗的单中心随机对照试验,6 周内共进行了 6~8 次针灸治疗 (20~30 min/次,依据针灸原理选择穴位),随访 8 周显示针灸治疗组疼痛及功能残障指数较对照组和安慰剂组明显降低;在安全性方面,仅有轻度并发症,包括轻微出血、针刺入时轻微疼痛,整个治疗过程中轻度并发症发生率 <4%,因此针灸治疗 PLBP 是一项科学、可行、有效的治疗方案。有研究采用耳部穴位针灸治疗 PLBP,通过将妊娠 24~36 周的孕妇随机分为 4 组 (耳部穴位针灸、非特异性耳部穴位针灸、安慰剂组和标准产科护理组),结果显示干预后第 2 个月及第 3 个月耳部穴位针灸按摩组较标准产科护理组疼痛程度明显减轻,第 2 个月孕妇功能残障指数明显降低,生活质量评分明显提高,且这种效果可持续至产后 3 个月至产后 1 年^[42]。NICOLIAN 等^[43]通过成本效益分析

建议医疗机构将针灸作为妊娠期骨盆带痛的常规治疗。但针灸治疗在临床实施仍存在困难, BISHOP 等^[44]对英国物理治疗师进行的横断面调查结果显示, 仅有 24% 的物理治疗师会选择针灸治疗 PLBP; 新西兰的一项网络问卷结果表明 48% (60 名) 的物理治疗师会对孕妇进行针灸治疗^[45], 定性分析显示物理治疗师对针灸治疗 PLBP 缺乏信心, 在安全性方面存在疑问, 害怕受到“苛责”^[46]。目前国内对针灸治疗 PLBP 的研究开展仍较为局限, 针灸治疗部位的选择及安全性方面仍存在疑惑, 其推广和应用仍需要谨慎, 建议物理治疗师掌握妊娠期针灸治疗的禁忌证以及针灸治疗与流产之间的关系。

4 物理因子疗法

物理因子疗法经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 常用于慢性非特异性腰背痛的治疗^[47]。TENS 通过电流脉冲激活外周神经纤维而达到镇痛效果, 具有非药理性、安全无创、费用低等优点。KESKIN 等^[48]通过对妊娠晚期 PLBP 孕妇进行连续 3 周的 TENS 治疗 (每周 2 次、每次连续电刺激持续时间 100 s, 频率为 120 Hz, 强度为超过阈值 2~3 的倍刺痛感), 结果显示 TENS 对 PLBP 的缓解作用明显优于运动组、药物组及空白对照组, 且对孕妇及胎儿均无明显不良影响。陈伟业等^[49]采用韩氏穴位神经刺激仪等对 PLBP 孕妇进行干预, 刺激部位依据疼痛位置将电极与双侧肾俞、大肠俞或阿是穴两侧并置, 刺激强度 10~20 mA, 以孕妇能明显感到电流刺激为宜, 治疗时间 30 min/次, 1 次/周, 共持续 6 周, 结果显示治疗 4~6 周孕妇疼痛评分明显降低, 治疗 3~6 周试验组较对照组疼痛评分降低; 在安全性方面, 试验组未发现明显不适, 1 例孕妇治疗 2~3 周后主诉电极片处出现轻度灼烧感。目前 TENS 在妊娠期的应用仍缺乏高质量、大规模的随机对照试验, 电刺激的强度、频率及持续时间选择仍需进一步探索。

5 其他方法治疗

5.1 肌内效贴布治疗 肌内效贴布是一种弹性治疗胶带, 作用是防止进一步的肌肉组织损伤, 治疗存在的肌肉损伤、疼痛及功能障碍等症状, 由 20 世纪日本按摩治疗师 KENSO 博士发明, 目前虽然其缓解腰背痛的作用机制尚不明确, 但比较认可的可能作用机制有以下几个方面^[50-52]: (1) 支撑受损的肌肉与关节; (2) 改善深浅筋膜的功能; (3) 增加节段的稳定性; (4) 通过提拉皮肤来刺激血液和淋巴的流动; (5) 减少伤害性刺激等以消除疼痛。肌内效贴布已广泛应用于运动所致的腰背痛, 但在妊娠所致的腰背痛中应用较少见。2016 年 KAPLAN 等^[53]采用肌内效贴布辅助疗法治疗 PLBP, 其中试验组采用肌内效贴布 (4 条肌内效贴布, 宽 5 cm, 厚 0.5 cm, 采取相互交叉黏附技术, 纵向粘贴

本文文献检索策略:

以“妊娠相关下腰痛/妊娠腰背痛/妊娠骨盆带痛”“补充疗法”“补充替代医学”“运动”“针灸”“经皮神经电刺激”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、中国指南网、维普网, Pregnancy/back pain/low back pain/pelvic girdle pain/sacrum/backache/complementary therapies/Complementary and Alternative Medicine 为英文关键词检索 BMJ Best Practice、UpToDate、Cochrane Library、美国指南网 (NCG)、苏格兰院际指南网 (SIGN)、英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE)、美国妇产科医师协会 (ACOG) 网站、Campbell 协作网、加拿大安大略注册护士协会 (RNAO) 网站、PubMed、EMBASE、CINAHL、Web of Science。检索时限为建库至 2020 年。文献纳入标准: (1) 年龄 >18 岁; (2) 诊断为妊娠相关下腰痛或骨盆带痛; (3) 无严重妊娠期合并症或并发症; (4) 干预措施: 接受补充替代医学疗法, 如运动、骨科手法治疗、针灸、物理因子疗法、精油治疗等; (5) 结局指标: 妊娠相关下腰痛发生率、疼痛、功能障碍、妊娠期生活质量、请病假率等; (6) 语种限定: 英文或中文。文献排除标准: (1) 妊娠前有腰椎、脊柱或骨盆带区创伤、手术或损伤者; (2) 妊娠前有慢性下腰痛者; (3) 妊娠后因腰背痛就诊, 通过相关检查发现有器质性病变者; (4) 重复发表或已更新的文献; (5) 无法获得全文的文献。

位置为髂嵴垂直于第十二肋骨, 腰椎两侧各 1 条, 其余 2 条水平粘贴) 和止痛药物治疗, 对照组仅采用止痛药物治疗, 5 d 后两组疼痛程度均较前缓解, 但试验组干预效果明显优于对照组。

5.2 精油治疗 精油治疗在波斯医学中较常见, 常应用于缓解腰背痛, 包括月经期腰背痛等。SHIRAZI 等^[54]通过对妊娠 12~33 周 PLBP 孕妇进行干预 (120 名孕妇共分为三组, 试验组采用玫瑰精油 + 载体油, 安慰剂组采用载体油, 对照组不使用任何精油; 试验组与安慰剂组每日两次在疼痛部位局部涂抹 7 滴精油, 持续 4 周), 结果显示试验组妊娠期腰背痛程度明显缓解, 疼痛下降程度优于安慰剂组与对照组, 且三组均无不良事件的发生。玫瑰精油是精油治疗中一种较为常见的制剂, 但缓解疼痛的机制尚不明确, 有研究认为精油可能会刺激嗅觉系统, 降低交感神经活性, 增加副交感神经活性, 而玫瑰精油还可刺激大脑释放内啡肽, 从而使疼痛阈值升高。

6 小结

综上所述, CAM 疗法在 PLBP 治疗中具有一定的效

果,能在一定程度上延缓 PLBP 的发生发展、减轻功能障碍,提高妊娠期生活质量。但 CAM 疗法在 PLBP 的预防及干预中仍存在一定的局限性,如各种治疗方法的安全性;如何依据孕妇疼痛程度及功能状态制定个性化的运动方案;骨科手法疗法、按摩、针灸治疗中部位的确定;TENS 治疗中刺激强度、频率的选择等存在争议,仍需要高质量的研究进一步验证。随着我国全面二孩政策实施、剖宫产率的提高及高龄产妇数量的增加等,PLBP 发生率不断增高,PLBP 作为一个妊娠期较常见但易被忽视的公共卫生问题,建议医护人员应高度重视对 PLBP 的定期评估、预防及干预,并对存在争议的问题进行深入研究,以期能制订科学、规范的管理措施,提高妊娠期生活质量。

作者贡献:石志宜进行文章的构思与设计,撰写论文;石志宜、刘伟华进行文章的可行性分析;石志宜、王真真进行文献/资料收集及整理;石志宜、卢颖、刘伟华进行论文的修订;卢颖、张红梅负责文章的质量控制及审校;张红梅对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CLARK C J, CARR E C, WAY S. Pregnancy-related lumbopelvic pain: prevalence, persistence, risk factors and management implications [J]. Br J Midwifery, 2013, 21 (5): 323-330. DOI: 10.12968/bjom.2013.21.5.323.
- [2] GUTKE A, BOISSONNAULT J, BROOK G, et al. The severity and impact of pelvic girdle pain and low-back pain in pregnancy: a multinational study [J]. J Womens Health (Larchmt), 2018, 27 (4): 510-517. DOI: 10.1089/jwh.2017.6342.
- [3] STUGE B. Current knowledge on low back pain and pelvic girdle pain during pregnancy and after childbirth: a narrative review [J]. Curr Wom Heal Rev, 2015, 11 (1): 68-74. DOI: 10.2174/157340481101150914201838.
- [4] MACKENZIE J, MURRAY E, LUSHER J. Women's experiences of pregnancy related pelvic girdle pain: a systematic review [J]. Midwifery, 2018, 56: 102-111. DOI: 10.1016/j.midw.2017.10.011.
- [5] FISHBURN S, COOPER T. Pelvic girdle pain: are we missing opportunities to make this a problem of the past? [J]. Br J Midwifery, 2015, 23 (11): 774-778. DOI: 10.12968/bjom.2015.23.11.774.
- [6] MALMQVIST S, KJAERMANN I, ANDERSEN K, et al. The association between pelvic girdle pain and sick leave during pregnancy: a retrospective study of a Norwegian population [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 15: 237. DOI: 10.1186/s12884-015-0667-0.
- [7] ANTONUCCI R, ZAFFANELLO M, PUXEDDU E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13 (4): 474-490. DOI: 10.2174/138920012800166607.
- [8] National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? [EB/OL]. [2020-02-04]. https://nccih.nih.gov/health/integrative-health.
- [9] 潘元青. 非药物补充替代医学辅助治疗乳腺癌术后不良反应的循证研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [10] 潘元青, 杨克虎, 于润泽, 等. 非药物补充替代医学对乳腺癌术后不良反应康复治疗循证研究进展 [J]. 中国科技成果, 2018, 19 (18): 65-68. DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2018.18.025.
- [11] 徐一磊, 杜懿杰, 董竞成. 非药物补充替代医学治疗肿瘤患者的焦虑与抑郁的研究进展 [J]. 老年医学与保健, 2019, 25 (2): 251-254. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2019.02.030.
- [12] BABBAR S, WILLIAMS K B, MAULIK D. Complementary and alternative medicine use in modern obstetrics: a survey of the central association of obstetricians & gynecologists members [J]. J Evid Based Complementary Altern Med, 2017, 22 (3): 429-435. DOI: 10.1177/2156587216671215.
- [13] KINSER P A, PAULI J, JALLO N, et al. Physical activity and Yoga-based approaches for pregnancy-related low back and pelvic pain [J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2017, 46 (3): 334-346. DOI: 10.1016/j.jogn.2016.12.006.
- [14] AKMESE Z B, ORAN N T. Effects of progressive muscle relaxation exercises accompanied by music on low back pain and quality of life during pregnancy [J]. J Midwifery Womens Health, 2014, 59 (5): 503-509. DOI: 10.1111/jmwh.12176.
- [15] MARTINS R F, PINTO E SILVA J L. Treatment of pregnancy-related lumbar and pelvic girdle pain by the Yoga method: a randomized controlled study [J]. J Altern Complement Med, 2014, 20 (1): 24-31. DOI: 10.1089/acm.2012.0715.
- [16] SKLEMPE KOKIC I, IVANISEVIC M, UREMOVIC M, et al. Effect of therapeutic exercises on pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain: secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. J Rehabil Med, 2017, 49 (3): 251-257. DOI: 10.2340/16501977-2196.
- [17] STAFNE S N, SALVESEN K Å, ROMUNDSTAD P R, et al. Does regular exercise during pregnancy influence lumbopelvic pain? A randomized controlled trial [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012, 91 (5): 552-559. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01382.x.
- [18] 毛立伟, 赵梦飞, 王静静, 等. 抗阻训练联合有氧训练治疗孕期下腰痛的效果观察 [J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22 (7): 848-851. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.07.026.
- [19] GUTKE A, BETTEN C, DEGERSKÄR K, et al. Treatments for pregnancy-related lumbopelvic pain: a systematic review of physiotherapy modalities [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94 (11): 1156-1167. DOI: 10.1111/aogs.12681.
- [20] EGGEN M H, STUGE B, MOWINCKEL P, et al. Can supervised group exercises including ergonomic advice reduce the prevalence and severity of low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy? A randomized controlled trial [J]. Phys Ther, 2012, 92 (6): 781-790. DOI: 10.2522/ptj.20110119.
- [21] HAAKSTAD L A, BØ K. Effect of a regular exercise programme on pelvic girdle and low back pain in previously inactive pregnant

- women: a randomized controlled trial [J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47 (3): 229–234. DOI: 10.2340/16501977-1906.
- [22] OZDEMIR S, BEBIS H, ORTABAG T, et al. Evaluation of the efficacy of an exercise program for pregnant women with low back and pelvic pain: a prospective randomized controlled trial [J]. *J Adv Nurs*, 2015, 71 (8): 1926–1939. DOI: 10.1111/jan.12659.
- [23] STUGE B. Evidence of stabilizing exercises for low back- and pelvic girdle pain—a critical review [J]. *Braz J Phys Ther*, 2019, 23 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.bjpt.2018.11.006.
- [24] Committee opinion no.650 summary: physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126 (6): 1326–1327. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001209.
- [25] NASCIMENTO S L, SURITA F G, CECATTI J G. Physical exercise during pregnancy: a systematic review [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24 (6): 387–394. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328359f131.
- [26] Educational Council on Osteopathic Principles of the American Association of Colleges of Osteopathic Medicine. Glossary of osteopathic terminology [M]. Washington, D.C: American Association of College of Osteopathic Medicine, 2011: 1–60.
- [27] 宋成宪, 王润妹, 李太良, 等. 妊娠相关下腰痛的流行病学特征及治疗进展 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (4): 659–662. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.036.
- SONG C X, WANG R M, LI T L, et al. Epidemiological characteristics and therapeutic progress of pregnancy-related low back pain [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2017, 15 (4): 659–662. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.036.
- [28] CARDINALE M, BOCCIA G, GREENWAY T, et al. The acute effects of spinal manipulation on neuromuscular function in asymptomatic individuals: a preliminary study [J]. *Phys Ther Sport*, 2015, 16 (2): 121–126. DOI: 10.1016/j.ptsp.2014.06.004.
- [29] HENSEL K L, CARNES M S, STOLL S T. Pregnancy research on osteopathic manipulation optimizing treatment effects: the PROMOTE study protocol [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2016, 116 (11): 716–724. DOI: 10.7556/jaoa.2016.142.
- [30] FRANKE H, FRANKE J D, BELZ S, et al. Osteopathic manipulative treatment for low back and pelvic girdle pain during and after pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2017, 21 (4): 752–762. DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.05.014.
- [31] RUFFINI N, D'ALESSANDRO G, CARDINALI L, et al. Osteopathic manipulative treatment in gynecology and obstetrics: a systematic review [J]. *Complement Ther Med*, 2016, 26: 72–78. DOI: 10.1016/j.etim.2016.03.005.
- [32] SHERATON A, STRECKFUSS J, GRACE S. Experiences of pregnant women receiving osteopathic care [J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2018, 22 (2): 321–327. DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.09.007.
- [33] Task Force on the Low Back Pain Clinical Practice Guidelines. American osteopathic association guidelines for osteopathic manipulative treatment (OMT) for patients with low back pain [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2016, 116 (8): 536–549. DOI: 10.7556/jaoa.2016.107.
- [34] LICCIARDONE J C, ARYAL S. Prevention of progressive back-specific dysfunction during pregnancy: an assessment of osteopathic manual treatment based on Cochrane Back Review Group criteria [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2013, 113 (10): 728–736. DOI: 10.7556/jaoa.2013.043.
- [35] GHASEMI C, AMIRI A, SARRAFZADEH J, et al. Comparative study of muscle energy technique, craniosacral therapy, and sensorimotor training effects on postural control in patients with nonspecific chronic low back pain [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9 (2): 978–984. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_849_19.
- [36] ELDEN H, ØSTGAARD H C, GLANTZ A, et al. Effects of craniosacral therapy as adjunct to standard treatment for pelvic girdle pain in pregnant women: a multicenter, single blind, randomized controlled trial [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92 (7): 775–782. DOI: 10.1111/aogs.12096.
- [37] GUTKE A, BETTEN C, DEGERSKÄR K, et al. Treatments for pregnancy-related lumbopelvic pain: a systematic review of physiotherapy modalities [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94 (11): 1156–1167. DOI: 10.1111/aogs.12681.
- [38] BERNARD M, TUCHIN P. Chiropractic management of pregnancy-related lumbopelvic pain: a case study [J]. *J Chiropr Med*, 2016, 15 (2): 129–133. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.04.003.
- [39] MELKERSSON C, NASIC S, STARZMANN K, et al. Effect of foot manipulation on pregnancy-related pelvic girdle pain: a feasibility study [J]. *J Chiropr Med*, 2017, 16 (3): 211–219. DOI: 10.1016/j.jcm.2017.05.003.
- [40] BUCHBERGER B, KRABBE L. Evaluation of outpatient acupuncture for relief of pregnancy-related conditions [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141 (2): 151–158. DOI: 10.1002/ijgo.12446.
- [41] BISHOP A, OGOLLAH R, BARTLAM B, et al. Evaluating acupuncture and standard care for pregnant women with back pain: the EASE Back pilot randomised controlled trial (ISRCTN49955124) [J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2016, 2: 72. DOI: 10.1186/s40814-016-0107-6.
- [42] VAS J, CINTADO M C, ARANDA-REGULES J M, et al. Effect of ear acupuncture on pregnancy-related pain in the lower back and posterior pelvic girdle: a multicenter randomized clinical trial [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98 (10): 1307–1317. DOI: 10.1111/aogs.13635.
- [43] NICOLIAN S, BUTEL T, GAMBOTTI L, et al. Cost-effectiveness of acupuncture versus standard care for pelvic and low back pain in pregnancy: a randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (4): e0214195. DOI: 10.1371/journal.pone.0214195.
- [44] BISHOP A, HOLDEN M A, OGOLLAH R O, et al. Current management of pregnancy-related low back pain: a national cross-sectional survey of U.K. physiotherapists [J]. *Physiotherapy*, 2016, 102 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.physio.2015.02.003.
- [45] MCDOWELL J M, KOHUT S H, BETTS D. Safe acupuncture and dry needling during pregnancy: New Zealand physiotherapists'

- opinion and practice [J]. J Integr Med, 2019, 17 (1): 30–37. DOI: 10.1016/j.joim.2018.11.006.
- [46] WATERFIELD J, BARTLAM B, BISHOP A, et al. Physical therapists' views and experiences of pregnancy-related low back pain and the role of acupuncture: qualitative exploration [J]. Phys Ther, 2015, 95 (9): 1234–1243. DOI: 10.2522/ptj.20140298.
- [47] WU L C, WENG P W, CHEN C H, et al. Literature review and meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating chronic back pain [J]. Reg Anesth Pain Med, 2018, 43 (4): 425–433. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000740.
- [48] KESKIN E A, ONUR O, KESKIN H L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation improves low back pain during pregnancy [J]. Gynecol Obstet Invest, 2012, 74 (1): 76–83. DOI: 10.1159/000337720.
- [49] 陈伟业, 王爱群, 张立贤. 韩氏穴位神经刺激仪对妊娠晚期下腰痛的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17 (9): 546–548. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2011.09.010.
- CHEN W Y, WANG A Q, ZHANG L X. The effect of hans acupoint nerve stimulator (Hans) on the low back pain in late pregnancy [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2011, 17 (9): 546–548. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2011.09.010.
- [50] MOSTAFAVIFAR M, WERTZ J, BORCHERS J A systematic review of the effectiveness of kinesio taping for musculoskeletal injury [J]. Phys Sportsmed, 2012, 40 (4): 33–40. DOI: 10.3810/psm.2012.11.1986.
- [51] WILLIAMS S, WHATMAN C, HUME P A, et al. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries: a meta-analysis of the evidence for its effectiveness [J]. Sports Med, 2012, 42 (2): 153–164. DOI: 10.2165/11594960-000000000-00000.
- [52] KACHANATHU S J, ALENAZI A M, SEIF H E, et al. Comparison between kinesio taping and a traditional physical therapy program in treatment of nonspecific low back pain [J]. J Phys Ther Sci, 2014, 26 (8): 1185–1188. DOI: 10.1589/jpts.26.1185.
- [53] KAPLAN S, ALPAYCI M, KARAMAN E, et al. Short-term effects of kinesio taping in women with pregnancy-related low back pain: a randomized controlled clinical trial [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1297–1301. DOI: 10.12659/msm.898353.
- [54] SHIRAZI M, MOHEBITABAR S, BIOOS S, et al. The effect of topical rosa damascena (Rose) oil on pregnancy-related low back pain: a randomized controlled clinical trial [J]. J Evid Based Complementary Altern Med, 2017, 22 (1): 120–126. DOI: 10.1177/2156587216654601.
- (收稿日期: 2020-06-22; 修回日期: 2020-08-15)
(本文编辑: 贾萌萌)

(上接第 1094 页)

- [24] WOODLEY S J, LAWRENSON P, BOYLE R, et al. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5: CD007471. DOI: 10.1002/14651858.cd007471.pub4.
- [25] SANGSAWANG B, SANGSAWANG N. Is a 6-week supervised pelvic floor muscle exercise program effective in preventing stress urinary incontinence in late pregnancy in primigravid women? A randomized controlled trial [J]. Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol, 2016, 197: 103–110. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.039.
- [26] BØ K, HAAKSTAD L A. Is pelvic floor muscle training effective when taught in a general fitness class in pregnancy? A randomised controlled trial [J]. Physiotherapy, 2011, 97 (3): 190–195. DOI: 10.1016/j.physio.2010.08.014.
- [27] 崔伟锋, 王素花, 王会丽, 等. 真实世界中医临床研究方法与实践 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (13): 1586–1590, 1597. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.13.025.
- [28] 明丹丹, 李军, 许璇, 等. 真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用 [J]. 中国药房, 2018, 29 (15): 2138–2143. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.28.
- [29] 唐金陵, 杨祖耀. 观察与实验效力与效果 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (3): 221–227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.001.
- [30] KURTH T, WALKER A M, GLYNN R J, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect [J]. Am J Epidemiol, 2006, 163 (3): 262–270. DOI: 10.1093/aje/kwj047.
- [31] 吴阶平医学基金会, 中国胸部肿瘤研究协作组. 真实世界研究指南 (2018 年版) [EB/OL]. (2018-08-03) [2019-12-09]. http://guide.medlive.cn/guideline/16342.
- [32] 黄丽红, 陈峰. 倾向性评分方法及其应用 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53 (7): 752–756. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.017.
- [33] 中国临床医学真实世界研究施行规范专家委员会. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43 (1): 1–6. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.01.01.
- [34] HILDE G, STAER-JENSEN J, SIAFARIKAS F, et al. How well can pelvic floor muscles with major defects contract? A cross-sectional comparative study 6 weeks after delivery using transperineal 3D/4D ultrasound and manometer [J]. BJOG: Int J Obstet Gy, 2013, 120 (11): 1423–1429. DOI: 10.1111/1471-0528.12321.
- [35] BUMP R C, HURT W G, FANTL J A, et al. Assessment of Kegel pelvic muscle exercise performance after brief verbal instruction [J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165 (2): 322–329. DOI: 10.1016/0002-9378 (91) 90085-6.
- [36] 曾琳, 陶立元, 赵一鸣. 真实世界临床研究容易忽视的几点问题 [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53 (10): 746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.008.
- (收稿日期: 2020-06-10; 修回日期: 2020-11-15)
(本文编辑: 毛亚敏)

• 论著 •

女性生殖道菌群改变与人乳头瘤病毒持续感染的相关性研究

毕庆庆, 朱婕, 张磊, 牟晓峰*



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 背景 在宫颈癌的临床诊疗中, 早期区分人乳头瘤病毒(HPV)持续感染和一过性感染是重要的问题, 该问题的解决将为宫颈癌的早期干预提供帮助, 具有重要的临床意义。生殖道菌群改变可诱发炎症微环境和持续的慢性炎症, 或与 HPV 持续感染相关。**目的** 探讨女性生殖道菌群改变与 HPV 持续感染的相关性。**方法** 选取 2018 年 1—6 月于青岛市中心医院妇科体检或诊治的女性 15 例, 根据 HPV 感染情况共分为 HPV 持续感染组 6 例、HPV 一过性感染组 4 例、HPV 阴性组 5 例。收集其生殖道样本, 进行 16s rDNA 扩增子测序后, 基于有效数据进行聚类分析和物种分类分析。根据聚类分析结果, 进行物种丰度、Alpha 多样性计算分析, 探究不同样本或组别间菌群结构差异; 随后采用 *t* 检验、LEfSe 对不同分组样本的菌种组成和菌群结构进行差异性检验。**结果** HPV 阴性组和 HPV 一过性感染组的生殖道菌群结构相对单一, 厚壁菌门占据主要地位; 而 HPV 持续感染组的生殖道菌群结构呈现复杂化趋势, 变形菌门和拟杆菌门的丰度较高。HPV 持续感染组和 HPV 一过性感染组具有显著性差异的菌属包括不动杆菌属、普雷沃菌属、假单胞菌属和鞘氨醇单胞菌属等。**结论** HPV 持续感染患者生殖道菌群结构复杂, 且不动杆菌属、普雷沃菌属、假单胞菌属和鞘氨醇单胞菌属等与 HPV 持续感染相关。

【关键词】 生殖道菌群; 人乳头瘤病毒; 生殖道感染; 差异菌种

【中图分类号】 R 373.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.642

毕庆庆, 朱婕, 张磊, 等. 女性生殖道菌群改变与人乳头瘤病毒持续感染的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1102-1106. [www.chinagp.net]

BI Q Q, ZHU J, ZHANG L, et al. Correlation between cervicovaginal microbiota variation and persistent HPV infection [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1102-1106.

Correlation between Cervicovaginal Microbiota Variation and Persistent HPV Infection BI Qingqing, ZHU Jie, ZHANG Lei, MU Xiaofeng*

Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, China

*Corresponding author: MU Xiaofeng, Chief technician; E-mail: muxiaofeng2005@126.com

【Abstract】 Background Early differentiation of persistent and transient HPV infection is important in diagnosis and treatment of cervical cancer. It will provide help for the early intervention of cervical cancer, which has important clinical significance. Changes in cervicovaginal microbiota may induce inflammatory microenvironment and persistent chronic inflammation, or may be associated with persistent HPV infection. **Objective** To determine the correlation between cervicovaginal microbiota variation and persistent HPV infection. **Methods** 16s rDNA sequencing was used to determine the cervicovaginal microbiota variation in the samples of women with persistent HPV infection ($n=6$), transient HPV infection ($n=4$) and HPV negative ($n=5$) selected from those undergoing gynecological examination or treatment in Qingdao Central Hospital during January to June 2018. Alpha diversity was applied in analyzing complexity of species diversity. *T*-test and LEfSe analysis were used to determine the variation of cervicovaginal microbiota among different groups. **Results** The structure of cervicovaginal microbiota of healthy and transiently infected individuals was relatively single, Firmicutes occupied the main composition. However, that of those with persistent HPV infection presented a complicated trend and the abundance of Proteobacteria and Bacteroidetes was higher. Bacteria with significant differences between persistent and transient HPV infection included Acinetobacter, Prevotella, Pseudomonas and Sphingomonas. **Conclusion** The reproductive tract flora of patients with persistent HPV infection is complex, and Acinetobacter, Prevotella, Pseudomonas and Sphingomonas are related to persistent HPV infection.

【Key words】 Cervicovaginal microbiota; Human papilloma virus; Reproductive tract infections; Microbiota variation

基金项目: 青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助 (2017-WJZD063)

266042 山东省青岛市中心医院检验科

*通信作者: 牟晓峰, 主任技师; E-mail: muxiaofeng2005@126.com

本文数字出版日期: 2020-09-30

根据 Global Cancer Statistics 2018 的统计, 全世界范围内每年约有 57 万例新增宫颈癌患者, 宫颈癌致死的患者约为 31.1 万例^[1]。在全球范围内, 宫颈癌的发病率和病死率均排在所有女性肿瘤的第四位^[1]。而在宫颈癌筛查措施相对欠缺的发展中国家女性中, 宫颈癌的发病率和病死率均排在第二位, 仅次于乳腺癌^[1]。一种或多种高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 的持续感染是导致宫颈瘤变的必要和高危因素^[2]。宫颈上皮内瘤变 (CIN) 是宫颈恶性病变的前兆, 病理分级从低到高依次为 CIN1 级、CIN2 级和 CIN3 级。高危型 HPV 感染出现在 90% 以上的宫颈癌和 60% 以上的 CIN 患者中^[3]。

生殖道内正常的定植菌群、宿主免疫调节以及宫颈阴道解剖结构之间构成动态平衡的微生态系统, 保持着生殖道的健康状态^[4]。近年来, 越来越丰富的研究证据显示, 生殖道的菌群环境和菌群结构改变与 HPV 感染、持续感染和黏膜局部免疫以及 CIN 进展关系紧密^[5]。本研究分析了 HPV 持续感染患者、HPV 一过性感染患者及健康体检者的生殖道菌群情况, 发现了一些与 HPV 持续感染相关的菌群, 这将为更早地将 HPV 持续感染和一过性感染患者区分提供帮助, 甚至提早干预、逆转持续感染, 进而有效地降低宫颈癌发病率, 具有重要的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1—6 月于青岛市中心医院妇科体检或诊治的女性 15 例, 根据 HPV 感染情况共分为 HPV 持续感染组 6 例、HPV 一过性感染组 4 例、HPV 阴性组 5 例, 均为健康体检者。根据文献报道, 将同一型别 HPV 感染持续 12 个月以上定义为 HPV 持续感染者, 12 个月内 HPV 感染清除定义为 HPV 一过性感染者^[6]。

纳入标准: 年龄 21~65 岁, 有性生活史, 48 h 内无阴道冲洗, 3 d 内无性生活史、阴道上药史, 1 个月内未系统性使用抗生素或抗真菌药物。排除标准: 有流产史且目前妊娠, 子宫全切手术史, 有其他基础性疾病。本研究经青岛市中心医院伦理委员会审查通过; 研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 宫颈脱落细胞标本由妇科医生采集: 通过窥阴器暴露宫颈, 拭去宫颈口及周边分泌物, 使用细胞刷刷取宫颈管上皮, 在宫颈管内旋转 360° 并停留 5 s 后取出。每例患者收集两份宫颈标本, 分别用于 HPV 基因分型分析和 16s rRNA 测序。采集宫颈标本后使用专用采集管储存、送检。

1.2.2 基因型分析 HPV 基因分型分析采用 PCR 反向点杂交法。对样本进行核酸提取后进行 PCR 扩增, 将扩增产物加入全自动核酸杂交仪进行杂交反应。阴性结果判读标准: 仅内质控点 (Internal Control) 显色; 阳

本研究价值:

本研究分析了人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染者和 HPV 一过性感染者的生殖道菌群特征, 找出了与高危型 HPV 持续感染密切相关的生殖道定植菌属, 为差异菌种成为潜在的宫颈恶性病变生物标志物提供了数据支持, 为宫颈恶性病变的预防提供了新策略、新技术, 具有理论与临床意义。

性结果判读标准: 内质控点显色且相应基因型处显色视为特定基因型阳性。

1.2.3 生殖道样本的 16s rRNA 测序 16s rRNA 测序流程如下: 第一步: DNA 提取与检测, 采用 CTAB 法提取样本基因组 DNA, 利用琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 纯度和浓度, 取适量样品于离心管中, 使用无菌水稀释样品至 1 ng/μl。第二步: PCR 扩增, 以稀释后的基因组 DNA 为模板, 采用正向引物 515F (5'-GTGCCAGCMGCCGCGTAA-3') 和反向引物 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3') 扩增 16s rRNA 基因的 V4 区域。PCR 反应采用 Phusion® 高保真 PCR Master Mix (New England Biolabs) 进行。反应程序: 98 °C 预变性 1 min; 30 个循环 (98 °C, 10 s; 50 °C, 30 s; 72 °C, 30 s); 72 °C, 5 min。第三步: PCR 产物纯化, 将等量的 1X 缓冲液 (含 SYB green) 与 PCR 产物混合, 在 2% 琼脂糖凝胶上进行电泳, 使用 Gene JET™ 凝胶提取试剂盒 (Thermo Scientific) 对混合 PCR 产物进行纯化。第四步: 文库制备及上机测序, 使用 Ion Plus Fragment Library Kit 48 rxns (Thermo Scientific) 生成测序文库, 通过 Qubit® 2.0 荧光计 (Thermo Scientific) 进行文库质量评估。最后在 Ion S5™ XL 平台上对文库进行测序。

1.2.4 数据分析 第一步: 对原始数据进行拼接、过滤, 获得有效数据 (Clean Data)。第二步: 基于有效数据进行 OTUs (Operational Taxonomic Units) 聚类分析和物种分类分析。第三步: 对每个 OTUs 的序列做物种注释, 得到对应的物种信息和基于物种的丰度分布情况; 对 OTUs 进行物种丰度、Alpha 多样性分析。第四步: 对 OTUs 进行多序列比对并构建系统发生树, 探究不同样本或组别间微生物群结构的差异。第三、第四步均基于 OTUs 聚类分析结果进行。第五步: 采用 *t* 检验、Wilcoxon 检验、LEfSe 等统计分析方法对不同组别样本的物种组成和菌群结构进行差异性分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

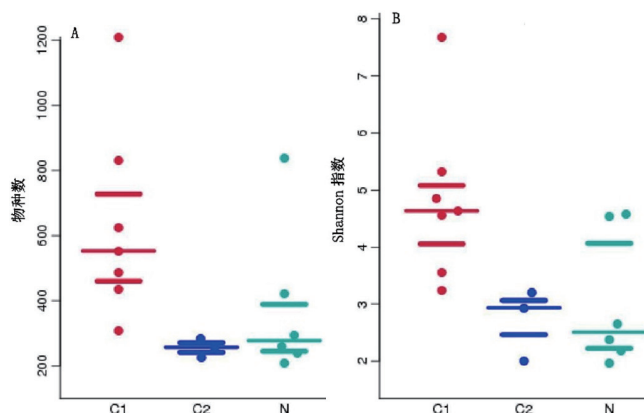
2 结果

2.1 三组生殖道菌群特征 选取每个样本和三组在门

水平上最大丰度排名前 10 名的物种,以反映物种的相对丰度。HPV 阴性组和 HPV 一过性感染组的生殖道菌群结构相对单一,厚壁菌门占据主要地位;而 HPV 持续感染组的生殖道菌群结构呈现复杂化趋势,变形菌门和拟杆菌门的丰度较高(见图 1)。

2.2 样品 Alpha 多样性分析 HPV 持续感染组丰度、Shannon 指数高于 HPV 一过性感染组和 HPV 阴性组,差异有统计学意义($P=0.006\ 6$ 、 $0.024\ 6$; $P=0.004\ 6$ 、 $0.001\ 8$); HPV 一过性感染组和 HPV 阴性组丰度、Shannon 指数比较,差异无统计学意义($P=0.419\ 1$ 、 $0.806\ 1$,见图 2)。

2.3 物种显著性差异分析 HPV 持续感染组和 HPV 一过性感染组厚壁菌门、变形菌门和拟杆菌门平均物种丰度比较,差异有统计学意义($P<0.05$,见表 1)。对组间的物种丰度数据通过秩和检验分析组间的差异物种,并通过线性判别分析(Linear Discriminant Analysis, LDA)进行降维分析,从而评估和计算差异显著物种对群落的影响大小,即得到 LDA score,发现 LDA score>4 的 Biomarker 共有 36 个(见图 3A)。根据整体上展示差异物种在不同组别间分布情况的 Heatmap 图,具有显著性差异的菌属主要包括不动杆菌属、普雷沃菌属、假单胞菌属和鞘氨醇单胞菌属等(见图 3B)。



注: A 为物种数, B 为 Shannon 指数

图 2 三组 Alpha 多样性

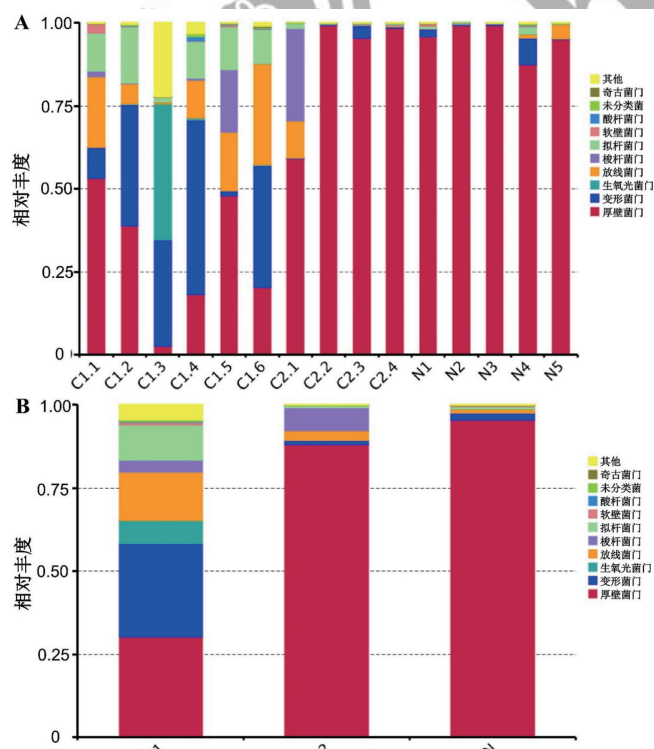
Figure 2 Alpha diversity

表 1 HPV 持续感染组和 HPV 一过性感染组的差异菌门($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Bacteria phylum differences between persistent and transient HPV infection groups

组别	例数	厚壁菌门	变形菌门	拟杆菌门
HPV 持续感染组	6	$0.301\ 4 \pm 0.196\ 6$	$0.281\ 1 \pm 0.191\ 2$	$0.105\ 6 \pm 0.052\ 0$
HPV 一过性感染组	4	$0.880\ 5 \pm 0.194\ 1$	$0.011\ 8 \pm 0.016\ 8$	$0.005\ 1 \pm 0.005\ 4$
t 值		-4.585	2.754	3.775
P 值		0.002	0.025	0.013

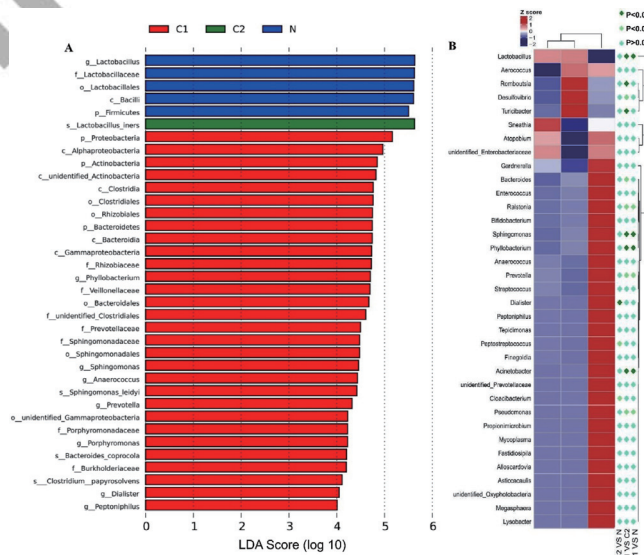
注: HPV= 人乳头瘤病毒



注: A 为每个样本, B 为每组, C1 为人乳头瘤病毒(HPV)持续感染组, C2 为 HPV 一过性感染组, N 为 HPV 阴性组

图 1 三组物种相对丰度分布

Figure 1 Taxonomy relative abundance at phylum level



注: A 为 LEfSe 分析及 LDA Score, B 为 Heatmap 图

图 3 LEfSe 分析结果

Figure 3 Results of LEfSe analysis

3 讨论

近年来,有研究证实宫颈恶性病变的发生与高危型 HPV 的持续感染相关^[7],一般认为高危型 HPV 感染持续 12 个月以上未清除即为持续感染^[6]。HPV 持续感染导致宫颈局部微环境变化,随之而来的是免疫抑制、细胞增殖、血管形成及组织分化等,这一系列过程中任何调控因子的改变均可能会引起宫颈细胞的癌变。因此,

早期区分 HPV 持续感染和 HPV 一过性感染是宫颈癌临床研究中亟待解决的问题之一,且该问题的解决将为宫颈癌的早期干预、持续感染的逆转提供依据,对降低宫颈癌的发病率具有重要的临床意义。

系统性的生殖道菌群研究在近几年逐渐兴起,2011年 PNAS 杂志上的一项研究首次提出将阴道菌群分为 5 个类群 (community state types, CST),其中 CST I、II、III 和 V 型分别代表了以卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌、嗜性乳杆菌和詹氏乳杆菌为优势的类型, CST IV 型以厌氧菌为优势菌群、乳杆菌明显减少^[8]。CST I、II、V 型的阴道菌群一般代表正常的阴道菌群类型,而 CST IV 型代表的是菌群多样性显著增加的异常阴道菌群类型。值得注意的是,以嗜性乳杆菌为代表的 CST III 型代表了阴道菌群的亚健康状态,该类菌群最容易向 CST IV 型转化并诱发疾病^[9]。另外,上述研究大多基于北美白种女性,也提及女性生殖道菌群特征在不同人种中具有显著差异^[8]。在健康女性中,有 80% 的亚洲女性和 60% 的西班牙裔女性生殖道菌群以乳杆菌占优势,在黑人女性中这一数值则低至 37%~40%^[10]。因此,了解特定人群健康与疾病生殖道菌群特征对进一步理解其与宿主免疫系统的相互作用、引发疾病的机制具有重要意义。

本研究结果显示,本地区 HPV 阴性的健康女性的宫颈菌群结构相对单一,以乳杆菌为主;而在高危型 HPV 持续感染者中,宫颈菌群多样性明显增加,且菌群组成中厌氧菌的比例显著上升,这和中国西北地区 and 南方地区的高危型 HPV 感染与微生物组成相关性分析结果一致^[11-12]。此外,在 HPV 持续感染的患者中,包含乳杆菌属的厚壁菌门的丰度显著降低,而变形菌门和拟杆菌门的丰度则显著增高,这或与 HPV 持续感染相关,是 HPV 持续感染的高危因素。

目前国内的类似研究多将研究对象确定为宫颈癌患者、HPV 阳性患者或阴性就诊者,较少关注持续感染这一更常见的临床表现,本研究以 HPV 持续感染者和 HPV 一过性感染者为研究对象,进行 16s rDNA 测序,进一步利用统计分析方法寻找到 36 个在组间有显著差异的物种,其中具有显著性差异的代表性菌属包括不动杆菌属、普雷沃菌属、假单胞菌属和鞘氨醇单胞菌属等,这为区分 HPV 持续感染和 HPV 一过性感染患者提供了有效的方式,有着更直接的临床意义。之前的一项研究表明,对于普雷沃菌属和假单胞菌属丰度较高的女性,HPV 清除更为困难,且更容易发展为持续感染^[13]。另外,本研究还发现鞘氨醇单胞菌属与 HPV 持续感染相关,但在已发表文献中尚未报道,而差异菌属与 HPV 和宿主免疫之间的相互作用需要进一步研究。总之,上述结果将为区分 HPV 持续感染和 HPV 一过性感染提供一种

有效的方法,具有一定的临床意义。

虽然本研究结果提示生殖道菌群改变与 HPV 持续感染相关,但是以目前的研究结果无法判断是菌群结构的改变导致了 HPV 持续感染,还是 HPV 持续感染引起了菌群结构的改变。进一步的研究应当关注整个生殖道微环境,研究生殖道菌群、HPV 感染和宿主免疫系统的相互作用在宫颈癌前病变发生发展中的作用。此外,本研究样本量偏少,应进一步扩大样本检测量,找到 HPV 持续感染相关的特定菌属,还可使用单分子测序技术 (single molecule real time, SMRT) 检测样本,而将差异菌注释到种水平则有更显著的临床意义。

作者贡献: 毕庆庆、张磊、牟晓峰进行文章的构思与设计,结果的分析与解释,文章的撰写及审校;毕庆庆、朱捷、张磊进行研究的可行性分析与具体实施,包括数据采集、整理、分析;毕庆庆、张磊进行统计学处理;牟晓峰进行论文的修订,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] SCHIFFMAN M, CASTLE P E, JERONIMO J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. Lancet, 2007, 370 (9590): 890-907. DOI: 10.1016/s0140-6736 (07) 61416-0.
- [3] LI N, FRANCESCHI S, HOWELL-JONES R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30, 848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication [J]. Int J Cancer, 2011, 128 (4): 927-935. DOI: 10.1002/ijc.25396.
- [4] KROON S J, RAVEL J, HUSTON W M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes [J]. Fertil Steril, 2018, 110 (3): 327-336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
- [5] MITRA A, MACINTYRE D A, MARCHESI J R, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? [J]. Microbiome, 2016, 4: 58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- [6] MENG Y, MA D, WU P. A common clinical dilemma: management of persistent hrHPV infection [J]. Trends Cancer, 2017, 3 (5): 315-318. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.03.010.
- [7] BRUSSELAERS N, SHRESTHA S, VAN DE WIJGERT J, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221 (1): 9-18. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
- [8] RAVEL J, GAJER P, ABDO Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (Suppl 1): 4680-4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

• 论著 •

高危型人乳头瘤病毒联合宫颈液基薄层细胞学检测 在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

李婷婷, 王翠峰*

【摘要】 背景 据 2018 年全球数据统计, 每年约有 56 万宫颈癌新发病例, 宫颈癌在发展中国家的病死率尚居高位。某些欠发达地区无法满足全面开展宫颈上皮内瘤变筛查工作的需要, 单项检测项目漏检风险较大。目的 探讨通过第三代杂交捕获定量分型 (DH3) 技术检测高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 联合宫颈液基薄层细胞检测 (TCT) 在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值。方法 选择 2020 年 1—6 月于包头医学院第一附属医院进行宫颈筛查的女性患者 1 620 例作为研究对象, 使用 DH3 技术对患者进行 14 种 HPV 型别检测; 依据伯塞斯达系统 (TBS) 宫颈细胞学分类法对 TCT 结果进行判读; 以宫颈组织病理学检查为金标准, 对结果进行统计分析。结果 在 1 620 例患者中, HPV 检测阳性者 619 例, 阴性者 1 001 例; TCT 阳性者 449 例, 阴性者 1 171 例; HPV 检测联合 TCT 阳性者 205 例, 阴性者 1 415 例; 病理学检查阳性者 187 例, 阴性者 1 433 例。HPV 检测联合 TCT 对宫颈上皮内瘤变筛查的灵敏度 (96.79%)、特异度 (98.32%)、阳性预测值 (88.29%) 和阴性预测值 (99.56%) 均高于 HPV 检测 (81.28%、67.41%、24.56% 和 96.50%) 和 TCT (75.40%、78.51%、31.40% 和 96.07%)。结论 HPV 检测联合 TCT 对宫颈上皮内瘤变筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于单项检测, HPV 检测联合 TCT 筛查宫颈上皮内瘤变可以降低单项检查的误诊率、漏诊率, 具有较高的临床应用价值。

【关键词】 子宫颈; 宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒; 液基薄层细胞检测; 宫颈上皮内瘤变; 核酸杂交; 女性; 筛查

【中图分类号】 R 737.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.443

李婷婷, 王翠峰. 高危型人乳头瘤病毒联合宫颈液基薄层细胞学检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1106-1110. [www.chinagp.net]

LI T T, WANG C F. High risk HPV test combined with TCT in the screening of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1106-1110.

High Risk HPV Test Combined with TCT in the Screening of Cervical Intraepithelial Neoplasia LI Tingting, WANG Cui Feng*

Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

*Corresponding author: WANG Cui Feng, Chief laboratorian; E-mail: wangcui Feng1973@vip.sina.com

014010 内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院检验科

*通信作者: 王翠峰, 主任检验师; E-mail: wangcui Feng1973@vip.sina.com

本文数字出版日期: 2020-11-30

- [9] CHAO X P, SUN T T, WANG S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection [J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29 (1): 28-34. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000032.
- [10] ANAHTAR M N, BYRNE E H, DOHERTY K E, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract [J]. Immunity, 2015, 42 (5): 965-976. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- [11] 张恒, 袁莉, 高艳, 等. 育龄期女性生殖道高危型 HPV 感染与微生物组成关联分析 [J]. 中国性科学, 2018, 27 (8): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2018.08.041
- ZHANG H, YUAN L, GAO Y, et al. Correlation analysis of high-risk HPV infection and microorganism in female genital tract at reproductive age [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2018, 27 (8): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2018.08.041.
- [12] 潘颖, 盛华芳, 康玲, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道菌群的相关性研究 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38 (13): 1559-1564. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512189.
- PAN Y, SHENG H F, KANG L, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus infection and diversity of vaginal microbiota [J]. Journal of Third Military Medical University, 2016, 38 (13): 1559-1564. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512189.
- [13] RITU W, ENQI W, ZHENG S, et al. Evaluation of the associations between cervical microbiota and HPV infection, clearance, and persistence in cytologically normal women [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2019, 12 (1): 43-56. DOI: 10.1158/1940-6207.capr-18-0233.
- (收稿日期: 2020-04-21; 修回日期: 2020-09-04)
(本文编辑: 贾萌萌)

【Abstract】 Background According to global statistics 2018, there are about 560 000 new cases of cervical cancer every year, and the mortality rate of cervical cancer in developing countries is still high. In some underdeveloped regions without appropriate conditions for carrying out comprehensive cervical cancer screening, single screening test for cervical cancer may have a high risk of missed diagnosis. **Objective** To explore the value of HPV test with TCT in the screening of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** We enrolled 1 620 female patients who underwent cervical screening in the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College from January to June 2020. Hybrid capture III assay was used to detect 14 types of HPV. TCT test results were interpreted according to the cytologic classification of the Bethesda System. The cervical histopathological diagnosis was used as the gold standard to evaluate the diagnosis accuracies of HPV test, TCT, and HPV test combined with TCT. **Results** Among the 1 620 patients, 619 were positive for HPV and 1 001 were negative; 449 were positive for TCT and 1 171 were negative; 205 were positive for HPV combined with TCT and 1 415 were negative; histopathological diagnostic results were positive in 187 cases and negative in 1 433 cases. In diagnosing cervical intraepithelial neoplasia, the HPV test combined with TCT showed higher sensitivity (96.79% vs 81.28%), specificity (98.32% vs 67.41%), positive predictive value (88.29% vs 24.56%) and negative predictive value (99.56% vs 96.50%) than HPV test. And it also demonstrated higher sensitivity (96.79% vs 75.40%), specificity (98.32% vs 78.51%), positive predictive value (88.29% vs 31.40%) and negative predictive value (99.56% vs 96.07%) than TCT. **Conclusion** Compared with HPV test or TCT, HPV test combined with TCT showed higher sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, thereby reducing the possibilities of rates of missed diagnosis and misdiagnosis, demonstrating higher clinical value.

【Key words】 Cervix uteri; Uterine cervical neoplasms; Human papilloma virus; Thinprep cytologic test; Cervical intraepithelial neoplasia; Nucleic acid hybridization; Femininity; Screening

宫颈癌是世界范围内危害女性身心健康的第二大常见恶性肿瘤,目前其发病率在妇女恶性肿瘤发病总数中居第4位,且近年来发病年龄渐呈年轻化趋势^[1]。在我国,近年来宫颈癌的病死率虽有所下降,但各级医院对于宫颈癌患者的收治比例却呈上升趋势^[2]。研究表明,宫颈癌可防可治,由宫颈癌前病变发展为宫颈癌要经历较长潜伏期,宫颈癌的主要发病原因是高危型人乳头瘤病毒(HPV)的持续性感染^[3],故进行宫颈癌的早期筛查并阻断其恶化对该病的防治意义重大。我国普遍应用的宫颈上皮内瘤变筛查方法包括 HPV 检测、宫颈液基薄层细胞检测(TCT)、电子阴道镜检查等,这些方法极大地提高了宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的检出率。但单独采用以上筛查方法进行检测各有弊端,如 HPV 检测无法排除一过性感染的影响,TCT 有操作误差,阴道镜检查具有创伤性等,无法保证筛查的准确率。为了更加有效地对宫颈上皮内瘤变进行筛查,且能够针对基层医院开展,本研究主要采用第三代杂交捕获定量分型(DH3)技术检测宫颈 HPV 感染情况并行 TCT,以探讨两种检测方法联合对宫颈上皮内瘤变的筛查价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 经包头医学院第一附属医院医学伦理委员会审批后,选择 2020 年 1—6 月于包头医学院第一附属医院进行宫颈筛查的女性患者 1 620 例作为研究对象,年龄 20~78 岁,平均年龄 37 岁。纳入标准:(1)检查前 3 d 无阴道用药、无性生活、无外阴清洗;(2)月经结束后 3~7 d;(3)有性生活史;(4)未进行宫颈锥切术或子宫切除术。排除标准:(1)已经确诊为

宫颈癌前病变或宫颈癌的手术治疗后复查者;(2)妊娠期妇女。

1.2 样本的收集与存储 采用杭州德同生物技术有限公司和湖北德立森科技有限公司提供的 HPV 和 TCT 所需一次性取样器,围绕子宫颈顺时针方向转动数周并刷取宫颈外口与宫颈管内的脱落细胞,将刷取到的脱落细胞分别放入 HPV 取样管及 TCT 保存液瓶中保存。

1.3 HPV 检测 采用杭州德同生物技术有限公司提供的 HPV 核酸检测试剂盒,在 HPV 取样管中加入变性试剂,65 ℃水浴 45 min 后室温保存,将样本吸取至已经加入探针试剂的杂交板孔内,65 ℃孵育 60 min。降至室温后将上述样本转移至对应捕获板中振荡 60 min,然后移除捕获板中液体并拍干,加入检测试剂 25 ℃孵育 45 min。接着移除液体、使用清洗液洗板并拍干,加入底物试剂,室温避光 15 min 后于化学发光免疫分析仪上读数。通过杂交捕获-化学发光方法对 14 种 HPV 型别进行检测〔2 种极度高危型(HPV16、HPV18)、12 种高危型(HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68)〕,检测到其中 1 种 HPV 型及以上者为阳性,未检测到者为阴性。

1.4 TCT 取 TCT 保存液瓶,将刷取到的宫颈脱落细胞以离心半径 8 cm、1 200 r/min 的速率离心 5 min,弃上清液后,经湖北德立森科技有限公司提供的制片染色一体机进行处理,得到直径为 2 cm 的薄层细胞涂片,封片、镜检。依据伯塞斯达系统(TBS)宫颈细胞学分类法对结果进行判读^[4]。宫颈鳞状上皮内病变分级标

准：(1) 未见上皮内病变或恶性病变 (NILM)；(2) 无明确意义的非典型性鳞状细胞 (ASC-US)；(3) 低级别鳞状上皮内病变 (LSIL)；(4) 非典型性鳞状细胞，不除外高级别鳞状上皮内病变 (ASC-H)；(5) 高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)；(6) 鳞状上皮癌 (SCC)。以 NILM 者为阴性，除 NILM 外其余病变者均为阳性。

1.5 病理学检查 医师借助电子阴道镜使用活检钳对于无异常者行常规 3、6、9、12 点 4 处取材检查，对于异常者则行异常区域多点取材检查。样本放在 10% 的甲醛溶液中固定，送本院病理科进行检查。按照病理学的诊断标准^[5-6]将宫颈病变分为：(1) 正常或炎症；(2) 宫颈上皮内瘤变 I 级 (CIN I)；(3) 宫颈上皮内瘤变 II 级 (CIN II)；(4) 宫颈上皮内瘤变 III 级 (CIN III)；(5) 宫颈癌 (鳞癌、腺癌)。以正常或炎症者为阴性，其余诊断均为阳性。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析，绘制四格表以分析 HPV 检测、TCT 及二者联合筛查宫颈上皮内瘤变的价值。

2 结果

2.1 检测结果分析 在 1 620 例患者中，病理学检查阳性者 187 例，阴性者 1 433 例；HPV 检测阳性者 619 例，阴性者 1 001 例；TCT 阳性者 449 例，阴性者 1 171 例；HPV 检测联合 TCT 阳性者 205 例，阴性者 1 415 例 (见表 1)。

表 1 HPV、TCT 及二者联合检测结果分析

Table 1 Results of HPV test, TCT and the combination of the two for screening cervical intraepithelial neoplasia in 1 620 cases

检测项目	结果	病理学检查		合计
		阳性	阴性	
HPV 检测	阳性	152	467	619
	阴性	35	966	1 001
	合计	187	1433	1620
TCT	阳性	141	308	449
	阴性	46	1 125	1 171
	合计	187	1433	1620
HPV 检测联合 TCT	阳性	181	24	205
	阴性	6	1 409	1 415
	合计	187	1433	1620

2.2 HPV 检测与病理学检查阳性结果的对照分析 187 例病理学检查为阳性的患者中，HPV 阳性 152 例，阴性 35 例 (见表 2)。

2.3 TCT 与病理学检查阳性结果的对照分析 187 例病理学检查为阳性的患者中，TCT 阳性 141 例，阴性 46 例 (见表 3)。

2.4 HPV 检测联合 TCT 与病理学检查阳性结果的对照

分析 187 例病理学检查为阳性的患者中，HPV 检测联合 TCT 阳性 181 例，阴性 6 例 (见表 4)。

表 2 HPV 检测与病理学检查阳性结果的对照分析

Table 2 Comparative analysis of HPV test and cervical histopathological positive results

HPV 检测	病理学检查阳性				合计
	CIN I	CIN II	CIN III	SCC	
HPV16、18 型	45	28	21	4	98
12 种高危型 HPV	20	16	18	0	54
阴性	23	10	2	0	35
合计	88	54	41	4	187

注：CIN I = 宫颈上皮内瘤变 I 级，CIN II = 宫颈上皮内瘤变 II 级，CIN III = 宫颈上皮内瘤变 III 级，SCC = 鳞状上皮癌

表 3 TCT 与病理学检查阳性结果的对照分析

Table 3 Comparative analysis of TCT and cervical histopathological positive results

TCT	病理学检查阳性				合计
	CIN I	CIN II	CIN III	SCC	
ASC-US	39	7	0	0	46
LSIL	10	21	5	0	36
ASC-H	8	10	14	0	32
HSIL	0	2	21	1	24
SCC	0	0	0	3	3
阴性	31	14	1	0	46
合计	88	54	41	4	187

注：ASC-US = 无明确意义的非典型性鳞状细胞，LSIL = 低级别鳞状上皮内病变，ASC-H = 非典型性鳞状细胞，不除外高级别鳞状上皮内病变，HSIL = 高级别鳞状上皮内病变

表 4 HPV 检测联合 TCT 与病理学检查阳性结果的对照分析

Table 4 Comparative analysis of HPV test combined with TCT and cervical histopathological positive results

HPV 检测联合 TCT	病理学检查阳性				合计
	CIN I	CIN II	CIN III	SCC	
阳性	83	53	41	4	181
阴性	5	1	0	0	6
合计	88	54	41	4	187

2.5 筛查价值 HPV 与 TCT 联合检测对宫颈上皮内瘤变筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于 HPV 和 TCT 单项检测 (见表 5)。

3 讨论

宫颈癌的发病是一个复杂的过程，除了已知的高危型 HPV 感染外，还涉及多种癌基因与抑癌基因的表达及调控，也涉及生物学、个人行为、遗传易感性等诸多因素的影响^[7]。由于近年来传统观念改变、性生活过早发生、忽略自我行为卫生等原因，宫颈癌发病呈现低龄化，发病率逐年升高^[8]。宫颈癌早期病变的症状并不十分明显，难以引起患者足够的重视，特别是在较偏

表5 HPV、TCT及二者联合检测对宫颈上皮内瘤变的筛查价值

Table 5 The value of HPV test, TCT and their combination in screening cervical intraepithelial neoplasia

检测项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
HPV 检测	81.28% (152/187)	67.41% (966/1 433)	24.56% (152/619)	96.50% (966/1 001)
TCT	75.40% (141/187)	78.51% (1 125/1 433)	31.40% (141/449)	96.07% (1 125/1 171)
HPV 检测联合 TCT	96.79% (181/187)	98.32% (1 409/1 433)	88.29% (181/205)	99.56% (1 409/1 415)

远地区的女性,缺乏宫颈疾病知识的普及、易忽视自身健康,宫颈轻微病变最终发展为宫颈癌的可能性更大^[9]。研究表明,宫颈病变被诊断为上皮内瘤变后若不采取正确手段治疗则病变分级会逐渐增加直至转化为宫颈癌^[10],故早期诊断并及时治疗对降低宫颈癌的发病率和死亡率有很大临床价值。目前宫颈癌诊断的金标准是病理学检查,但存在创伤较大、操作复杂的弊端,无法应用于人群筛查^[11]。此外,宫颈癌前病变一旦发展为宫颈癌,后期治疗过程中存在个体差异、术后转移复发等问题,无疑会加重患者生理和心理上的负担,影响其生存质量。因此通过宫颈癌筛查尽早发现宫颈组织的异常表现并进行干预是预防宫颈癌发生并延长患者生存时间的重要措施。

目前临床主要通过 HPV 和 TCT 对宫颈上皮内瘤变进行筛查。HPV 是一种嗜上皮型环状 DNA 病毒,侵入机体后在适宜条件下与机体的基因组整合并呈高表达,可促进宫颈癌的发生^[12]。有研究显示绝大多数的宫颈癌患者早期曾有过 HPV 感染,宫颈疾病与不同 HPV 亚型或亚型的多重感染有密切联系^[13]。HPV 的检测可以有效判断是否存在 HPV 感染以及感染的病毒型别,是宫颈上皮内瘤变初筛的重要手段。但 HPV 常存在一过性感染的情况,一定时间内免疫系统可以对其进行自我清除,且不同型别 HPV 的感染具有不同的临床意义。TCT 主要通过细胞形态学对宫颈病变进行判断,对已发生病变且形态改变的宫颈上皮细胞诊断效果较好,但对宫颈上皮内瘤变的诊断效果不佳^[14]。TCT 操作简单,在应用液基薄层制片技术后已降低了多项因制片操作不当而造成的误差,提高了准确率,但因该技术对检验者的知识储备与经验有较高要求,故单独使用该技术的效果与临床的预期仍有一定差距^[15]。本研究使用了 DH3 技术对高危型 HPV 的 14 种型别进行检测,其原理为: HPV 的 DNA 双链裂解变性为单链,单链 DNA 与特异性 RNA 探针结合为杂合体, DNA-RNA 杂合体与捕获板上的特异性抗体结合后固定于该捕获板,再与耦联碱性磷酸酶的抗杂合体的特异性抗体结合,最后通过酶促化学发光法检测样本中的 HPV 含量。

在 HPV 的检测中,第二代杂交捕获技术(HC2)是临床公认的检测方法,灵敏度高、重复性强。但 HC2 只能进行定量检测而无法对高危型 HPV 进行分型,且

价格昂贵,不适宜在我国普及。DH3 技术在 2014 年 8 月获得我国国家食品药品监督管理总局认证,既能对 HPV 进行定量检测,又能对 HPV16、18 型进行风险分层,且操作快速、简便。DH3 技术对感染 HPV 的患者检出率及与 HC2 检测结果的符合率均较高,并且相对价格低廉,能够有效减轻患者负担、节约医疗资源^[16-18]。有研究表明, DH3 技术对 HPV16 和 HPV18 阳性患者的宫颈疾病检出率要高于 HC2^[19]。本研究以病理学检查为金标准, HPV16 型和 18 型检出率高于其他 12 种型别,符合高危型 HPV 感染相关研究结果^[20],但是单项检测的筛查价值却明显低于 HPV 检测联合 TCT,分析可能原因为机体通过免疫机制对 HPV 的轻微感染进行了清除,后期再无 HPV 的深入感染^[13]。TCT 单项检测能观察细胞形态,对照病理阳性结果,宫颈上皮内瘤变级别较低的患者易被误诊,这可能与病变早期细胞形态变化不明显有关。此外, TCT 判读结果与病理学检查不符的原因还可能是滴虫、细菌、真菌感染等影响宫颈细胞形态^[21],以及 TCT 制片和取材过程中存在一定的污染,这对相关人员的操作技术提出了更高的要求。当进行两项检测的联合应用时,明显使检测的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值得以提高,与病理学检查有较高一致性。 HPV 检测可以提醒患者有无病毒感染,却无法判断宫颈组织是否发生病变; TCT 能够有效判读已出现细胞学改变的宫颈上皮内病变,但受检验人员主观判断和其他干扰因素的影响较大。两项检测单独应用时各有优缺点,而联合应用则可取长补短,提高宫颈上皮内瘤变的筛查效率,为临床提供更多的诊疗支持信息。本研究结果也提醒患者两项检测结果均为阳性时,应引起重视,立即行宫颈组织病理学检查以及早发现宫颈上皮内瘤变情况,进行早期治疗。

综上所述, HPV 检测联合 TCT 在女性宫颈上皮内瘤变的筛查过程中具有单项检测不具备的优点,灵敏度和特异度显著升高,可有效弥补单一检测方法的不足并使所得检测结果更加可靠,反馈临床后对宫颈上皮内瘤变的诊断和治疗有积极的作用,适宜于临床的推广应用。但由于本研究样本有限,且宫颈上皮内瘤变也存在一定地区分布差异,故今后需要进行更多相应的临床研究。

作者贡献: 李婷婷进行文章的构思与设计,研究的可行性分析,文献/资料收集、整理,撰写论文;李婷婷、

王翠峰进行论文的修订、英文的修订;王翠峰负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34 (1): 41-45. DOI: 10.19538/j.fk2018010111.
- [3] PETRY K U, MENTON S, MENTON M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients [J]. Br J Cancer, 2003, 88 (10): 1570-1577. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600918.
- [4] 潘秦镜.TBS 子宫颈细胞学报告系统回顾及新版解读 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18 (1): 95-96. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.01.038.
- [5] 陈乐真. 妇产科诊断病理学-中 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 116.
- [6] DARRAGH T M, COLGAN T J, THOMAS COX J, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [J]. Int J Gynecol Pathol, 2013, 32 (1): 76-115. DOI: 10.1097/pgp.0b013e31826916e7.
- [7] 梁荣中.HPV 相关性宫颈癌的研究现状 [J]. 医学综述, 2015, 21 (24): 4473-4475. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.24.019.
- [8] 李玉霞, 宋晓健, 陈莉, 等. 宫颈癌筛查中高危型 HPV 及液基细胞学联合应用的临床价值 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (3): 479-481. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.03.55.
- [9] 光晓珍.HPV 联合 TCT 检查应用于宫颈癌筛查的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (10): 18-19.
- [10] KURMYSHKINA O V, KOVCHUR P I, VOLKOVA T O. 'Drawing' a molecular portrait of CIN and cervical cancer: a review of genome-wide molecular profiling data [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (11): 4477-4487.
- [11] 刘敏, 余倩.HPV 联合 TCT 检测在宫颈疾病筛查中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (1): 92-94. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.01.035.
- [12] 于淼, 孙峥嵘. 人乳头瘤病毒致癌关键因素的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28 (5): 851-854. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.05.038.
- YU M, SUN Z R. A review about the key factors of carcinoma of human papillomavirus [J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28 (5): 851-854. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.05.038.
- [13] JIN X W, LIPOLD L, MCKENZIE M, et al. Cervical cancer screening: what's new and what's coming? [J]. Cleveland Clinic journal of medicine, 2013, 80 (3): 153-160.
- [14] 窦岚, 井明霞, 王小丽, 等. 新疆宫颈癌筛查项目宣传材料的内容分析: 社会营销传播策略的角度 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (6): 706-710. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.014.
- DOU L, JING M X, WANG X L, et al. Content analysis of Xinjiang cervical cancer screening publicity materials: a perspective from social marketing communication strategy [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (6): 706-710.
- [15] 孙涛, 周喆焱, 徐开军, 等. 液基薄层技术在宫颈癌筛查中的应用价值研究 [J]. 中外医疗, 2020, 39 (8): 23-25. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.08.023.
- SUN T, ZHOU Z Y, XU K J, et al. Research on the application value of liquid-based thin layer technology in cervical cancer screening [J]. China Foreign Medical Treatment, 2020, 39 (8): 23-25. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.08.023.
- [16] 徐慧芳, 余艳琴, 邵晨轶, 等. DH3 与 cobas4800 在宫颈癌筛查中的效果对比研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27 (2): 129-132.
- [17] 丁尚玮, 柳露, 李芹. 国产 DH3 与 HC2 检测结果一致性分析 [J]. 云南医药, 2017, 38 (1): 46-48.
- [18] 孙春意, 许长俊, 黄娅娟, 等. 两种不同杂交捕获定量技术对意义不明的非典型鳞状细胞的分流价值 [J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40 (2): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2019.02.010.
- SUN C Y, XU C J, HUANG Y J, et al. Triage of two different hybrid capture in ASCUS population [J]. Journal of Kunming Medical University, 2019, 40 (2): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2019.02.010.
- [19] 杨丽华, 冷天艳, 张琴, 等. 杂交捕获定量分型技术检测高危型人乳头瘤病毒在子宫颈癌筛查中的应用 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17 (6): 542-543. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2016.06.018.
- [20] HONG Q Q. Clinical value of TCT and HPV-DNA somatotype test in the screening of cervical carcinoma [J]. China & Foreign Medical Treatment, 2017, 17 (3): 37-39.
- [21] 杜恒超, 陆尔杰, 许晓波, 等. HPV 联合 TCT 检测对宫颈病变诊断的预测价值研究 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (10): 1808-1811. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.10.014.
- DU H C, LU E J, XU X B, et al. Study on the predictive value of HPV test combined with TCT detection for cervical lesions [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2020, 35 (10): 1808-1811. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.10.014.

(收稿日期: 2020-08-27; 修回日期: 2020-11-02)

(本文编辑: 赵跃翠)

· 中医研究 ·

浮针疗法对轻中度腹泻型肠易激综合征患者 内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群 及肠黏膜屏障功能的影响研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

李旗¹, 田福玲^{1*}, 郭振宇², 周立伟³, 朱好松⁴

【摘要】 背景 腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 是消化系统常见病、多发病之一, 但目前单纯应用西药治疗尚不能取得满意疗效, 且治疗后易复发。浮针疗法用于治疗 IBS-D 效果肯定, 但其具体作用机制仍不明确。目的 探讨浮针疗法对轻中度 IBS-D 患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响。方法 选取 2019 年 8 月—2020 年 3 月在华北理工大学附属医院消化科门诊及针灸门诊就诊的轻中度 IBS-D 患者 60 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组患者在常规干预基础上给予复方谷氨酰胺肠溶胶囊治疗, 观察组患者在常规干预基础上采用浮针疗法治疗; 两组患者均连续治疗 14 d。比较两组患者治疗前后肠易激综合征症状严重程度量表 (IBS-SSS) 评分、内脏敏感指数 (VSI) 评分、直肠容量刺激感觉指标、肠道菌群数量、生化指标, 记录两组患者治疗期间不良反应 / 并发症发生情况。结果 对照组中 1 例患者被剔除, 观察组中 2 例患者脱落, 最终对照组、观察组分别纳入 29 例、28 例患者。治疗后两组患者 IBS-SSS、VSI 评分及血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 、血管活性肠肽、胃动素、D-乳酸、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平均低于治疗前, 排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值及血清 P 物质水平均高于治疗前, 双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均多于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后对照组患者肠杆菌数量少于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者双歧杆菌数量少于对照组, 肠杆菌数量多于对照组, 血清干扰素 γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未出现明显不良反应 / 并发症。结论 浮针疗法可有效减轻轻中度 IBS-D 患者症状严重程度, 降低患者内脏敏感性, 提高患者直肠顺应性, 有利于纠正患者肠道菌群失调, 并可能通过调节炎症因子、胃肠激素及肠黏膜屏障相关因子而促进轻中度 IBS-D 患者肠黏膜屏障功能的恢复及胃肠激素的分泌, 达到增强胃肠道免疫功能和减轻应激反应的目的, 且安全性较高。

【关键词】 肠易激综合征; 腹泻; 针刺疗法; 浮针疗法; 治疗结果

【中图分类号】 R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.608

李旗, 田福玲, 郭振宇, 等. 浮针疗法对轻中度腹泻型肠易激综合征患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1111-1115, 1130. [www.chinagp.net]

LI Q, TIAN F L, GUO Z Y, et al. Effect of Fu's subcutaneous needling on visceral sensitivity, gastrointestinal motility, intestinal flora and intestinal mucosal barrier function in mild and moderate irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1111-1115, 1130.

Effect of Fu's Subcutaneous Needling on Visceral Sensitivity, Gastrointestinal Motility, Intestinal Flora and Intestinal Mucosal Barrier Function in Mild and Moderate Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea LI Qi¹, TIAN Fuling^{1*}, GUO Zhenyu², ZHOU Liwei³, ZHU Haosong⁴

1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. China Medical University Hospital, Taizhong 404332, China

4. Quzhou County Chinese Medicine Hospital, Handan 057250, China

*Corresponding author: TIAN Fuling, Lecturer; E-mail: 1158500219@qq.com

【Abstract】 **Background** Irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) is a common and frequently-occurring

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303046); 河北省自然科学基金资助项目 (H2019209565); 河北省中医药科学计划项目 (2020221)

1.063000 河北省唐山市, 华北理工大学 2.100029 北京市, 北京中医药大学 3.404332 台湾省台中市, 中国医药大学附属医院

4.057250 河北省邯郸市曲周县中医院

*通信作者: 田福玲, 讲师; E-mail: 1158500219@qq.com

本文数字出版日期: 2020-12-14

disease of the digestive system, which shows unsatisfactory response to Western medicine treatment, and is easy to recur. Fu's subcutaneous needling has been proved to be effective in treating IBS-D, but the specific mechanism of action is not clear.

Objective To explore the effect of Fu's subcutaneous needling on visceral sensitivity, gastrointestinal motility, intestinal flora and intestinal mucosal barrier function in mild and moderate IBS-D. **Methods** A total of 60 outpatients with mild and moderate IBS-D were selected in Gastroenterology Clinic and Acupuncture and Moxibustion Clinic of North China University of Science and Technology from August 2019 to March 2020 and equally divided into control group and observation group by use of a random number table, receiving a 14-day oral administration of compound glutamin enterosoluble capsule with routine care, and Fu's subcutaneous needling with routine care, respectively. Pre- and post-treatment Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) score, visceral sensitivity index (VSI) score, indices related to rectal sensitivity to distension, quantity of intestinal flora and biochemical indicators were compared between the two groups. The incidence of treatment-related adverse reactions/complications was recorded. **Results** We finally enrolled 29 controls (other one was excluded) and 28 cases (other two were lost to follow up). After treatment, both groups showed significantly decreased IBS-SSS score, VSI score, serum levels of IL-6, IL-8, IFN- γ , vasoactive intestinal peptide, motilin, D-lactic acid and TNF- α , obviously higher defecation threshold, pain threshold, sensory threshold and serum substance P level, as well as notably increased quantities of bifidobacteria, lactobacilli and bacteroides ($P < 0.05$). The post-treatment quantity of enteric bacilli in control group was significantly less than that before treatment ($P < 0.05$). The observation group had significantly less quantity of bifidobacteria, significantly increased quantity of enteric bacilli and obviously higher serum IFN- γ level than the control group after treatment ($P < 0.05$). No one in the two groups occurred any obvious treatment-related adverse reactions/complications during treatment. **Conclusion** In patients with mild and moderate IBS-D, Fu's subcutaneous needling could effectively reduce the severity of symptoms and visceral sensitivity, improve the rectal compliance and enteric dysbacteriosis. Moreover, it may promote the recovery of intestinal mucosal barrier and secretion of gastrointestinal hormones, and then enhance the immune function of gastrointestinal tract and reduce the stress reaction of gastrointestinal tract possibly by adjusting inflammatory cytokines, gastrointestinal hormones and factors related to intestinal mucosal barrier, with relatively high safety.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Diarrhea; Acupuncture method; Fu's subcutaneous needling; Treatment outcome

肠易激综合征以反复腹痛伴排便异常为主要临床表现, 尤以腹泻型多见^[1]。随着社会、经济快速发展及人们饮食结构变化, 近年来全球范围内肠易激综合征发病率不断增高^[2-4], 部分患者甚至出现明显精神、胃肠道应激反应。目前, 临床治疗肠易激综合征以解痉药、止泻药、肠道微生态制剂、抗抑郁药等药物为主, 但多数药物不良反应较大, 不宜长期服用。中药及中医外治方法如针灸等治疗肠易激综合征的不良反应或并发症较少, 其中浮针疗法因起效快、疗效好、疼痛小等而被广大肠易激综合征患者接受, 浮针疗法更是被称为“绿色疗法”, 但目前关于浮针疗法治疗腹泻型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D) 的研究报道较少见, 相关作用机制亦不明确。本研究以轻中度 IBS-D 患者为研究对象, 采用浮针疗法进行治疗并观察其对患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月—2020 年 3 月在华北理工大学附属医院消化科门诊及针灸门诊就诊的轻中度 IBS-D 患者 60 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程、病情严重程度、合并症比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经华北理工大学附属医院审核批准; 所有患者签署知情同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: (1) 排便频率异常: 排便 > 3 次/d; (2) 粪便性状异常: 块状便/硬便或松散便/稀水便;

本研究创新点:

浮针疗法是一种新兴针刺技术, 将其用于治疗肠易激综合征的研究报道尚较少见。本研究以患肌为切入点探究肌肉与消化系统之间的关系, 以揭示肌肉的“秘密”。

本研究价值:

本研究以内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能为主要观察指标, 并采用问卷评估等观察浮针疗法治疗腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的临床效果, 结果证实浮针疗法对 IBS-D 患者腹痛、腹胀、大便性状、生活质量有明显的改善作用, 且浮针疗法可有效降低 IBS-D 患者内脏敏感性, 提高患者直肠顺应性, 促进患者肠黏膜屏障功能的恢复及胃肠激素的分泌, 最终达到增强胃肠道免疫功能及减轻应激反应的目的。

(3) 伴有排便紧迫感或排便不尽感; (4) 排出黏液; (5) 腹胀。最近 3 个月持续存在上述症状可诊断为肠易激综合征, 若稀便 (糊状便) 或水样便所占排便比例 $\geq 25\%$ 或块状便/硬便所占排便比例 $< 25\%$ 则诊断为 IBS-D^[3]。IBS-D 的中医诊断标准参照泄泻: (1) 大便次数增多, > 3 次/d, 便质稀薄或呈水样便, 大便量增多; (2) 症状持续时间 > 1 d^[5]。
1.3 纳入、排除及剔除/脱落标准 纳入标准: (1) 75 分 $<$ 肠易激综合征症状严重程度量表 (IBS symptom severity scale, IBS-SSS) 评分 < 300 分, 病情严重程度为轻、中度; (2) 近

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病情严重程度 [n (%)]		合并症 [n (%)]		
					轻度	中度	胃炎	肠炎	脑梗死
对照组	30	14/16	48.3 $\pm$ 11.6	5.2 $\pm$ 3.9	12 (40.0)	18 (60.0)	7 (23.3)	6 (20.0)	2 (6.7)
观察组	30	17/13	49.5 $\pm$ 15.1	6.1 $\pm$ 3.2	15 (50.0)	15 (50.0)	8 (26.7)	4 (13.3)	3 (1.0)
$\chi^2 (t)$ 值		0.601	0.275 ^a	0.768 ^a		0.606	0.089	0.480	0.218
P 值		0.303	0.786	0.451		0.436	0.766	0.488	0.640

注: ^a 为 t 值

3个月未服用抗生素、免疫抑制剂及其他影响肠道环境的药物。排除标准: (1) 伴有严重消化道病变(如出血、溃疡、裂孔疝等)或肠道器质性病变; (2) 合并内分泌系统疾病; (3) 伴有严重肝、肾功能不全; (4) 因正在接受其他治疗而影响本研究结果判断。剔除/脱落标准: 数据不完整、自行退出或服用其他药物, 或治疗期间失访者予以剔除, 治疗中断者归为脱落。

1.4 治疗方法 两组患者入院后均给予调节饮食结构(减少不耐受饮食摄入, 禁食生冷、油腻、辛辣食物)、纠正不良生活习惯(规律饮食和作息)等常规干预, 对照组患者在常规干预基础上给予复方谷氨酰胺肠溶胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司生产, 国药准字 H51023598, 规格: 0.2 g/粒)治疗 14 d, 1~2 粒/次, 3 次/d; 观察组患者在常规干预基础上采用浮针疗法治疗 14 d, 隔日 1 次。浮针疗法参照《浮针医学纲要》^[6]: (1) 触摸以“紧、僵、硬、滑”为特点的肌肉并确定患肌, 一般涉及腹直肌、腹内外斜肌、髂腰肌、腰大肌、股内收肌、小腿三头肌; (2) 进行进针(将一次性浮针针具水平刺入患肌皮下疏松结缔组织)、扫散(水平摆动针柄以使针体在皮下疏松结缔组织中左右摇摆)、再灌注(在扫散同时使患肌主动收缩)操作。

1.5 观察指标

1.5.1 IBS-SSS 评分 比较两组患者治疗前后 IBS-SSS 评分。IBS-SSS 评分主要通过评估腹痛频率、腹胀程度、腹痛程度、排便满意度及对生活的干扰而判断患者病情严重程度, 每个项目积分为 0~100 分, 总积分为 0~500 分(腹痛频率积分=实际腹痛天数/30 $\times$ 100), 共分为 4 级, 其中 0~75 分归 I 级, 为正常; 76~175 分归 II 级, 为轻度 IBS; 176~300 分归 III 级, 为中度 IBS; >300 分归 IV 级, 为重度 IBS^[7]。

1.5.2 内脏敏感指数(visceral sensitivity index, VSI) 评分 比较两组患者治疗前后 VSI 评分。VSI 评分主要用于评估胃肠道特异性焦虑症状程度, 共有 15 个条目, 总分为 0~75 分, 评分越高表明患者内脏敏感性越高^[8]。

1.5.3 直肠容量刺激感觉指标 分别于治疗前后采用 XDJ-S8A 型消化道动力检测仪(合肥凯利光电科技有限公司)评估两组患者直肠容量刺激感觉, 评估指标包括排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值; 严格按照检测仪使用说明书进行操作。

1.5.4 肠道菌群数量 分别于治疗前后采集两组患者新鲜粪便, 根据双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、拟杆菌正常菌落数选择不同稀释度并采用连续稀释法进行粪便标本培养、细菌鉴定及计数。

1.5.5 生化指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹肘静脉血 20 ml, 室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm), 取上清液并将上清液过滤后置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。采用放射免疫法测定血清炎症因子(包括白介素 6、白介素 8、干扰素 γ)、胃肠激素(血管活性肠肽、胃动素、P 物质)、肠黏膜屏障相关因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、D-乳酸]水平; 严格按照试剂盒使用说明书进行操作, 试剂盒购自上海恒远生物有限公司。

1.5.6 不良反应/并发症发生情况 记录两组患者治疗期间不良反应/并发症发生情况, 如血压异常、血尿常规异常、肝功能异常、肾功能异常等。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例剔除/脱落情况 对照组中 1 例患者因数据不完整而被剔除; 观察组中 1 例患者因无法忍受疼痛而自行退出, 1 例患者因自行服用其他药物而被剔除。最终对照组、观察组分别纳入 29 例、28 例患者。

2.2 IBS-SSS、VSI 评分 治疗前、后两组患者 IBS-SSS、VSI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 IBS-SSS、VSI 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 直肠容量刺激感觉指标 治疗前、后两组患者排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 肠道菌群数量 治疗前两组患者双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、拟杆菌数量及治疗后两组患者乳杆菌、拟杆菌数量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者双歧杆菌数量少于对照组, 肠杆菌数量多于对照组, 且两组患者治疗后双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量多于治疗前, 对照组患者肠杆菌数量少于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而观察组患者肠杆菌数量与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 4)。

2.5 血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 水平 治疗前两组患者血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 水平及治疗后两组患者血清白介素 6、白介素 8 水平比较, 差异无统计学意义

($P>0.05$)；治疗后观察组患者血清干扰素 γ 水平高于对照组，但两组患者血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 水平均低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 5)。

2.6 血清血管活性肠肽、胃动素、P 物质水平 治疗前、后两组患者血清血管活性肠肽、胃动素、P 物质水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后两组患者血清血管活性肠肽、胃动素水平均低于治疗前，血清 P 物质水平均高于治疗前，

差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 6)。

2.7 血清 D-乳酸、TNF- α 水平 治疗前、后两组患者血清 D-乳酸、TNF- α 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后两组患者血清 D-乳酸、TNF- α 水平均低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 7)。

2.8 不良反应 / 并发症发生情况 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应 / 并发症。

表 2 两组患者治疗前后 IBS-SSS、VSI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$ ，分)

Table 2 Comparison of IBS-SSS score and VSI score between the two groups before and after treatment

组别	例数	IBS-SSS				VSI			
		治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值
对照组	29	213.4 $\pm$ 34.9	124.8 $\pm$ 28.6	19.629	<0.001	29.6 $\pm$ 8.2	15.2 $\pm$ 5.6	23.11	<0.001
观察组	28	209.7 $\pm$ 36.4	138.8 $\pm$ 22.7	47.286	<0.001	30.8 $\pm$ 9.3	17.1 $\pm$ 6.7	18.104	<0.001
t 值		1.129	0.261			0.432	0.365		
P 值		0.281	0.779			0.672	0.72		

注：IBS-SSS= 肠易激综合征症状严重程度量表，VSI= 内脏敏感指数

表 3 两组患者治疗前后直肠容量刺激感觉指标比较 ($\bar{x} \pm s$ ，ml)

Table 3 Comparison of indices related to rectal sensitivity to distension between the two groups before and after treatment

组别	例数	排便阈值				疼痛阈值				感觉阈值			
		治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值
对照组	29	64.51 $\pm$ 19.85	84.21 $\pm$ 29.14	10.125	<0.001	2 284.4 $\pm$ 203.4	2 948.9 $\pm$ 226.5	115.65	<0.001	3 833.9 $\pm$ 527.4	4 756.2 $\pm$ 612.3	7.526	<0.001
观察组	28	67.32 $\pm$ 18.53	82.31 $\pm$ 24.19	9.267	<0.001	2 346.9 $\pm$ 219.7	2 966.7 $\pm$ 195.4	135.36	<0.001	3 781.1 $\pm$ 484.8	4 691.4 $\pm$ 594.2	5.189	<0.001
t 值		0.149	0.393			1.187	0.999			1.373	0.430		
P 值		0.884	0.699			0.251	0.344			0.187	0.672		

表 4 两组患者治疗前后肠道菌群数量比较 ($\bar{x} \pm s$ ，log CFU/g)

Table 4 Comparison of quantity of intestinal flora between the two groups before and after treatment

组别	例数	双歧杆菌				乳杆菌				肠杆菌				拟杆菌			
		治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值
对照组	29	8.13 $\pm$ 1.23	9.89 $\pm$ 1.35	19.12	<0.001	6.71 $\pm$ 0.88	7.93 $\pm$ 1.05	61.79	<0.001	9.06 $\pm$ 1.12	7.30 $\pm$ 0.84	58.91	<0.001	8.45 $\pm$ 0.95	12.36 $\pm$ 1.35	41.36	<0.001
观察组	28	8.04 $\pm$ 1.05	8.75 $\pm$ 1.20	12.6	<0.001	6.62 $\pm$ 0.91	7.71 $\pm$ 0.93	10.96	<0.001	8.94 $\pm$ 1.09	8.63 $\pm$ 0.93	0.965	0.360	8.72 $\pm$ 0.83	11.43 $\pm$ 1.06	12.209	<0.001
t 值		0.331	3.250			1.850	0.812			0.439	4.910			0.567	1.593		
P 值		0.744	0.004			0.081	0.427			0.666	<0.001			0.578	0.067		

表 5 两组患者治疗前后血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$ ，ng/L)

Table 5 Comparison of serum levels of IL-6, IL-8 and IFN- γ between the two groups before and after treatment

组别	例数	白介素 6				白介素 8				干扰素 γ			
		治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值
对照组	29	142.9 $\pm$ 26.7	86.2 $\pm$ 19.2	30.133	<0.001	1.21 $\pm$ 0.38	0.52 $\pm$ 0.24	36.556	<0.001	3.12 $\pm$ 0.82	1.44 $\pm$ 0.42	14.945	<0.001
观察组	28	134.9 $\pm$ 23.8	92.9 $\pm$ 11.9	15.841	<0.001	1.18 $\pm$ 0.41	0.60 $\pm$ 0.20	16.711	<0.001	3.06 $\pm$ 0.55	2.15 $\pm$ 0.30	6.079	<0.001
t 值		0.246	0.864			0.246	0.575			0.514	7.305		
P 值		0.809	0.403			0.809	0.571			0.616	<0.001		

表 6 两组患者治疗前后血清血管活性肠肽、胃动素、P 物质水平比较 ($\bar{x} \pm s$ ，ng/L)

Table 6 Comparison of serum levels of vasoactive intestinal peptide, motilin and substance P between the two groups before and after treatment

组别	例数	血管活性肠肽				胃动素				P 物质			
		治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值	治疗前	治疗后	t 配对值	P 值
对照组	29	274.4 $\pm$ 23.6	185.4 $\pm$ 18.5	126.33	<0.001	326.4 $\pm$ 39.6	258.5 $\pm$ 31.4	39.167	<0.001	35.4 $\pm$ 7.88	69.9 $\pm$ 11.6	35.161	<0.001
观察组	28	265.6 $\pm$ 24.1	193.2 $\pm$ 16.4	43.455	<0.001	332.7 $\pm$ 46.0	263.9 $\pm$ 28.5	20.16	<0.001	34.1 $\pm$ 6.65	70.6 $\pm$ 12.4	38.408	<0.001
t 值		1.706	1.655			0.531	0.615			0.664	0.606		
P 值		0.106	0.117			0.595	0.546			0.515	0.552		

表7 两组患者治疗前后血清D-乳酸、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 7 Comparison of serum levels of D-lactic acid and TNF- α between the two groups before and after treatment

组别	例数	D-乳酸				TNF- α			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	29	13.52 $\pm$ 3.88	9.15 $\pm$ 1.37	12.783	<0.001	4.42 $\pm$ 1.03	2.41 $\pm$ 0.74	21.412	<0.001
观察组	28	14.03 $\pm$ 4.13	8.54 $\pm$ 1.72	12.528	<0.001	4.59 $\pm$ 1.12	2.66 $\pm$ 0.83	20.680	<0.001
t 值		0.835	0.811			0.628	1.773		
P 值		0.415	0.428			0.538	0.093		

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

3 讨论

肠易激综合征患者常表现为非特异性症状, 发作与间歇交替出现, 病情缓慢进展, 病程持续时间较长, 但未对整体健康造成明显影响。多项临床研究证实应激反应或精神状态与肠易激综合征患者症状的发生或病情加重有关^[9], 而浮针疗法在消化系统疾病治疗方面做出了巨大贡献, 取得了较好的效果^[10-11]。

研究表明肠易激综合征患者腹胀、腹痛、大便性状改变与内脏敏感性密切相关^[12], 多数肠易激综合征患者存在明显的内脏敏感性增高而直肠顺应性降低现象。本研究结果显示, 治疗前、后两组患者 IBS-SSS、VSI 评分及排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值间无统计学差异, 但治疗后两组患者 IBS-SSS、VSI 评分均低于治疗前, 排便阈值、疼痛阈值、感觉阈值均高于治疗前, 表明浮针疗法可有效减轻轻中度 IBS-D 患者症状严重程度, 降低患者内脏敏感性, 提高患者直肠顺应性。

既往研究证实肠易激综合征患者常存在肠道菌群失调, 肠道微生态处于失衡状态^[13-14]。本研究结果显示, 治疗前两组患者双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、拟杆菌数量及治疗后两组患者乳杆菌、拟杆菌数量间无统计差异, 治疗后观察组患者双歧杆菌数量少于对照组, 肠杆菌数量多于对照组, 且两组患者治疗后双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量多于治疗前, 对照组患者肠杆菌数量少于治疗前, 进一步证实轻中度 IBS-D 患者存在肠道菌群失调, 而浮针疗法有利于纠正轻中度 IBS-D 患者肠道菌群失调。需要指出的是, 浮针疗法不可能直接调节肠道微生态, 那么浮针疗法是如何对肠道微生态产生影响的呢?

本研究进一步对 IBS-D 患者治疗前后血清炎症因子、胃肠激素及肠黏膜屏障相关因子水平进行了观察, 结果发现, 治疗前两组患者血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 、血管活性肠肽、胃动素、P 物质、D-乳酸、TNF- α 水平及治疗后两组患者血清白介素 6、白介素 8、血管活性肠肽、胃动素、P 物质、D-乳酸、TNF- α 水平间无统计学差异, 但治疗后观察组患者血清干扰素 γ 水平高于对照组, 且两组患者治疗后血清白介素 6、白介素 8、干扰素 γ 、血管活性肠肽、胃动素、D-乳酸、TNF- α 水平均低于治疗前, 血清 P 物质水平均高于治疗前, 提示浮针疗法可能通过调节炎症因子、胃肠激素及肠黏膜屏障相关因子而促进轻中度 IBS-D 患者肠黏膜屏障功能的恢复及胃肠激素的分泌, 并达到增强胃肠道免疫功能和减轻应激反应的目的^[15-16]。此外, 浮针疗法的治疗原理是解除相关肌、改善局部微循环^[7], 这是否也会对轻中

度 IBS-D 患者肠道微生态产生影响及如何产生影响等仍待进一步深入研究。本研究结果还显示, 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应 / 并发症, 表明浮针疗法治疗轻中度 IBS-D 的安全性较高。

综上所述, 浮针疗法可有效减轻轻中度 IBS-D 患者症状严重程度, 降低患者内脏敏感性, 提高患者直肠顺应性, 有利于纠正患者肠道菌群失调, 并可能通过调节炎症因子、胃肠激素及肠黏膜屏障相关因子而促进轻中度 IBS-D 患者肠黏膜屏障功能的恢复及胃肠激素的分泌, 达到增强胃肠道免疫功能和减轻应激反应的目的, 且安全性较高; 但本研究为单中心研究, 样本量较小且缺乏远期观察, 研究结果尚待今后进一步研究证实。

作者贡献: 李旗、田福玲进行文章的构思与设计, 研究的可行性分析, 结果的分析与解释, 撰写论文; 郭振宇进行文献 / 资料收集与整理、统计学处理; 李旗、田福玲、郭振宇、周立伟、朱好松进行论文的修订; 周立伟、朱好松负责文章的质量控制、审校及监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 蔡林坤, 黄适, 彭卓崙, 等. 从内脏敏感性角度探讨安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其对血清 5-羟色胺水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (36): 4488-4492, 4498. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.533.
- CAI L K, HUANG S, PENG Z Y, et al. Clinical response and changes in serum 5-HT in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome treated with Anchang Decoction: a study from the perspective of visceral sensitivity [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (36): 4488-4492, 4498. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.533.
- [2] POPA S L, LEUCUTA D C, DUMITRASCU D L. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome: a cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (49): e13562. DOI: 10.1097/MD.00000000000013562.
- [3] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016, S0016-S0085 (16) 00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [4] LEE Y J, PARK K S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (10): 2456-2469. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456.

(下转第1130页)

• 中医研究 •

和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果研究

徐霞¹, 丛妍¹, 何克林^{2, 3}, 马睿杰^{2, 3*}



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 背景 针灸治疗脑瘫患儿睡眠障碍有独特优势,但目前尚无和胃针法用于治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床研究。目的 探讨和胃针法治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果。方法 选取2019年1—12月在义乌市妇幼保健院儿童康复科就诊的脑瘫患儿共80例,根据计算机产生的随机序列分为常规治疗组与和胃针法组,每组40例。常规治疗组患儿接受头皮针配合常规康复治疗,和胃针法组患儿在对照组基础上加用和胃针法辅助治疗,均以30次为1个疗程。比较两组患儿治疗前、治疗后及治疗后1个月儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)评分、有效率,记录两组患儿针刺相关并发症发生情况。结果 常规治疗组、和胃针法组各有8例患儿脱落,最终各纳入32例患儿。两组患儿治疗前、治疗后及治疗后1个月CSHQ各因子评分、总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后、治疗后1个月CSHQ各因子评分及总分均较治疗前降低($P<0.01$)。和胃针法组患儿有效率为87.5%(28/32),高于常规治疗组的65.6%(21/32)($P<0.05$)。两组患儿均未发生针刺相关并发症。结论 和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍具有一定临床效果和优势,可有效改善患儿睡眠习惯和质量,这为脑瘫患儿睡眠障碍的针灸治疗及选穴提供了新的思路。

【关键词】 睡眠障碍;脑性瘫痪;和胃针法;儿童;治疗结果

【中图分类号】 R 741 R 742.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.081

徐霞,丛妍,何克林,等.和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果研究[J].中国全科医学,2021,24(9): 1116-1120. [www.chinagp.net]

XU X, CONG Y, HE K L, et al. Clinical effect of Hewei-acupuncture manipulation as an adjuvant therapy for sleep disorder in children with cerebral palsy [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1116-1120.

Clinical Effect of Hewei-acupuncture Manipulation as an Adjuvant Therapy for Sleep Disorder in Children with Cerebral Palsy XU Xia¹, CONG Yan¹, HE Kelin^{2, 3}, MA Ruijie^{2, 3*}

1.Yiwu Maternity and Children Hospital, Yiwu 322000, China

2.The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

*Corresponding author: MA Ruijie, Chief physician; E-mail: maria7878@sina.com

【Abstract】 **Background** Acupuncture, a therapy of traditional Chinese medicine, has unique advantages on sleep disorder in children with cerebral palsy, but there is no clinical study about Hewei-acupuncture manipulation in treating this disease. **Objective** To explore the clinical effect of Hewei-acupuncture manipulation as an adjuvant therapy for sleep disorder in children with cerebral palsy. **Methods** A total of 80 cerebral palsy children with sleep disorders were selected from Child Rehabilitation Department of Yiwu Maternity and Children Hospital from January to December 2019 and equally divided into conventional treatment group and Hewei-acupuncture manipulation group using a computer-based random allocation algorithm, receiving scalp acupuncture, and scalp acupuncture with Hewei-acupuncture manipulation, respectively, once daily, for a total of 30 times (a course of treatment) in addition to the conventional rehabilitation treatment. Sleep status was assessed by the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) before, during and after one month of treatment. Responses to the treatment were assessed at the end of treatment. The incidence of acupuncture-related complications was recorded. **Results** Eight dropouts in each group were excluded, the remaining 32 cases were finally included. The average scale and factor scores of CSHQ were similar in both groups at baseline ($P>0.05$). They decreased significantly during and at the end of one month of treatment in both groups ($P<0.01$), but demonstrated no obvious intergroup differences ($P>0.05$). The Hewei-acupuncture manipulation group

基金项目:义乌市科研计划项目(19-3-37)

1.322000 浙江省义乌市妇幼保健院 2.310053 浙江省杭州市,浙江中医药大学附属第三医院 3.310053 浙江省杭州市,浙江中医药大学

*通信作者:马睿杰,主任医师;E-mail: maria7878@sina.com

本文数字出版日期:2020-12-21

had a much higher rate of response to treatment [87.5% (28/32) vs 65.6% (21/32) , $P<0.05$] .No acupuncture-related complications occurred in both groups.**Conclusion** Hewei-acupuncture manipulation has partial clinical effects and advantages in cerebral palsy children with sleep disorder, which may effectively improve the sleep habits and quality, and thus provide a new idea for acupuncture and moxibustion therapy and acupoint selection in treating this disease.

【Key words】 Sleep disorder; Cerebral palsy; Hewei-acupuncture manipulation; Child; Treatment outcome

小儿脑瘫指一组由于发育中胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤而引起的运动和姿势发育持续性障碍综合征, 可导致活动受限及运动障碍, 常伴有感觉、知觉、认知、交流及继发性肌肉骨骼等问题^[1-2]。有研究表明, 44% 的脑瘫患儿存在各种各样的睡眠问题, 包括难以入睡、睡眠持续时间短、易醒、睡眠过度等, 其中以难以入睡、睡眠持续时间短最常见^[3-4]。此外, 脑瘫患儿睡眠障碍引发的焦虑、烦躁也严重影响着患儿生长发育、喂养及自身康复^[5-6]。

目前, 临床主要采用镇静、安眠药物治疗脑瘫患儿睡眠障碍, 但长期服用镇静、安眠药物会引发一系列不良反应^[7-8]。研究表明, 头皮针等中医针灸疗法治疗脑瘫患儿睡眠障碍具有独特优势^[9]; 笔者所在课题组前期研究已证实和胃针法对睡眠障碍疗效明确^[10], 但和胃针法用于治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果尚不明确。本研究旨在探讨和胃针法治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床效果, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年1—12月在义乌市妇幼保健院儿童康复科就诊的脑瘫患儿共80例, 年龄3~6岁。纳入标准:

(1) 符合脑瘫及睡眠障碍的诊断标准, 并由专业医生负责诊断和鉴别诊断; (2) 儿童睡眠习惯问卷 (Children's Sleep Habit Questionnaire, CSHQ) 总分>45分; (3) 年龄>2周岁但<7周岁。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾等全身重要脏器器质性疾病; (2) 伴有精神疾病或严重癫痫。本研究经义乌市妇幼保健院伦理委员会审核批准 (审查决议编号: A000038), 所有患儿家属自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 脑瘫的诊断参照《脑瘫指南及定义、分型、诊断标准修订》^[1], 其中必备条件包括持续存在的中枢性运动障碍、运动及姿势发育异常、反射发育异常、肌张力及肌力异常; 参考 (非必备) 条件包括具备引起脑瘫的病因学依据、颅脑影像学 (包括MRI、CT、B超) 检查佐证。睡眠障碍的诊断参照《中国精神障碍分类与诊断标准 (第三版)》 (CCMD-3)^[11]: (1) 以睡眠障碍为几乎唯一的症状, 其他症状均继发于睡眠障碍, 包括难以入睡、睡眠不深、易醒、多梦、疲乏或白天困倦等; (2) 睡眠障碍每周至少发生3次且持续时间>1个月; (3) 存在睡眠障碍引起的明显的苦恼或精神活动效率下降, 或妨碍社会功能; (4) 无躯体疾病或精神障碍。

1.3 分组方法 按照患儿入院顺序, 先采用计算机产生由80个数字组成的随机序列, 再采用SPSS 18.0统计学软件按照1:1比例随机分为常规治疗组与和胃针法组, 每组40例; 随机序列及分组信息由项目组负责人采用信封进行保存并保密、不得提前拆启; 确定入组病例后由指定人员依照信封编号、升次顺序对信封进行拆封, 获得分组信息后该信封立即失效

本研究创新点:

(1) 采用经络辨证理论指导针灸选穴处方, 重视针灸疗法治疗小儿脑瘫的核心理论和相关学说; (2) 针对脑瘫患儿睡眠障碍, 在经验取穴基础上加用和胃针法进行辅助治疗, 强调足阳明胃经与神志病症的关系, 与以往治疗脑瘫患儿睡眠障碍取穴涉及多条经络有所不同; (3) 本研究为首次开展的和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床研究。

并不得再次使用。

1.4 治疗方法

1.4.1 常规治疗组 常规治疗组患儿接受头皮针配合常规康复治疗。头皮针治疗: 选用0.25 mm×25.00 mm 针灸针, 取“靳三针”中的“智三针” (神庭及左、右本神)、“四神针” (百会穴前、后、左、右旁开1.5寸)、“脑三针” (脑户及左、右脑空)、“颞三针” (耳尖直上发际2.0寸及前、后旁开1.0寸), 其中“智三针”由前向后平刺0.5~0.8寸; “四神针”针尖向外平刺0.5~0.8寸; “脑三针”“颞三针”向下沿皮平刺0.5~0.8寸。间隔15 min行针1次, 频率为200次/min, 虚证用补法, 实证用泻法, 无明显虚实者用平补平泻法, 留针30 min (年龄偏小或不能配合者不留针); 1次/d, 5 d/周, 30次为1疗程。常规康复治疗包括Bobath技术、Rood技术、Vojat疗法等, 30 min/次, 1次/d, 5 d/周, 30次为1疗程。

1.4.2 和胃针法组 和胃针法组患儿在对照组基础上加用和胃针法辅助治疗, 即针刺天枢穴、足三里穴, 其中天枢穴位于腹部、横平脐中、前正中线旁开2.0寸, 足三里穴位于小腿前外侧、犊鼻穴下3.0寸、距胫骨前缘一横指 (中指)。针刺前令患儿取仰卧位, 常规消毒选穴部位皮肤后开始针刺, 采用平补平泻法、不留针, 其中天枢穴采用毫针直刺至腹膜壁层, 以局部酸胀感明显为度; 双侧足三里穴采用毫针直刺0.3~0.5寸, 以局部酸胀为度。针具、疗程同常规治疗组。

1.5 观察指标

1.5.1 CSHQ评分 分别于治疗前、治疗后及治疗后1个月采用CSHQ评估患儿睡眠习惯与质量。CSHQ主要从入睡时间抵触、入睡潜伏期、睡眠持续时间、睡眠焦虑、夜醒、异态睡眠、睡眠呼吸障碍及白天嗜睡8个因子反映儿童睡眠状况, 由患儿家长根据近1个月内患儿睡眠行为进行填写, 并根据所描述睡眠行为发生频率进行评分, 其中偶尔计1分、有时计2分、经常计3分; CSHQ总分越高表明患儿睡眠障碍越严重。

1.5.2 有效率 以治疗后患儿CSHQ总分<45分或较治疗前降低, 或伴随症状减轻为有效, 以治疗后CSHQ总分>45分或伴随症状未减轻为无效; 有效率=有效例数/总例数×100%^[6]。

1.5.3 针刺相关并发症发生情况 记录两组患儿针刺相关并发症发生情况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗后、治疗后1个月CSHQ各因子评分及总分与治疗前的比较采用配对 t 检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况及一般资料 常规治疗组、和胃针法组各有8例患儿脱落,最终各纳入32例患儿。常规治疗组患儿中男15例、女17例,平均年龄为(4.5 ± 1.2)岁;和胃针法组患儿中男20例、女12例,平均年龄为(4.6 ± 1.4)岁。两组患儿性别($\chi^2=1.576$, $P=0.209$)、年龄($t=0.190$, $P=0.850$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 CSHQ评分 两组患儿治疗前、治疗后及治疗后1个月CSHQ各因子评分、总分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿治疗后、治疗后1个月CSHQ各因子评分及总分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.01$,见表1)。

2.3 有效率 常规治疗组患儿治疗有效21例,无效11例,有效率为65.6%;和胃针法组患儿治疗有效28例,无效4例,有效率为87.5%。和胃针法组患儿有效率高于常规治疗组,差异有统计学意义($\chi^2=4.267$, $P=0.039$)。

2.4 针刺相关并发症发生情况 两组患儿均未发生针刺相关并发症。

3 讨论

脑瘫患儿发生睡眠障碍的原因除了脑发育不良外,还与家庭紧张因素、养育方式、睡前过量功能训练等有关,同时脑瘫患儿自身肌张力、运动模式异常等也可影响睡眠质量^[12-13]。

中医学理论认为,睡眠障碍属“不寐”“不得卧”“目不瞑”等范畴,总体病机为阳盛阴衰、阴阳失交,与心、肝、肾等密切相关^[14];小儿脑瘫属“五迟”“五软”“五硬”等范畴,与先天禀赋不足、肝肾亏虚和气血盛衰等密切相关。对于小儿脑瘫的治疗,应从先、后天入手,以补肾健脑,健脾益气为主要治则。“头为精明之府,五脏六腑之精气皆上注于头,诸经皆归于脑”,已有研究表明“靳三针”疗法治疗脑瘫疗效确切^[15-17],本研究取“靳三针”中的“智三针”“四神针”“脑三针”“颞三针”进行头皮针配合常规康复治疗,并作为对照。

谷忠悦等^[18]通过对照、分析《黄帝内经》中所记载的与心身疾病相似的证候,得出神志病症与足阳明胃经关系密切的结论;成词松等^[19]研究认为,在确立经络辨证整体框架及足阳明胃经的基础上选穴至关重要。既往研究表明,针刺足三里穴可通过改善颞叶的葡萄糖代谢及增加颞叶的血流量而有效改善睡眠、调节情绪^[20];笔者所在课题组前期研究发现,以天枢穴、足三里穴为主穴的和胃针法具有调和全身阴阳、气血,行气解郁,和胃化痰的功效,可有效改善睡眠障碍患者失眠症状^[10]。本研究采用和胃针法(针刺足阳明胃经天枢穴和足三里穴)辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍,结果显示两组患儿治疗后、治疗后1个月CSHQ各因子评分及总分均较治疗前降低,且和胃针法组治疗有效率高于常规治疗组,表明和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍具有一定临床效果,可有效改善患儿睡眠习惯与质量,其作用机制可能与天枢穴和足三里穴的健脾益气、调理气血功效有关。此外,本研究结果还显示,两组患儿均未发生针刺相关并发症,表明和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍的安全性较高。

综上所述,和胃针法辅助治疗脑瘫患儿睡眠障碍具有一定临床效果和优势,可有效改善患儿睡眠习惯与质量,这为

表1 两组患儿治疗前后CSHQ评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 1 Comparison of the average scale and factor scores of CSHQ between two groups before, during and after one month of treatment

组别	例数	入睡时间抵触			入睡潜伏期			睡眠持续时间		
		治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月
常规治疗组	32	11.50 ± 2.08	9.81 ± 1.33 ^a	9.72 ± 1.49 ^a	2.75 ± 0.92	2.06 ± 0.88 ^a	2.03 ± 0.82 ^a	6.38 ± 1.34	4.63 ± 1.16 ^a	4.78 ± 1.43 ^a
和胃针法组	32	11.53 ± 2.08	9.63 ± 1.31 ^a	9.63 ± 1.50 ^a	2.72 ± 0.96	2.03 ± 0.82 ^a	1.84 ± 0.68 ^a	6.34 ± 1.43	4.13 ± 0.83 ^a	4.31 ± 1.23 ^a
t 值		0.060	-0.567	-0.251	-0.133	-0.147	-0.996	-0.090	-1.984	-1.405
P 值		0.952	0.573	0.802	0.894	0.884	0.323	0.928	0.052	0.165
组别		睡眠焦虑			夜醒			异态睡眠		
		治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月
常规治疗组		7.94 ± 1.64	5.59 ± 1.01 ^a	5.72 ± 1.17 ^a	4.38 ± 1.62	3.31 ± 1.51 ^a	3.13 ± 1.43 ^a	7.50 ± 1.50	6.28 ± 0.89 ^a	6.25 ± 1.02 ^a
和胃针法组		8.09 ± 1.71	5.28 ± 0.85 ^a	5.41 ± 1.13 ^a	4.19 ± 1.57	3.16 ± 1.51 ^a	2.97 ± 1.36 ^a	7.50 ± 1.52	6.25 ± 0.80 ^a	6.25 ± 1.05 ^a
t 值		0.372	-1.337	-1.086	-0.469	-0.414	-0.448	0.000	-0.148	0.000
P 值		0.711	0.186	0.282	0.641	0.680	0.655	1.000	0.883	1.000
组别		睡眠呼吸障碍			白天嗜睡			总分		
		治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗前	治疗后	治疗后1个月
常规治疗组		4.63 ± 1.50	3.28 ± 1.30 ^a	3.38 ± 1.36 ^a	10.31 ± 1.42	9.22 ± 1.66 ^a	8.84 ± 1.35 ^a	55.38 ± 4.59	44.19 ± 4.40 ^a	43.94 ± 3.45 ^a
和胃针法组		4.50 ± 1.48	3.22 ± 1.34 ^a	3.28 ± 1.33 ^a	10.34 ± 1.41	9.22 ± 1.58 ^a	8.94 ± 1.19 ^a	55.22 ± 4.63	42.91 ± 3.89 ^a	42.63 ± 3.48 ^a
t 值		-0.336	-0.189	-0.279	0.088	0.000	0.295	-0.136	-1.235	-1.514
P 值		0.738	0.850	0.781	0.930	1.000	0.769	0.893	0.221	0.135

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$

脑瘫患儿睡眠障碍的针灸治疗及选穴提供了新的思路,而着眼于脑瘫患儿伴随症状的治疗可能有利于提高脑瘫患儿生活质量及康复效果。本研究未发现两组患儿治疗后、治疗后1个月 CSHQ 各因子评分及总分间存在统计学差异,可能与样本量较小等有关,后续需进一步扩大样本量进行深入研究。

作者贡献:徐霞进行文章的构思,研究的设计、实施与可行性分析,文献/资料收集、整理,并撰写论文;徐霞、丛妍、何克林进行论文及英文的修订;马睿杰负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李晓捷. 脑瘫指南及定义、分型、诊断标准修订 [C] // 中国残疾人康复协会小儿脑瘫康复专业委员会, 中国康复医学会儿童康复专业委员会. 第六届全国儿童康复、第十三届全国小儿脑瘫康复学术会议暨国际学术交流会议论文汇编. 2014.
- [2] 冯梅, 招远祺, 卢爱丽, 等. 中医特色疗法治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床研究 [J]. 中医药导报, 2015, 21 (12): 17-20. FENG M, ZHAO Y Q, LU A L, et al. Effects of TCM characteristic therapy on sleep disorders of cerebral palsy children [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2015, 21 (12): 17-20.
- [3] MUNYUMU K, IDRO R, ABBO C, et al. Prevalence and factors associated with sleep disorders among children with cerebral palsy in Uganda: a cross-sectional study [J]. BMC Pediatr, 2018, 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12887-018-0996-z.
- [4] HORWOOD L, MOK E, LIP P, et al. Prevalence of sleep problems and sleep-related characteristics in preschool- and school-aged children with cerebral palsy [J]. Sleep Med, 2018, 50: 1-6. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.05.008.
- [5] 林宇芬, 杨雪梅, 李素华. 耳穴压豆结合针刺治疗小儿脑瘫睡眠障碍的观察与护理 [J]. 医学理论与实践, 2014, 27 (24): 3343-3345.
- [6] 阮灵秀, 傅萍, 林雨芳, 等. 针刺长强穴对脑瘫患者睡眠情况的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2018, 37 (4): 418-421. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2018.04.0418. RUAN L X, FU P, LIN Y F, et al. Effect of acupuncture at Changqiang (GV1) on sleep quality of cerebral palsy patients [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2018, 37 (4): 418-421. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2018.04.0418.
- [7] 温正育, 陈玉燕. 儿童睡眠障碍中医药研究综述 [J]. 中医儿科杂志, 2019, 15 (2): 88-92. DOI: 10.16840/j.issn.1673-4297.2019.02.26. WEN Z Y, CHEN Y Y. TCM research on children with sleep disorders [J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2019, 15 (2): 88-92. DOI: 10.16840/j.issn.1673-4297.2019.02.26.
- [8] 黄学平, 袁文茜, 王厚融, 等. 脑瘫患儿睡眠障碍研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39 (6): 78-81. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2018.06.033.
- [9] 赖淑贵, 吴强, 陈兰芳, 等. 针刺头穴配合耳穴贴压治疗脑病患儿睡眠障碍临床观察 [J]. 中国针灸, 2015, 35 (7): 647-650. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2015.07.003.
- [10] LAI S G, WU Q, CHEN L F, et al. Clinical observation of sleeping disorder in children with encephalopathy treated with acupuncture at head points and seed-pressure at ear points [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2015, 35 (7): 647-650. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2015.07.003.
- [10] 马睿杰, 陈炜吉, 徐霞, 等. 和胃针法治疗失眠伴焦虑状态的随机对照研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (2): 834-837. MAR J, CHEN W J, XU X, et al. Randomized controlled trial of Hewei-acupuncture manipulation on insomnia with anxiety [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2019, 34 (2): 834-837.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (第三版) [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 118-122.
- [12] 荀静平, 李玉秀, 严晓岚, 等. 辨证聆听中医五行音乐治疗小儿脑瘫睡眠障碍 42 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2020, 16 (1): 61-65. DOI: 10.16840/j.issn.1673-4297.2020.01.18. XUN J P, LI Y X, YAN X L, et al. Clinical observation on 42 cases of somnopathy in children with cerebral palsy treated by differentiation listening Chinese medicine five elements music [J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2020, 16 (1): 61-65. DOI: 10.16840/j.issn.1673-4297.2020.01.18.
- [13] 吴兆芳, 姜琨, 刘文华, 等. 脑瘫儿童睡眠障碍及影响因素的 Logistic 回归分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19 (1): 48-50.
- [14] 肖芳, 俞荣发, 沈肖明. 中医特色疗法治疗脑瘫患儿睡眠障碍的临床体会 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6 (12): 1715-1717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2019.12.030. XIAO F, YU R F, SHEN X M. Clinical experience of characteristic chinese medicine therapy in the treatment of sleep disorder of children with cerebral palsy [J]. World Journal of Sleep Medicine, 2019, 6 (12): 1715-1717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2019.12.030.
- [15] 朱梅, 马丙祥, 琚玮, 等. 小儿脑性瘫痪中医证候初步探讨 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12 (14): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2009.14.022.
- [16] 汪军华. 靳三针配合现代神经促进技术治疗小儿脑瘫临床观察 [J]. 上海针灸杂志, 2017, 36 (2): 126-129. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2017.02.0126. WANG J H. Clinical observation of JIN's three-needle acupuncture plus modern nerve facilitation technique for infantile cerebral palsy [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2017, 36 (2): 126-129. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2017.02.0126.
- [17] 黄美玲. 靳三针治疗肝肾不足型脑瘫患儿睡眠障碍的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [18] 谷忠悦, 关怀玉. 《内经》中心身疾病相关症状经络辨证特点的研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25 (4): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7813.2011.04.17. GU Z Y, GUAN H Y. The psychosomatic disease-related symptoms differentiation according with meridian syndromes in Huangdi

• 中医研究 •

有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果对比及艾烟生成物的止痒效应研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

徐利^{1*}, 陈春花², 何孝康¹, 李敏¹

【摘要】 背景 近年来,关于艾烟生成物、光辐射效应、温热效应中何者为艾灸治疗起效的关键因素已成为灸研究领域颇具争议的问题之一,但目前关于艾烟生成物是否参与艾灸治疗止痒效应的分析研究较少见。目的 对比有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果,并探讨艾烟生成物的止痒效应。方法 选取2017年6月—2019年6月浙江中医药大学附属第一医院肛肠外科门诊收治的肛门瘙痒症患者62例,采用随机数字表法分为无烟艾灸治疗组30例和有烟艾灸治疗组32例。两组患者均采用温和灸长强穴治疗,其中无烟艾灸治疗组患者选用无烟艾条,有烟艾灸治疗组患者选用有烟艾条;以2周为1个疗程,两组患者均连续治疗2个疗程。比较两组患者治疗前后瘙痒程度、瘙痒频率,采用皮肤病生活质量指数(DLQI)评价两组患者治疗前及治疗2、4周后生活质量,记录两组患者对艾灸治疗的耐受情况及治疗期间不适/并发症发生情况。结果 两组患者治疗后视觉模拟评分量表(VAS)/数字等级评定量表(NRS)比值及瘙痒频率均低于治疗前,且有烟艾灸治疗组患者VAS/NRS比值及瘙痒频率均低于无烟艾灸治疗组($P<0.05$)。组间因素与时间因素在DLQI总分上存在交互作用($P<0.05$);组间因素和时间因素在DLQI总分上主效应显著($P<0.05$)。两组患者治疗2、4周后DLQI总分均低于治疗前,且治疗4周后DLQI总分低于治疗2周后($P<0.05$);有烟艾灸治疗组患者治疗2、4周后DLQI总分均低于无烟艾灸治疗组($P<0.05$)。两组患者均能耐受艾灸治疗,治疗期间均未出现明显不适/并发症。结论 有烟艾灸治疗在降低肛门瘙痒症患者瘙痒程度、瘙痒频率及改善生活质量方面的效果均优于无烟艾灸治疗,而艾烟生成物是艾灸治疗发挥止痒效应的关键因素之一。

【关键词】 肛门瘙痒症;灸法;药艾条;烟熏;艾烟生成物;治疗结果;对比研究

【中图分类号】 R 657.1 R 758.31 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.592

徐利,陈春花,何孝康,等.有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果对比及艾烟生成物的止痒效应研究[J].中国全科医学,2021,24(9):1120-1124. [www.chinagp.net]

XU L, CHEN C H, HE X K, et al. Clinical efficacy of smoking versus smokeless moxibustion and the role of products of mugwort smoke in antipruritic effect in treating anal pruritus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1120-1124.

Clinical Efficacy of Smoking versus Smokeless Moxibustion and the Role of Products of Mugwort Smoke in Antipruritic Effect in Treating Anal Pruritus XU Li¹, CHEN Chunhua², HE Xiaokang¹, LI Min¹

1. Department of Anus and Intestine Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

2. Nursing Department, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

*Corresponding author: XU Li, Associate chief physician; E-mail: 1755889877@qq.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81704082)——温和灸对肛门瘙痒症脂代谢网络的调控及皮肤微生态的影响;浙江省卫计委课题项目(2017KY514)——肛门瘙痒症患者直肠顺应性及肠黏膜 TRPV1、5-HT、P2X2 受体表达的研究

1.310006 浙江省杭州市,浙江中医药大学附属第一医院肛肠外科 2.310006 浙江省杭州市,浙江中医药大学附属第一医院护理部

通信作者:徐利,副主任医师;E-mail: 1755889877@qq.com

本文数字出版日期:2020-09-30

Neijing [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2011, 25(4): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7813.2011.04.17.

[19] 成词松, 诸毅晖. 论经络辨证体系的建构原则 [J]. 中国针灸, 2011, 31(9): 831-833.

CHENG C S, ZHU Y H. Discussion on the constructing principle of syndrome differentiation system according to meridian and collateral theories [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2011, 31(9): 831-833.

[20] 孙锦平, 尹岭, 金香兰, 等. 针刺足三里穴的脑功能成像及动物实验研究 [J]. 中国基础科学, 2003(2): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2412.2003.02.009.

SUN J P, YIN L, JIN X L, et al. Study on brain functional imaging and animal experiment with acupuncture at the acupoint ST36 [J]. China Basic Science, 2003(2): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2412.2003.02.009.

(收稿日期: 2020-09-26; 修回日期: 2020-11-27)

(本文编辑: 鹿飞飞)

【Abstract】 Background It is one of the disputed questions that which is the critical factor for the action of moxibustion therapy in products of mugwort smoke, photoradiation effect and warm-heat effect in recent years. However, there are few reports about the role of products of mugwort smoke in antipruritic effect of moxibustion therapy so far. **Objective** To explore the clinical efficacy of smoking versus smokeless moxibustion, and the role of products of mugwort smoke in antipruritic effect in treating anal pruritus. **Methods** From June 2017 to June 2019, 62 patients with anal pruritus admitted to Department of Anus and Intestine Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, were selected and divided into groups A ($n=30$) and B ($n=32$) by a table of random numbers. Patients in the two groups received warming moxibustion of Point GV1 (Changqiang), thereinto patients in group A used smokeless moxa stick, while those in group B used smoking moxa stick. Both groups were treated for 2 consecutive courses (2 weeks as a course). Intergroup comparisons were performed regarding pre- and post-treatment pruritus degree, pruritus frequency, quality of life evaluated by the Dermatology Life Quality Index (DLQI) before treatment and at the end of one and two courses of treatment, and tolerance to moxibustion and incidence of discomfort/complications during treatment. **Results** Post-treatment Visual Analogue Scale (VAS)/Numeric Rating Scale (NRS) ratio and pruritus frequency in both groups were significantly lower than those before treatment, and they were more significantly lower in group B ($P<0.05$). There was significant interaction on total score of DLQI between treatment method and time ($P<0.05$). Main effects of treatment method and time were both significant on total score of DLQI ($P<0.05$). In both groups, each of the total score of DLQI measured after treatment was lower than the baseline score ($P<0.05$), and the second measured score was lower than the first measured ($P<0.05$). Each of the total score of DLQI measured after treatment in group B was lower than that of group A ($P<0.05$). Patients in the two groups were tolerant to moxibustion therapy, and no one occurred any discomfort/complications. **Conclusion** Smoking moxibustion has better effect on lowering pruritus degree, reducing pruritus frequency and improving quality of life, and products of mugwort smoke play an important role in the antipruritic effect of moxibustion therapy.

【Key words】 Pruritus ani; Moxibustion; Drug moxa stick; Fuming therapy; Products of mugwort smoke; Treatment outcome; Comparative study

肛门瘙痒症是一种令人痛苦的、对患者生活质量有极大影响的疾病，但由于其确切发病机制尚不十分明确，因此多数患者并没有得到充分、合理的治疗。肛门瘙痒症患者临床表现多样，除典型肛门瘙痒症状外，还可能出现肛门烧灼样疼痛，且瘙痒多在夜间加剧，会影响患者睡眠并导致患者出现生理与心理的双重负担。原发性瘙痒通常是短暂的、自限性的且不需任何医学手段干预，但大多数肛门瘙痒症患者为慢性瘙痒，并常存在反复搔抓导致的肛周皮损。有研究表明，40%的肛门瘙痒症患者经历了5年或更长时间的肛周瘙痒^[1]，而由于肛门瘙痒症的病因较多且发病机制尚未完全明确，因此其治疗较为棘手且经对症治疗缓解后易复发。

艾灸治病不仅取其温通气血的功效，也注重艾条燃烧所产生的“药气”发挥的治疗作用，如《疡医大全》中记载：“药气温透入，腠理渐开”。本研究旨在对比有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果，并探讨艾烟生成物的止痒效应，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月—2019年6月浙江中医药大学附属第一医院肛肠外科门诊收治的肛门瘙痒症患者62例，采用随机数字表法分为无烟艾灸治疗组30例和有烟艾灸治疗组32例。无烟艾灸治疗组患者中男13例，女17例；年龄25~55岁，平均年龄为 (40.5 ± 6.0) 岁；病程4~22个月，平均病程为 (12.4 ± 5.8) 个月。有烟艾灸治疗组患者中男14例，女18例；年龄20~65岁，平均年龄为 (42.0 ± 11.2) 岁；病程4~26个月，平均病程为 (13.4 ± 6.0) 个月。两组患者性别($\chi^2=0.001, P=0.588$)、年龄($t=0.692, P=0.492$)、病程($t=0.672,$

本研究背景及价值

本研究在《基于正交试验设计的温和灸长强穴治疗肛门瘙痒症的最佳治疗方案研究》基础上进一步延伸，明确了温和灸中艾烟生成物与灸感一样具有温热刺激作用，是温和灸长强穴治疗肛门瘙痒症的起效因素之一。本研究通过对比有烟艾灸与无烟艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果进一步探讨了艾烟生成物对肛门瘙痒症的治疗作用，为寻找最优的肛门瘙痒症治疗方案及中医药治疗肛门瘙痒症提供了客观证据。

本研究局限性：

本研究未进行长期随访，因此无法评估艾灸治疗肛门瘙痒症的远期疗效，今后将进一步完成长期随访，以更全面地评估艾灸治疗肛门瘙痒症的临床效果。

$P=0.504$)比较，差异无统计学意义，具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准：(1)符合2012年中华中医药学会制定的《中医肛肠科常见病诊疗指南》^[2]中的肛门瘙痒症诊断标准；(2)年龄18~65岁，性别不限；(3)能够接受艾灸治疗并随时反馈治疗效果。排除标准：(1)有肛周手术史者；(2)伴有肛周尖锐湿疣、肛瘘、外痔或其他皮肤疾病者；(3)合并其他系统严重疾病或认知障碍者；(4)对艾烟生成物过敏者。

1.3 治疗方法 将艾条制成3~4 cm长艾炷并置于自制艾灸治疗器(见图1)，然后点燃并置于坐便器内(见图2)，嘱患者轻轻坐于坐便器上并调整自制艾灸治疗器位置，以使艾炷对准长强穴；艾炷与肛门的距离为5~6 cm(为保证艾灸



图1 自制艾灸治疗器

Figure 1 Homemade moxibustion treatment device

图2 将点燃的艾炷置于坐便器内

Figure 2 Placing the burning moxa cone into the flush toilet seat

温度,艾炷需处于火红状态,如患者感觉到灼痛则可调整艾炷与肛门的距离),以患者感觉到温热舒适为宜;治疗结束后熄灭艾炷。无烟艾灸治疗组患者选用无烟艾条(商品名:御道艾草碳化艾条,湖北蕲春御道艾制品有限公司生产,质量标准 Q/YDQA001-2018),有烟艾灸治疗组患者选用有烟艾条,即清艾条(江苏省康美制药有限公司生长,国药准字 Z32020253);两组患者艾灸治疗均为 20 min/次,2 次/d,以 2 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 瘙痒程度 比较两组患者治疗前后瘙痒程度,瘙痒程度的判定依据视觉模拟评分量表(Visual Analogue Scale, VAS)/数字等级评定量表(Numerical Rating Scale, NRS)比值,以 $0 < \text{VAS/NRS 比值} < 4$ 为轻度瘙痒, $4 \leq \text{VAS/NRS 比值} < 7$ 为中度瘙痒, $7 \leq \text{VAS/NRS 比值} < 9$ 为重度瘙痒, $\text{VAS/NRS 比值} \geq 9$ 为极重度瘙痒^[3]。VAS 评分方法:在纸上画出一条带刻度的长为 10 cm 的线段,患者描述瘙痒程度并在线段上标示,

最左端为 0,表示不痒;最右端为 10,表示最大程度瘙痒。NRS 评分方法:患者从 0~10 之间挑选 1 个数字描述瘙痒程度,0 表示不痒,10 表示最大程度瘙痒。

1.4.2 瘙痒频率 比较两组患者治疗前后瘙痒频率,无瘙痒为 0 级,常感瘙痒且瘙痒时间 $< 30 \text{ min}$ 为 1 级,常感瘙痒且瘙痒时间介于 $0.5 \sim 2.0 \text{ h}$ 为 2 级,持续瘙痒且瘙痒时间 $> 2.0 \text{ h}$ 为 3 级^[4]。

1.4.3 生活质量 采用皮肤病生活质量指数(DLQI)^[5]评价两组患者治疗前及治疗 2、4 周后生活质量。DLQI 包括日常工作生活、学习娱乐、心理评估、人际关系等 10 个条目,采用 4 级评分法,每个条目计 0~3 分,总分 0~30 分,总分越高表明患者生活质量越低。

1.4.4 耐受情况及不适/并发症发生情况 记录两组患者对艾灸治疗的耐受情况及治疗期间不适/并发症发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。本研究计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;重复测量数据采用重复测量方差分析,不满足球形检验时采用 Greenhouse-Geisser 进行校正,两两比较采用 Bonferroni 法。计数资料以相对数表示,采用 χ^2 检验。两组间等级资料比较采用秩和检验,组内治疗前后比较采用配对秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瘙痒程度 两组患者治疗前 VAS/NRS 比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后 VAS/NRS 比值均低于治疗前,且有烟艾灸治疗组患者 VAS/NRS 比值低于无烟艾灸治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 1)。

2.2 瘙痒频率 两组患者治疗前瘙痒频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后瘙痒频率均低于治疗前,且有烟艾灸治疗组患者瘙痒频率低于无烟艾灸治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 2)。

2.3 生活质量 组间因素与时间因素在 DLQI 总分上存在交

表 1 两组患者治疗前后 VAS/NRS 比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS/NRS ratio between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
无烟艾灸治疗组	30	5.5 ± 2.2	2.4 ± 1.0	10.251	< 0.001
有烟艾灸治疗组	32	6.3 ± 1.8	1.7 ± 0.8	16.477	< 0.001
t 值		1.680	-3.200		
P 值		0.097	0.002		

注:VAS/NRS=视觉模拟评分量表/数字等级评定量表

表 2 两组患者治疗前后瘙痒频率比较(例)

Table 2 Comparison of pruritus frequency between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前				治疗后				Z 值	P 值
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级		
无烟艾灸治疗组	30	0	4	17	9	5	21	4	0	5.639	< 0.001
有烟艾灸治疗组	32	0	5	15	12	15	16	1	0	6.398	< 0.001
Z 值				0.365				2.700			
P 值				0.715				0.007			

互作用 ($P<0.05$)；组间因素和时间因素在 DLQI 总分上主效应显著 ($P<0.05$)。两组患者治疗 2、4 周后 DLQI 总分均低于治疗前，且治疗 4 周后 DLQI 总分低于治疗 2 周后，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；有烟艾灸治疗组患者治疗 2、4 周后 DLQI 总分低于无烟艾灸治疗组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 3)。

2.4 耐受情况及不适 / 并发症发生情况 两组患者均能耐受艾灸治疗，治疗期间均未出现明显不适 / 并发症。

3 讨论

由于类固醇皮质激素可通过提高机体抗炎作用、增加抗蛋白抑制剂如核因子 (NK) - κ B 抑制剂的产生而抑制炎症及与趋化和黏附有关的细胞因子的产生、降低炎症细胞存活率等^[6]，因此目前西医主要采用类固醇皮质激素类药膏治疗肛门瘙痒症，而局部运用类固醇皮质激素类药膏虽可在一定程度上改善肛门瘙痒症状，但存在皮肤萎缩（主要表现为皮肤透明度、光泽及纹状体增加）等不良反应且远期治疗效果不理想^[7]。徐佩红等^[8]通过对不同程度、不同部位瘙痒症患者进行研究发现，肛门瘙痒的发作没有特定规律，但肛门口潮湿环境和局部刺激会加重肛门瘙痒症，且由于其多在夜间加重、病程长、对患者睡眠和心情均有巨大影响，因此肛门瘙痒症的早期干预显得尤为重要。

古代医家根据远用近取、腧穴所在、主治所在总结的宝贵经验指导着现代医学不断发展、创新，而《针灸歌赋》是古代医家根据穴位主治及经脉走向总结的疾病选穴处方及用穴临症体会，其中提出了“肛病四穴”，即长强穴、承山穴、百会穴、二白穴 4 个治疗肛肠疾病的常用穴位。长强穴属于督脉穴，也是督脉与足少阴经交会的络穴，由于其位于尾骨端与肛门连线的中点，因此又名“骨骺”，是历代医家十分认可的治疗肛周疾病的首选穴位。古代医家认为，经脉所经过的部位一般能够治疗经脉所在位置的疾病，因此自古以来长强穴就被用于治疗脱肛、痔漏及其引起的肛门部位的症状，故有“五痔只好灸长强，肠风痔疾尤为良”的说法。此外，长强穴还可用于治疗下部阴蚀，即会阴部及肛门瘙痒所致疾病，而最早在《五十二病方》中就有用干艾、柳草熏治“胸养”的记载，其中“胸养”即为肛门瘙痒症。

灸感是评价温和灸治疗效果的最重要的指标。由于长强穴位于肛门部，而肛门部是人体神经末梢分布最为丰富的位置，因此灸感较强。笔者通过在中国知网进行检索发现，在 80 篇关于长强穴治疗肛肠疾病的文献中有 59 篇是探讨长强穴治疗肛肠手术后疼痛的临床研究，说明关于长强穴在肛肠疾病中的应用主要集中在肛肠手术后疼痛。林沂等^[9]通过将

0.5~1.0 ml 维生素 B₁₂ 注射液注射于长强穴而治疗 100 例肛门湿疹患者，结果 75 例痊愈。笔者所在课题组前期经查阅大量古代文献、结合临床实践并经正交试验证实，艾灸长强穴治疗肛门瘙痒症的最佳方案为 20 min/ 次，2 次 / d，2 周为 1 个疗程，并主要体现在患者肛门瘙痒程度缓解、肛门瘙痒频率降低及生活质量改善^[10]。

现代医学研究认为，艾灸治疗具有解热作用，其作用机制是艾灸的温通气血功效可使穴位局部血液循环量增加，从而增加血管通透性；此外，艾灸治疗的温通作用也会通过灼痛感实现，即穴位灼痛感兴奋交感神经同时增加汗腺分泌，从而发挥解热作用^[11]。JIANG 等^[12]认为抗炎是艾灸温通气血的效应机制：由于炎症的典型特征是气血运行受阻，而慢性炎症反应的分子作用机制是很多疾病的共同通路，因此艾灸以温促通的抗炎作用可用于治疗很多炎症性疾病。艾灸治疗作用的发挥是一种综合效应，鉴于光辐射效应、温热效应尚不能全面、有效地解释艾灸治疗的作用机制，因此关于艾烟生成物的研究成为现阶段灸法研究的热点之一。

艾灸治疗主要通过艾叶燃烧产物（艾烟生成物）和光、热效应等发挥作用，其中艾烟生成物成分较复杂，既有对身体产生良性作用的有益物质，也有对身体产生不良作用的有害物质。笔者通过分析近年来艾烟生成物安全性相关基础研究和临床研究发现，低浓度艾烟在空气消毒、感染性疾病及皮肤疾病等方面应用效果、优势明显，并对人体免疫系统、消化系统、神经系统、内分泌系统具有良性效应^[13]。段文秀等^[14]通过模拟艾灸诊室空气质量并进行一氧化碳 (CO)、二氧化氮 (NO₂) 及颗粒物 (PM₁₀、PM_{2.5}) 浓度监测发现，艾条在排气、通风良好的艾灸诊室中燃烧 0.5、1.0、2.0 h 后室内 CO、NO₂ 浓度急剧下降，PM₁₀、PM_{2.5} 在国家安全标准范围内、对人体无害。

代谢组学研究表明，艾烟生成物相关成分具有抗病毒、清除自由基、平喘、抑菌、改善微循环等作用，而艾烟生成物可用于空气消毒、促进外科感染性切口愈合、治疗病毒和真菌感染相关皮肤瘙痒性疾病及肛肠外科脱垂性疾病^[13]。刘宏等^[15]研究发现，密闭空间内低、中浓度的艾烟生成物可下调 Wistar 大鼠免疫球蛋白 G (IgG) 水平，而高浓度艾烟生成物则会上调其 IgG 水平，提示低、中浓度艾烟生成物可抑制免疫反应，而高浓度艾烟生成物则可增强免疫反应；同时，与低、高浓度艾烟生成物相比，中浓度艾烟生成物对 Wistar 大鼠免疫球蛋白 M (IgM) 的影响有下降趋势，提示艾烟生成物对 Wistar 大鼠的免疫调节是短暂性而非持续性的。此外，多项临床研究证实艾烟生成物能够减轻神经元损伤、改善谷

表 3 两组患者治疗前及治疗 2、4 周后 DLQI 总分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of total score of DLQI between the two groups before treatment, and at 2 and 4 weeks after treatment

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
无烟艾灸治疗组	30	17.20 ± 2.49	11.43 ± 1.93 ^a	6.00 ± 1.31 ^{ab}
有烟艾灸治疗组	32	18.25 ± 2.86	9.63 ± 1.62 ^{ac}	3.97 ± 1.18 ^{abc}
F 值			$F_{\text{组间}}=6.23, F_{\text{时间}}=931.57, F_{\text{交互}}=16.849$	
P 值			$P_{\text{组间}}=0.015, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	

注：DLQI= 皮肤病生活质量指数；与治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与治疗 2 周后比较，^b $P<0.05$ ；与无烟艾灸治疗组比较，^c $P<0.05$

氨酸神经元兴奋性毒性所致退行性症状,对认知障碍、阿尔茨海默病、帕金森病具有较好的防治作用,其作用机制可能与激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 丝苏氨酸蛋白激酶 (PI3K/AKT) 信号通路并抑制神经元凋亡有关^[16],但目前关于艾烟生成物是否参与艾灸治疗止痒效应的研究报道较少见。

无烟碳化艾条的主要成分是艾炭,由艾叶及从其中分离的艾粉、艾绒通过除去杂质、筛去灰屑、置于烘制容器内用中火加热并搅拌至表面焦黑色而制成,因艾炭内部无游离水,因此无烟碳化艾条在使用过程中不会产生烟雾。本研究结果显示,两组患者治疗前 VAS/NRS 比值、瘙痒频率、DLQI 总分间无统计学差异,而在治疗后有烟艾灸治疗组患者 VAS/NRS 比值、瘙痒频率、DLQI 总分低于无烟艾灸治疗组,表明有烟艾灸治疗在降低肛门瘙痒症患者瘙痒程度、瘙痒频率及改善生活质量方面的效果均优于无烟艾灸治疗,充分说明艾灸治疗中的“药气”即艾烟生成物是艾灸治疗发挥止痒效应的关键因素之一,而对现有艾条制备工艺进行改良将是下一步研究方向之一:一方面应减少艾烟生成物对呼吸道的影响,另一方面应尝试将具有止痒作用的中药加入艾条以达到中药经皮吸收与艾灸温通效应的双重治疗目的。此外,深入开展艾烟生成物对肛门瘙痒症的作用机制研究对全面认识艾灸治疗机制、研发新药物艾灸具有重要意义。

作者贡献:徐利进行研究的构思与设计及可行性分析,撰写论文并对文章整体负责;陈春花负责艾灸治疗技术指导及对文章的监督管理;何孝康负责论文的修订;李敏进行文献资料收集及整理、数据分析。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SMITH L E, HENRICH S D, MCCULLAH R D. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani [J]. *Dis Colon Rectum*, 1982, 25 (4): 358-363. DOI: 10.1007/BF02553616.
- [2] 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 14.
- [3] REICH A, CHATZIGEORGIADIS E, ZEIDLER C, et al. Tailoring the cut-off values of the visual analogue scale and numeric rating scale in itch assessment [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97 (6): 759-760. DOI: 10.2340/00015555-2642.
- [4] WAHLGREN C F. Measurement of itch [C] // *Seminars in Dermatology*, 1995, 14 (4): 277-284.
- [5] BASRA M K A, FENECH R, GATT R M, et al. The dermatology life quality index 1994—2007: a comprehensive review of validation data and clinical results [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159 (5): 997-1035. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x.
- [6] GUPTA R, FONACIER L S. Adverse effects of nonsystemic steroids (inhaled, intranasal, and cutaneous): a review of the literature and suggested monitoring tool [J]. *Current Allergy Asthma Rep*, 2016, 16 (6): 44. DOI: 10.1007/s11882-016-0620-y.
- [7] HENGGE U R, RUZICKA T, SCHWARTZ R A, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54 (1): 1-15; quiz 16-18. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
- [8] 徐佩红, 袁定芬, 丁徐安. 瘙痒症患者瘙痒与生活质量状况的调查研究 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2012, 11 (3): 154-156. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2012.03.007.
- [9] XU P H, YUAN D F, DING X A. Investigation of life quality in patients with pruritus [J]. *Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2012, 11 (3): 154-156. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2012.03.007.
- [10] 林沂, 欧阳萍. 肛门湿疹应用长强穴局部封闭治疗的护理 [J]. *福建医药杂志*, 2011, 33 (2): 175-176. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2011.02.099.
- [11] 徐利, 卢汉体, 葛琼翔, 等. 基于正交试验设计的温和灸长强穴治疗肛门瘙痒症的最佳治疗方案研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (33): 4178-4182. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.141.
- [12] XU L, LU H T, GE Q X, et al. Determination of the optimal treatment regimen for pruritus ani using mild moxibustion at Changqiang acupoint with moxa rolls based on the orthogonal design [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20 (33): 4178-4182. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.141.
- [13] 许艳琴. 艾灸激发感传循经体表温度及血流影响的初步研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35 (6): 761-763. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2016.06.0761.
- [14] JIANG J F, WANG L L, BIN X, et al. Anti-inflammatory: effect mechanism of warming-dredging in moxibustion [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2013, 33 (9): 860-864.
- [15] 刘丁丁, 杨志新. 艾烟安全性效应的现代研究进展 [J]. *中国针灸*, 2016, 36 (7): 781-783. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.07.031.
- [16] LIU D D, YANG Z X. Modern research progress of the safety effects of moxibustion smoke [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2016, 36 (7): 781-783. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.07.031.
- [17] 段文秀, 吴子建, 胡玲, 等. 模拟艾灸诊室的空气质量安全性检测 [J]. *中国针灸*, 2016, 36 (6): 637-640. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.06.022.
- [18] DUAN W X, WU Z J, HU L, et al. Safety test of air quality in simulated moxibustion clinic [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2016, 36 (6): 637-640. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.06.022.
- [19] 刘宏, 任路, 谭宇, 等. 不同含量艾烟浓度对大鼠免疫系统水平调节的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45 (12): 2649-2651. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.12.058.
- [20] LIU H, REN L, TAN Y, et al. Effects of different concentrations of moxa smoke on regulation of rats immune system [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 45 (12): 2649-2651. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.12.058.
- [21] 李丹, 赵百孝. 艾烟提取物对神经细胞凋亡的影响和机制探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (7): 2997-3000.
- [22] LI D, ZHAO B X. Effects of moxa smoke extract on neuronal apoptosis and its mechanism [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2019, 34 (7): 2997-3000.

(收稿日期: 2020-05-22; 修回日期: 2020-07-27)

(本文编辑: 鹿飞飞)

· 全科医生诊室 ·

惊恐障碍的治疗与咨询：基于病例学习的心理健康案例研究——惊恐障碍



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

陈冬阳¹, 李荐中², 汪勇¹, 杨翠茹¹, 鲍佑元^{3*}

【摘要】 惊恐障碍是一种焦虑障碍,以反复出现不可预期的惊恐发作为特点,常伴有强烈的害怕、心悸、出汗、震颤、窒息感和濒死感等,患者持续担心症状发作或回避相关场所,易发展为广泛性焦虑症。全球范围内惊恐障碍发病率约为2.1%,近年来其发病率逐年增高,疾病负担越来越重。目前我国惊恐障碍患者的首诊几乎全部在综合医院,误诊率较高,尚缺乏快速有效的治疗方法。本文从生物-心理-社会医学模式出发,通过对1例35岁女性惊恐障碍患者诊疗过程进行描述和分析,体现了辨证统合心理治疗过程中的重要环节及其应用情况,以期为提高全科医生对整合取向心理治疗的了解和应用能力提供借鉴。

【关键词】 惊恐障碍;心理治疗;整合取向;辨证统合心理治疗;神经症

【中图分类号】 R 749.72 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.410

陈冬阳, 李荐中, 汪勇, 等. 惊恐障碍的治疗与咨询: 基于病例学习的心理健康案例研究——惊恐障碍[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1125-1130. [www.chinagp.net]

CHEN D Y, LI J Z, WANG Y, et al. Mental health case studies: counseling and treatment for panic disorder [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1125-1130.

Mental Health Case Studies: Counseling and Treatment for Panic Disorder CHEN Dongyang¹, LI Jianzhong², WANG Yong¹, YANG Cuiru¹, BAO Youyuan^{3*}

1. Department of Psychology, Taizhou Second People's Hospital, Taizhou 317200, China

2. College of Psychology, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

3. Taizhou Second People's Hospital, Taizhou 317200, China

*Corresponding author: BAO Youyuan, Attending physician; E-mail: byy0660@163.com

【Abstract】 Panic disorder is a kind of anxiety disorder characterized by repeated unexpected panic attacks, often accompanied by strong fear, palpitation, sweating, tremor, asphyxia, sense of impending death and other symptoms, which is prone to generalized anxiety disorder as the patient always worries about the onset of the attacks or averts relevant situations. The prevalence rate of panic disorder is about 2.1% worldwide, which is increasing yearly with growing disease burden. In China, panic disorder is initially diagnosed almost entirely in general hospitals, but the possibility of diagnostic errors is high, and there is a lack of rapid and effective treatment. We described and analyzed the diagnosis and treatment of a 35-year-old female panic disorder patient using the biopsychosocial approach, revealing the key steps and application of psychological differentiation and psychotherapy, in order to provide a reference for general practitioners to understand and apply integrated psychotherapy.

【Key words】 Panic attack; Psychotherapy; Integration orientation; Dialectical integrated psychotherapy; Neurosis

惊恐障碍是一种焦虑障碍,以反复出现不可预期的惊恐发作为特点,常伴有强烈的害怕、心悸、出汗、震颤、窒息感和濒死感等,患者持续担心症状发作或回避相关场所,易发展为广泛性焦虑症。惊恐障碍的全球发病率、终身患病率分别约为2.1%、5.1%^[1]。从惊恐障碍的诊断来看,目前国内文献报道的惊恐障碍患者首诊全部在综合医院,误诊率接

近100%^[2]。虽然生物-心理-社会医学模式自提出至今已近30年,但多数临床医生更多的还是在生物医学理论框架下进行诊疗,并没有全面考虑患者的社会属性和心理状态。在惊恐障碍的各种疗法中,药物治疗联合心理治疗的效果较好^[3]。

认知神经科学研究表明,杏仁核的活动与惊恐障碍的发生有关,杏仁核扮演着焦虑中转站的角色,可通过调节环境信息(丘脑和感觉皮质)和存储经验(额叶皮质和海马)相关脑区而影响焦虑和恐慌反应,同时中脑导水管周围灰质可能对调节恐慌-焦虑特别重要^[4]。药物治疗可以针对包括杏仁核和额叶在内的整体系统发挥作用。目前在世界范围内公认有效、适用范围较广的药物为苯二氮䓬类药物,包括阿普

1. 317200 浙江省台州市第二人民医院心理科

2. 210046 江苏省南京市,南京中医药大学心理学院

3. 317200 浙江省台州市第二人民医院

*通信作者: 鲍佑元, 主治医师; E-mail: byy0660@163.com

本文数字出版日期: 2020-09-30

唑仑、劳拉西泮、地西泮和氯硝西泮等。由于苯二氮䓬类药物主要通过抑制杏仁核及皮质-纹状体-丘脑-皮质环路神经元活性起效、长时间应用易产生依赖性^[5]，因此通常只在治疗初期使用或短期使用（<8周），或在急性起病或等待选择性五羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）及其他抗抑郁药起效时使用。

惊恐障碍的心理治疗方法有很多。2016年的一项纳入60多项临床试验的荟萃分析结果表明，尚没有充足的证据证明单一的心理疗法治疗惊恐障碍的效果优于药物治疗，世界范围内惊恐障碍的整体治疗方法还在探索中^[6]。本研究从生物-心理-社会医学模式出发，通过应用辨证统合心理治疗技术探索快速而有效的惊恐障碍治疗方法，以期为全科医生诊疗惊恐障碍提供借鉴。

1 病例简介

患者，女，35岁，主因“气恼、胸闷、乏力、早醒3个月，濒死感反复发作月余”而于2019年11月份就诊于台州市第二人民医院。患者自述9月份开始出现胸闷、气促、疲惫等，并伴有生气时右侧胸口至肩胛骨疼痛；10月份到综合医院进行体检，行冠状动脉CT血管成像（CTA）对造影剂过敏，并出现一过性黑蒙、短暂抽搐，心率达200次/min；11月份初在家时忽然感到窒息，其爱人请来医生并经医生安慰后缓解，之后到综合医院就诊，并先后3次进行不同部位核磁共振检查，但第3次在检查舱中进行检查时感到胸闷、气促、害怕，不能继续进行检查；之后开始担忧症状在其他场合再次发作，11月份底在和朋友聚餐时再次发作，感到恐惧、心悸、出汗、震颤并伴有窒息感、濒死感。由于患者和全家一起乘车时也会感到胸闷、气促，担心会出事，因此又到综合医院进行了检查，但未发现异常，后入住综合医院并完善相关检查（如心电图等），明确无异常后出院，后又在火车车厢中发病。综合医院的医生曾建议患者服用精神药物，但患者因担心药物不良反应或产生依赖而极为抗拒，遂至台州市第二人民医院寻求心理治疗。

2 背景

患者自述喜欢工作，非常在意形象，是本单位主要领导之一，工作能力强，听不进别人意见，人际关系压力大，去年有3次月经推迟，怀疑自己有妇科病并进行了检查，但结果无异常；也曾怀疑自己肠胃道出现问题并出现了亚健康状态，如乏力、气促、胸闷等，但去医院检查结果也无异常。2019年7月份，患者发现男同事酒后向领导抱怨自己后心里难以接受，同时与一位女下属原来是姐妹相称，之后因发现对方在背地议论自己而与之断交；9月份开始不愿上班，出现晚上入睡困难伴噩梦、早醒，因不愿面对原单位同事而调离原单位。患者自述童年因父母离异而缺少安全感，害怕背叛，与老公两地分居，老公在企业任管理职位，目前每两周见1次面，育1子1女，由公婆帮忙照看子女，二胎之后休产假期间只要老公走出自己的房间就会莫名心烦。

3 一般状态和心理状态检查

患者在父母及爱人陪同自行步入诊室，身着睡衣、睡裤，穿着拖鞋，脸色苍白，头发凌乱，神态疲惫，意识清晰，急切地想表达自己的状况，语速急、声调高、给人以压迫感，

言语中明显带有焦虑情绪。知、情、意未见明显不协调，未引出幻觉、错觉及其他感知觉综合障碍，未查出精神病性症状。

4 诊断

患者先后3次出现明显的惊恐发作并持续担忧再次发作及发作的后果，本次就诊时已不能工作、害怕社交、社会功能受到严重影响；已排除躯体疾病或物质（如药物、酒精等）使用。惊恐发作可能是恐惧症、广泛性焦虑障碍等其他焦虑障碍的一部分，同时存在时，《中国精神疾病诊断标准》（CCMD-3）^[7]和《精神疾病的诊断和统计手册》（DSM-V）^[8]推荐合并为单一诊断，而《疾病和有关健康问题的国际统计分类》（ICD-10）^[9]推荐并列诊断。根据惊恐障碍诊断标准（DSM-V）：患者反复出现不可预期的惊恐发作，伴有强烈害怕和强烈的不适感，并在几分钟内达到高峰，发作期出现心悸、出汗、震颤、窒息感、濒死感，且持续地担忧或担心再次的惊恐发作，回避相关场所。患者的惊恐发作与物质使用无关，遂诊断为惊恐障碍^[10]。

5 治疗思路

由于惊恐障碍的发作期症状与很多躯体疾病症状相似，因此要注意进行鉴别诊断：排除甲状腺功能亢进症、左房室瓣脱垂、阵发性心动过速等疾病；排除惊恐发作是否为其他心理疾病引起的继发性障碍，如创伤后应激障碍（PTSD）等；排除伴发的心理疾病，如是否伴有广场恐怖症；排除物质使用，必要时可进行全血、电解质、尿素等检查。心理治疗过程中，需始终遵循人本主义理论中的无条件积极关注技术要求以维护患者自尊心，注意倾听患者，不急于评价，保持中立原则，理解患者的人格状态是生物因素和环境因素共同作用下形成的^[11]。本案例中患者暴露出的问题：（1）惊恐发作所带来的痛苦体验引起了持续的焦虑，严重影响了患者社会功能，不能工作；（2）患者深感不适的煎熬，想摆脱自身困扰并反复就医，但没有阳性结果，对医院产生怀疑；（3）因多次检查没有阳性结果、症状仍然在持续，患者对医生不信任，也不肯服药；（4）患者与同事相处自感艰难，有人际关系方面的压力。

辨证统合心理疗法以哲学的观点看待疾病的发展过程，认为抓住主要矛盾，针对当下最突出的症状即惊恐发作能否迅速得到控制是关键^[11]。如果患者惊恐障碍的主要症状不能在治疗后得到有效缓解，那么很可能导致后续治疗失败。由于患者惊恐发作频率增加、痛苦感加重，因此当下急需有效的疗法，而最好的治疗方案是心理治疗合并药物治疗。通过具体分析患者的个性特点，发现患者个性强势，不易听取他人意见（如不肯用药等），需采用特定的心理治疗技术进行沟通，因此笔者根据患者的个性特点和生活环境选择定期的门诊随访方式进行心理治疗，治疗周期为1个月，1次/周，共分3个阶段，其中第一个阶段1次，第二个阶段2次，第三个阶段2次（巩固治疗效果阶段）。本文主要呈现的是第一和第二个阶段（即前3次）的治疗过程，其中第1次治疗目的是解决主要矛盾，建立良好的咨访关系，解除患者对药物治疗的疑虑；第2次治疗目的是透过现象看本质，找寻症状背后人格方面的根本原因；第3次治疗目的是针对相关原因进行各种关系的初步调整。

6 治疗经过和结果

6.1 第1次治疗:建立良好的咨访关系

6.1.1 倾听与共情 患者:“医生,救救我吧,我经常觉得胸闷、气急,好像要死掉一样,到医院做了全面的检查也没发现问题,但是每次遇到问题时我都很纠结……”治疗师:“那你能举几个例子吗?”患者:“我去医院看神经内科专家,开药的却是另外一个医生,我就纠结、不敢吃他开的药。”治疗师:“所以你担心后来那个医生不了解你的病情,你很怀疑?”患者:“是的。”治疗师:“还有吗?”患者:“我出去旅游,一上车就感觉不舒服;1个同事喝醉酒后在领导面前讲了一些事,虽没什么影响,但我真的没想到他会那样做。”治疗师:“他是一般性的告状,还是说出了什么惊天大事。”患者:“就是一般的事情。”治疗师:“但你很难接受。”患者:“是的,我现在虽然调离了那个单位,但还在纠结那些,我在这个单位13年,产生的任何矛盾都不是工作问题,都是人际关系问题,有时候觉得很无奈。”

6.1.2 澄清 治疗师:“你这次来想谈人际关系的问题还是想缓解你的症状?”患者:“我是想我怎么去上班。”治疗师:“你现在睡眠情况怎么样?”患者:“不太好。”治疗师:“我先把你这个情况从专业的角度跟你谈一谈,你当时的心悸、胸闷是一种自主神经功能紊乱,但也是急性焦虑发作的表现形式之一,再严重一点就会出现惊恐发作,本来有一个代偿期,后来同事的事加剧了你的自主神经功能紊乱,致使惊恐发作接连出现。”

6.1.3 接纳与引导 治疗师:“根据你目前所说的情况,我们进行归纳如下:疾病发作的时候你会出现心悸、心率加快、出汗、震颤及窒息、濒死的感觉,而且非常焦虑,担心再次发作,是吗?”患者点头。治疗师:“而且你回避车厢这类的密闭空间?”患者:“是的。”治疗师:“根据你的描述和感受,我们认为你所患的是焦虑症的一种,叫惊恐障碍,是一种心理问题,但是心理问题也会引发身体上的不适。”治疗师:“你很痛苦,想要摆脱,是吗?”患者:“是的。”治疗师:“目前医学上对于这类疾病的治疗有两种方案,心理治疗和药物治疗,或者二合一、联合治疗。”治疗师:“你想采用哪种疗法?”患者:“哪种效果更好?”治疗师:“联合治疗。”患者:“但是我担心这类药物会产生依赖。”治疗师:“你担心疾病发作的这种心情很痛苦是吗?”患者:“是的。”治疗师:“我们太在意身体症状就会让自己感到难受,很焦虑,而药物能帮助我们控制难受的感觉,所以我们先用些抗焦虑的药物,至于你所说的依赖性,若长期使用抗焦虑药是有可能产生依赖的,但是我们用药消除惊恐症状之后可以使用部分抗抑郁药,将你所担心的有依赖性的药物替换,这样就可以解决这个问题,好吗?”患者同意使用药物来治疗惊恐发作,用药方案:阿普唑仑片上午0.2 mg、下午0.2 mg、晚上0.4 mg。

6.1.4 治疗师指导患者进行呼吸训练放松 呼吸训练放松的依据:人在紧张和焦虑的状况下交感神经系统兴奋,以胸式呼吸为主,呼吸变得浅而短促,心搏加快,而腹式呼吸能够有效调节自主神经功能。治疗师:请跟随我的指导语进行呼吸放松训练;请选择舒适的姿势,不要弯腰和驼背,手可以轻轻放在腹部,呼吸时去体会腹部的起落;吸气2~3 s,呼气

4~8 s,中间停顿3~5 s;可以准备开始了(使用安静平缓的音乐作为背景音);请用鼻子慢慢地吸气,吸到身体最深处,你会感觉腹部微微的膨胀,停顿,然后屏住呼吸,现在缓慢而均匀的呼气,想象你的痛苦都被呼出了身体,你会感觉全身都松弛了下来;我们再来一次(重复5~8组);现在感觉怎么样?患者:“我感觉心里很平静。”治疗师:“这个方法可以在任何时间使用,简单而实用,每天练习2~3次,你的身体也会习惯这种放松的状态。”

6.2 第2次治疗

6.2.1 寻找疾病的心理原因 患者打扮精心,精神饱满地步入诊室,从之前僵化和疏远的态度步入“有所动”阶段。患者:“抱歉,我第一次来时是在家中一次急性发作后跑来的,蓬头垢面,不好意思。”治疗师:“你那个时候是惊恐状态,你在惊恐状态是顾不了那么多的。”治疗师:“你家人都陪你来了,他们都很关心你。”患者:“我觉得他们不够爱我。”治疗师:“为什么呢?”患者:“我不带孩子,父母、公婆、老公都对我有意见,但他们又不当面对我提。”治疗师:“提了你能接受吗?”患者:“不能。”考虑到患者夫妻双方是两地分居的状态,治疗师开始引入问题。治疗师:“我们常发现,个性较突出的女性在找伴侣的时候往往会找一个听话、顺从的丈夫,因为可以满足自己的自我中心的个性。初时尚好,久了便会生厌,觉得人家老公风风火火、建功立业,就你守着老婆、没出息,于是便不爽,然而如果丈夫事业有成、强势,自己便会居于下风、被压抑,如果压抑过久则会有两个结局,一个是情绪崩溃或歇斯底里,另一个便是躯体化,出现身体症状。”患者:“我是哪一种?”治疗师:“不同阶段,可能不同。不是第一种,便是第二种。”患者:“我没有觉得占有优势,他就是觉得说出一些事会让我反感,所以他就不肯说。”治疗师:“对了,你刚才谈得很好,说明你的家庭问题实际还是个性问题导致的,为什么别人不跟我提?提了我又难接受,所以在你这里是两个两难问题,在处理这些事情的时候我们可以试着去转换一下,就是站在别人的角度去想想要怎么去处理。”

6.2.2 流畅表达自我的阶段 患者:“我只是装作大度,从理智上讲,应该像你说的这样,但从个人感情上,我是过不去的,我有一个同村的妹妹,在什么事情上都为别人着想,我妈妈喜欢她都超过喜欢我了,她是一个压抑的自我,我是一个表现出来的自我,我对亲情、爱情看的不重,你让我从内心里站在别人的角度去考虑、去做,我心里会不舒服,我有点以自我为中心。”治疗师:“对,这个自我中心实际上就是个人主义,你已经把自己的个性分析得很透彻,把我不好的话都说出来了。”

6.2.3 更自由地表达自我阶段 患者:“我收到一个邮件,让我不高兴,我一方面不想在别人面前表现出来心情不好,但内心又想让自己舒服。之前我没有发现自己情绪不好,以为是在陌生环境才出现的焦虑,现在发现我的情绪表现还是比较突出的。”治疗师:“对了,你讲得很好。”患者:“我觉得我自己这个个性搞得我都没有朋友了,没人聊天,我希望我的问题别人帮我整理出来,不想自己来搞。”治疗师:“是的,你是以自我为中心,同时有些依恋的表现。”

6.2.4 接受过去被否认的情感 治疗师：“你刚才说同村的妹妹得到母亲的喜欢，你发现她是在压抑自己，你会想：那样做，会不会很累？你不顾别人感受，只想让自己感觉快乐，很放松，但是别人就会因你只从自己的角度考虑事情，在与你的互动中感到不愉快，人家若是表现出来，你就难受，你实际上也会感到痛苦！我们是否可以不走两个方面的极端：一个是很累，一个是很痛苦。我们不是完全翻转，而是处在中间的位置。因为中间的位置压力最小，所谓中庸之道。”

患者：“我都在‘装’，‘装’着让大家觉得过得去，我不知道问题出在哪里。”治疗师：“你的问题就出在‘装’这里。你并不是真正地想从内心去改变，你内心里是不情愿去改变的，所以在‘装’，表面上过得去，可是你的个性中有自我中心，一旦别人违背了你的意愿或者利益，就可能让情绪左右了理智，这是你另一个个性特点。而一旦情绪左右了理智，你就‘装’不下去了。而一旦你的装受到破坏，你的问题就出现了，这样一来，别人不敢惹你，你的人际关系就出现了问题。所以在做事情方面，我们可以不完全由着自己，当别人有什么需要的时候，我们也能出现，去帮助，包括做家务。”

6.2.5 领悟阶段 患者：“我倒是觉得，人生并不是一帆风顺的，我现在这个年龄，生这个病，需要调整”。治疗师：“对的，就是找到中间区域那个点去修正，不是需要你完全翻转，完全翻转也不好。今天我们只是从认识上、宏观上做调整，下一次，我们从具体的问题上谈怎么调整。”

6.3 第3次治疗

6.3.1 病因在人际关系 治疗师：“上次我们约的这次要谈的话题是什么？”患者：“是从我性格方面具体分析我病情的原因。”治疗师：“是的，上次谈到你与同事相处也有一些矛盾？”患者：“是的。”治疗师：“你现在工作已经调整了？”患者：“是的，到上一级单位了。”治疗师：“那是与以前的单位完全切割？”患者：“编制还在那里，还是同事，我还在原来的工作群里。”治疗师：“这个工作群是必须要在群里吗？”患者：“有工作大群、小群，别人都没有退群，我退了不太好，实际退不退无所谓，有些事在心里面还没有完全了断。”治疗师：“你还是喜欢以前的单位？”患者：“是的，我希望我自己健康体面地活着，每天做健康的工作，但我很喜欢打牌，家里人都不喜欢，我上个星期答应朋友打麻将，从答应开始就心慌，我在想是怕输赢还是怕别人看到我生病的样子？我想打牌那么短的时间我应该能控制住。我去打牌，有一手牌多了一张，可能别人的牌掉到我这里，后来他们发现了就说是我，我很生气，我就强忍着，后来打了两三圈心情才调整过来。有时候我也觉得没有必要。”

6.3.2 分析个性与人际关系的联系 治疗师：“你很在乎别人对你的看法？”患者：“是的，有时候为了自己的面子做了某些事，后来觉得那么做没有必要！”治疗师：“对了，那个时候理智就出现了。我发现很多时候，你自己观察到自己的一些表现，分析得很透彻。我们再回过头来从个性方面进行分析你这种个性：第一，敏感度比较高，对一些小事都能观察到，这种能力作为领导很好，觉察事情的敏感度高；第二，有很好的组织能力，这对你的工作是有帮助的，比较好的觉察和组织能力对于一个领导是很重要的。那么不利的

一个方面是容易情绪化。”患者：“我这种个性比较以自我为中心，有的时候都朝自己方面去考虑，而且，我基本听不进别人的劝，比如说你在夸我。”治疗师：“我没有在夸你，是在客观分析这种个性。”患者：“我现在倒觉得这种敏感度影响到我的生活了，我工作愉快的时候很愉快，难过的时候就过不去。”治疗师：“我们来分析一个人，没有个性就不会被人记住，也难以让人喜欢；个性太突出就会伤及身边的人。给自己或者他人带来痛苦的个性都属于人格障碍，我们这个年龄不是改变自己个性的时候，有句话叫作‘江山易改，本性难移’，所以我们只是扬长避短。”患者：“是的，我把谈话当成改变个性的机会，发现自己改变不了。”治疗师：“对了，我们都改变不了，我们是避免个性的极端化，你看太极图，两条鱼不论是黑还是白，如果只要黑不要白或者追求极致的白，结果却是白越来越少，最后都转为黑了，白最多的地方，是含有黑的，就是鱼眼部分，这就是包容啊。你这些年一直以一种极致的方式生活，让自己难受，而现在生病本身就是一种逃避。”治疗师从精神分析的角度指出疾病的心理诱因。患者：“我一直认为我性格有问题，大家和我交往都是让着我，我现在才发现，我是有人格障碍，我知道自己性格有问题，但没想到这是一种障碍。”治疗师：“是否是障碍，主要看是否对人对己造成了不便和伤害，如果经过调节避免了伤害，那么障碍也就消除了。”治疗师引导患者调整自己的行为。

6.3.3 去中心化 治疗师：“我们现在秉持一种中庸之道，就是不极端化，在不违反原则的框架下听听他人的想法，看看别人说的是不是也有道理，这个时候，你把别人正确的意见采纳一下，就相当于把别人调动起来，自己和他人都可以表达，这个时候你心里就当作为自己在让步，好处是你的形象树立起来了，单位里的人也动起来了。”

6.3.4 家庭关系调整 夫妻二人均为单位行政领导，个性较强，夫妻关系较平淡，妻子对夫妻关系调整有一定的希冀，但是丈夫对此兴趣不大、较为被动，故深度调解的时机尚不成熟，只做了一般性的处理。

6.4 结果 经过3次治疗，患者的精神面貌发生了极大的转变，精力充沛、妆容精致，能够从疾病中走出来，已经正常工作。

7 治疗的理论依据

7.1 心理学理论 (1) 马斯洛层次需求理论指出，人在不同阶段心理有不同层次的需求^[12]。本例患者生活富足、家庭完整、工作有成，患者内心已经有了较高层次的需求，即对尊重的需求，但当占据主导地位的需求（即尊重的需求）受到同事干扰的时候，患者心理就出现了问题，所以治疗师在治疗过程中应格外注重尊重患者的感受、想法，急于做出评价，让患者有充分的安全感以进入下一阶段的治疗。此外，患者忽略了自己需要被尊重的同时也应该给予他人同样的尊重，造成了患者人际关系紧张的局面，进而导致发病。(2) 认知行为疗法认为对于惊恐障碍的治疗需经过识别自动思维、识别认识性错误、进行验证、去中心化、焦虑水平监控5个阶段^[5]。对于本例患者，治疗师通过倾听而让患者意识到自己的个性是以自我为中心、所有的人都要顺从自己这种自动化思维是错误的，进而引导患者去换位思考，并体会疾病的变化，让患者感到疾病的发作是可控的，改变了患者对疾病的认识

性错误,让患者理解到自己可以通过调整个性而从内在接纳自己和他人、多从别人的角度考虑问题,从而逐渐缓解了内心的焦虑。在倾听过程中,治疗师借助患者中心疗法对于心理治疗阶段的把握,一步一步地鼓励患者,使患者从僵化的自我经验阶段过渡到自由表达阶段,进而产生领悟。在引导患者领悟的过程中,治疗师也使用了精神分析技术,指出疾病深层的无意识原因,即逃避工作的环境。

7.2 哲学理论 唯物辩证法认为,只有抓住事物的主要矛盾才能把握事物的发展规律^[13]。最困扰本例患者的是惊恐发作所带来的心理痛苦。治疗师通过沟通发现,患者的个性较强,疾病的根源是以自我为中心的个性,要经过多次心理治疗才能改善,而患者之前又对医院失去信心,当务之急是缓解症状,最快捷的方法是使用药物,所以治疗师确立用药为首次治疗的目标。同时唯物辩证法认为,只有透过现象看本质才能够清晰地把握事物发展的方向,从而找到解决问题的思路。本例患者诸多疾病症状的背后是以自我为中心的人格基础,所以确立心理治疗的核心目标是调整个性。

7.3 辩证统合心理疗法 借鉴宋焕霞等^[14]提出的辩证统合心理疗法,治疗师针对患者的惊恐障碍进行治疗,治疗过程中采用唯物辩证法分析病情、调整临床诊疗思路、不拘泥于某一种疗法,统合了精神分析法、认知疗法、患者中心疗法等心理治疗方法,通过实行“建立信任-调动患者主动性-领悟自身个性-调整个性”的治疗方案取得了良好的治疗效果。

8 总结

8.1 体会 (1)患者在治疗的过程中出现多次的反转与质疑,这是以自我为中心人格患者会出现的特点,所以针对这种人格进行调整的过程中把握方向是极为重要的。对于本例患者,治疗师始终在朝个性分析的方向进行迂回而和缓的引导;(2)当患者将所有问题全部抛给治疗师之后,从哪里入手显得尤为重要,治疗师需要综合把握患者的个性特点,从复杂的矛盾中筛选出最为主要的矛盾进行处理;(3)治疗师与患者的沟通时间长,对患者病情有全方位的了解,可以及时将意见汇总给临床医生并作为治疗的参考。

8.2 对全科医生的提示 惊恐障碍的临床特点决定了患者必然会反复就诊于综合医院,患者从初次发病到最终确诊一般需要反复进行检查^[15],同时患者一般只报告躯体症状,而意识不到这些躯体症状有可能是心理因素造成的。既往调查表明,如果惊恐障碍患者将躯体症状作为主诉,医师正确诊断率约为48%,而如果患者将情绪状况作为主诉,医师正确诊断率则高达90%^[16],提示全科医生如果能够从生物-心理-社会医学的角度出发,更多地了解患者的心理状态、情绪特点、社会背景,将更容易做出准确诊断。

由于惊恐障碍易发展成为期待性焦虑或转入慢性波动病程,因此早期治疗尤为重要^[1,17],而早期治疗目前主要考虑药物和心理治疗“双管齐下”。本案例可以为此类疾病患者的临床心理治疗提供参考。

作者贡献:陈冬阳负责文章的构思与设计、论文撰写;李荐中负责论文及英文的修订、文章的质量控制及审校;汪勇负责文献/资料收集;杨翠茹负责文献/资料整理;鲍佑元

专家点评:

惊恐障碍主要表现为反复出现不可预期的强烈的惊恐体验,发作期间常伴有明显的自主神经功能失调症状,如心悸、胸闷、气促、恶心、出汗等,甚至会出现失控感或濒死感。目前,综合医院全科医生对惊恐障碍诊断和治疗知识的掌握仍十分有限,常导致漏诊、误诊。

本案例中,治疗师从生物-医学-社会医学模式出发,以唯物辩证法为指导原则,抓住主要矛盾,即以惊恐症状能否迅速缓解的关键开展治疗,治疗过程中又根据患者个性特点和及时反馈选择了不同的心理治疗技术,如精神分析法、认知行为疗法、患者中心疗法等,证实辩证统合心理治疗技术是一种快速而有效的惊恐障碍治疗方法。建议全科医生系统了解和掌握相关知识,但当感到棘手时应及时选择转介。

本案例中,患者最初极为抗拒药物治疗,治疗师通过积极的倾听与引导使其改变了对疾病的错误认知、接受了药物治疗,并与其建立了良好的治疗联盟,为下一步治疗奠定了基础,提示全科医生在诊断疾病时不仅要考虑患者症状和临床检查结果,还需要关注患者心理状态。

(四川省人民医院心身医学中心 周波)

进行文章的可行性分析,文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突

参考文献

- [1] BANDELOW B, WEDEKIND D. Possible role of a dysregulation of the endogenous opioid system in antisocial personality disorder [J]. Hum Psychopharmacol, 2015, 30 (6): 393-415. DOI: 10.1002/hup.2497.
- [2] 陈淑芳,王翠翠,吴学影. 惊恐障碍的临床研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2019, 41 (4): 366-372, 378. DOI: 10.11724/jdmu.2019.04.17.
- [3] 彭冬英. 综合医院惊恐障碍高误诊率引发的思考 [J]. 医学与哲学, 2007, 28 (16): 64-66.
PENG D Y. Thinking on the high rate of misdiagnosis for panic disorder in general hospital [J]. Medicine and Philosophy, 2007, 28 (16): 64-66.
- [4] MITTE K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia [J]. J Affect Disord, 2005, 88 (1): 27-45. DOI: 10.1016/j.jad.2005.05.003.
- [5] LANG P J, MCTEAGUE L M, BRADLEY M M. Pathological anxiety and function/dysfunction in the brain's fear/defense circuitry [J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32 (1): 63-77. DOI: 10.3233/RNN-139012.
- [6] BANDELOW B, REITT M, RÖVER C, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2015, 30 (4): 183-192. DOI: 10.1097/yc.000000000000078.
- [7] POMPOLI A, FURUKAWA T A, IMAI H, et al. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 13, 4 (4): CD011004. DOI: 10.1002/14651858.CD011004.

- pub2.
- [8] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.
- [9] ARBANAS G. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [J]. *Alcoholism and Psychiatry Research*, 2015, 51: 61-64.
- [10] 疾病和有关健康问题的国际统计分类 (ICD-10) [EB/OL]. [2019-12-03]. <https://wenku.so.com/d/c6aadbe81f0cea4c2289ab1d9d847f4>.
- [11] 闫凤武, 赵阿勤, 蔡珍珍, 等. 中国社区中的心理健康案例研究——边缘性人格障碍 [J]. *中国全科医学*, 2019, 122 (31): 3893-3896. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.447.
- YAN F W, ZHAO A M, CAI Z Z, et al. Borderline personality disorder: one case study of mental health in the Chinese community [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22 (31): 3893-3896. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.447.
- [12] 宋焕霞, 朱瓚, 李荐中, 等. 心理治疗整合的取向及新趋势 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (10): 1222-1224, 1228. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.10.024.
- SONG H X, ZHU Z, LI J Z, et al. Orientation and new trends of psychotherapy integration [J]. *Chinese General Practice*, 2016, 19 (10): 1222-1224, 1228. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.10.024.
- [13] 彭聃龄. 普通心理学 (修订版) [M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2001.
- [14] 李达. 唯物辩证法大纲 [M]. 北京: 人民出版社, 1978.
- [15] 李荐中. 临床心理治疗与行为干预 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [16] BAXTER A J, VOS T, SCOTT K M, et al. The global burden of anxiety disorders in 2010 [J]. *Psychol Med*, 2014, 44 (11): 2363-2374. DOI: 10.1017/S0033291713003243.
- [17] 田志宏. 惊恐障碍的临床研究进展 [J]. *国外医学: 精神病学分册*, 2001, 28 (2): 82-86. DOI: CNKI: SUN: GWYJ.0.2001-02-005.
- (收稿日期: 2020-06-20; 修回日期: 2020-08-12)
(本文编辑: 毛艳红)
-
- (上接第 1115 页)
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. *中医杂志*, 2017, 58 (18): 1614-1620. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.024.
- [6] 符仲华. 浮针医学纲要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 2, 22.
- [7] BETZ C, MANNSDÖRFER K, BISCHOFF S C. Validierung des IBS-SSS [J]. *Z Gastroenterol*, 2013, 51 (10): 1171-1176. DOI: 10.1055/s-0033-1335260.
- [8] SAIGO T, TAYAMA J, HAMAGUCHI T, et al. Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: validation of the Japanese version of the visceral sensitivity index for university students [J]. *Biopsychosoc Med*, 2014, 8 (1): 10. DOI: 10.1186/1751-0759-8-10.
- [9] 詹胜刚, 王立生. 应激和肠道菌群在肠易激综合征内脏疼痛中的机制研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29 (1): 122-124, 封3. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701030.
- ZHAN S G, WANG L S. Stress and gut microbiota interaction in the regulation of visceral pain of IBS [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2017, 29 (1): 122-124, inside back cover 3. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701030.
- [10] 丘文静, 王英杰. 浮针治疗腹泻型肠易激综合征 40 例临床观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10 (5): 691-693. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.150533.
- QIU W J, WANG Y J. Clinical observation on subcutaneous needling treating 40 cases of diarrhea-irritable bowel syndrome [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2015, 10 (5): 691-693. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.150533.
- [11] 钟广恩. 浮针结合常规针刺治疗肝胃气滞型胃痛的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [12] RONCO C, TETTA C, MARIANO F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis [J]. *Artif Organs*, 2003, 27 (9): 792-801. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
- [13] 李艺明, 邓倩曦. 乳酸菌素片辅助治疗对腹泻型 IBS 患者肠道微环境影响的研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49 (2): 268-271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.024.
- LI Y M, DENG Q X. Study on the effect of Lactobacillus tablets on intestinal microenvironment of diarrhea-type IBS [J]. *Chongqing Medicine*, 2020, 49 (2): 268-271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.024.
- [14] 计敏, 黄华, 蓝显明, 等. 不同亚型肠易激综合征患者肠道菌群改变的观察 [J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28 (2): 103-106. DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2016.02.12.
- JI M, HUANG H, LAN X M, et al. Changes of intestinal microflora in different irritable bowel syndrome subtypes [J]. *Chinese Journal of Clinical Gastroenterology*, 2016, 28 (2): 103-106. DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2016.02.12.
- [15] 谢燕东, 张静瑜, 樊晴伶, 等. 参苓白术散联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊对肠易激综合征患者的肠黏膜屏障功能及 5-HT、IFN- γ 、IL-8 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19 (22): 4269-4272. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.014.
- XIE Y D, ZHANG J Y, FAN Q L, et al. Effects of Shenling Baizhu powder combined with compound glutamine on intestinal mucosal barrier function and levels of 5-HT, IFN- γ and IL-8 in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2019, 19 (22): 4269-4272. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.014.
- [16] 杨娟, 杨琦, 张超, 等. 肠易激综合征患者内脏感觉及其与结肠黏膜肥大细胞、P 物质和血管活性肠肽的相关性研究 [J]. *海军医学杂志*, 2018, 39 (6): 545-547, 552. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2018.06.024.
- YANG J, YANG Q, ZHANG C, et al. Correlation between rectal visceral perception and colonic mucous mast cells, substance P and vasoactive intestinal peptide in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Journal of Navy Medicine*, 2018, 39 (6): 545-547, 552. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2018.06.024.
- (收稿日期: 2020-04-10; 修回日期: 2020-08-19)
(本文编辑: 鹿飞飞)

· 老年问题研究 ·

虐待老年人三级预防的研究进展

杜亚格¹, 张丽萍¹, 刘婕¹, 窦昊颖^{2*}, 张春梅²



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 虐待老年人是一个世界性的公共卫生和社会问题,其不仅会对老年人的身体、心理和社会功能造成不良影响,甚至还会造成死亡。及时有效的干预措施有利于降低虐待老年人问题发生率,提高老年人生活质量。本文从三级预防角度阐释了国内外关于虐待老年人的预防与干预措施,提出我国应进一步完善老年人立法,在社区和社会上开展广泛的虐待老年人问题的宣传教育,并加强对专业人员(如医护人员、律师和社会工作者等)的培训以增强其识别与介入能力,同时应开展多样化的二级预防措施并妥善安置受到虐待的老年人。

【关键词】 虐待老人;老年人;一级预防;二级预防;三级预防;卫生教育;综述

【中图分类号】 R 749.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.066

杜亚格, 张丽萍, 刘婕, 等. 虐待老年人三级预防的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1131-1135. [www.chinagp.net]

DU Y G, ZHANG L P, LIU J, et al. New advances in three-level prevention of elder abuse [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1131-1135.

New Advances in Three-level Prevention of Elder Abuse DU Yage¹, ZHANG Liping¹, LIU Jie¹, DOU Haoying^{2*}, ZHANG Chunmei²

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. School of Nursing, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

*Corresponding author: DOU Haoying, Associate professor, Master supervisor; E-mail: douhaoying11@126.com

【Abstract】 Elder abuse is recognized as a global public health and social issue, which can destroy the health of the elderly by declining their physical, psychological and social functions, even result in death. Timely and effective intervention can reduce the prevalence of elder abuse and improve the quality of life of the elderly. We elaborated the three-level prevention and relevant interventions for elder abuse at home and abroad, and put forward recommendations for improving domestic elder abuse, such as further improving the health legislation for the elderly, carrying out extensive education of elder abuse in the community and society, strengthening the training for professionals such as physicians, nurses, lawyers and social workers to enhance their ability to identify and intervene elder abuse, delivering diversified secondary preventive measures and properly relocating the abused elderly.

【Key words】 Elder abuse; Aged; Primary prevention; Secondary prevention; Tertiary prevention; Health education; Review

虐待老年人是一个世界性的公共卫生问题和社会问题。世界卫生组织将“在本该充满信任的任何关系中发生一次或多次致使老年人受到伤害或处境困难的行为,或以不恰当的行动方式致使老年人受到伤害或处境困难的行为”定义为虐待老年人^[1]。有研究表明全球范围内 10.0%~34.3% 的老年人曾遭受过不同形式的虐待,且这一数字还会随着人口老龄化进程加剧而继续增长^[2]。虐待不仅会影响老年人身体和心理

本文要点:

本文通过综述国内外相关研究进展,从三级预防角度阐释了虐待老年人的预防和干预策略,其中一级预防包括立法、制定政策法规、宣传和教育以提高老年人、照顾者和专业人员对虐待老年人的认识等防止虐待发生的干预;二级预防主要是减少虐待发生的危险因素,如筛查和确定高危人群(如与药物滥用、酗酒的子女生活在一起的老年人),通过教育、信息和支持团体减轻照顾者的压力,通过热线电话、提供暂歇服务和资金管理项目而减少虐待老年人的危险因素等;三级预防主要包括提供应急避难所和康复或援助项目以对已发生或已检出的虐待老年人案例进行干预。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(71704133)

1.301617 天津市,天津中医药大学研究生院

2.301617 天津市,天津中医药大学护理学院

*通信作者:窦昊颖,副教授,硕士生导师;

E-mail: douhaoying11@126.com

本文数字出版日期:2020-12-14

健康,还会增加老年人患病(如营养不良、骨折、痴呆和抑郁症)和死亡风险,并导致医疗服务需求和医疗支出增加^[3-4]。及时有效的干预措施可降低虐待老年人发生率,减轻虐待对老年人造成的不良影响,提高老年人生活质量^[5]。国外自20世纪80年代即已开始关注虐待老年人问题,并对其定义、类型、评估方法、发生率、影响因素和干预措施等进行了深入的研究,但我国虐待老年人研究起步较晚,且尚未引起足够重视。本文从三级预防角度对全球范围内关于虐待老年人预防和干预的研究进展进行了综述,旨在为减少虐待老年人问题提供参考。

1 虐待老年人的类型

世界卫生组织将虐待老年人分为身体虐待、精神或心理虐待、性虐待、经济虐待和疏于照顾5种类型^[1],其中身体虐待指使用暴力对老年人造成的物理疼痛或伤害,如瘀伤、伤痕、割伤、伤口或其他伤害;精神或心理虐待包括言语攻击、辱骂、威胁、骚扰或恐吓,可能会导致老年人产生绝望、恐惧、焦虑或抑郁等负面情绪;性虐待指与老年人发生任何未经双方同意的性接触;经济虐待指非法使用老年人的资金、财产或资产的非法或不当使用;疏于照顾指照顾者拒绝或不履行对老年人应尽的任何义务^[6]。

2 虐待老年人的预防和干预措施

BROWNE等^[7]提出借鉴公共卫生领域的三级预防来防止虐待老年人问题,其中一级预防指防止虐待发生的干预措施,包括立法、制定政策法规、宣传和教育以提高老年人、照顾者和专业人员对虐待老年人的认识等;二级预防主要是减少虐待发生的危险因素,筛查和确定高危人群(如与药物滥用、酗酒的子女生活在一起的老年人),并通过教育、信息和支持团体减轻照顾者的压力,还可通过热线电话、提供暂歇服务和资金管理项目而减少虐待老年人的危险因素;三级预防主要是对已发生或已检出的虐待老年人案例进行干预并提供支持性服务,如提供应急避难所和康复或援助项目。

2.1 虐待老年人的一级预防

2.1.1 立法和制定政策法规 立法是以社会宣传为基础、以法律为导向的防止虐待老年人问题的重要举措,可为防止虐待老年人问题提供强有力的法律依据。1935年,美国制定的《社会保障法》开始关注老年人立法问题;1965年,美国通过了第一部针对老年人的具有划时代意义的《老年人法》,其除了保障老年人经济安全外,还提出要满足老年人精神、文化需求,全方位保障老年人的权益^[8];1967年,美国《禁止年龄歧视法》生效,之后美国多次补充并完善了《社会保障法》《老年人法》,如设立专门的基金会以支持老年人营养项目等^[9]。2010年,美国颁布了《老年人司法法》,并陆续颁布《防治家庭暴力法》《医疗保险法案》《住房与社区服务法》等一系列法律法规^[10],协调了医疗、司法和社会等不同领域,为防止虐待老年人问题提供了法律支持和资源保障。同时,美国的强制性报告制度也为及时发现、识别和干预虐待老年人提供了制度保障,并有效缓解了虐待老年人问题^[11]。强制性报告制度由美国各州分别制定,分为强制报告和自愿报告两种形式(目前美国已有43个州实行强制报告,其余7个州

实行自愿报告);报告主体广泛(包括医生、护士、心理学家、家庭和机构健康照护者、律师和成年人保护机构工作人员等),其中医生与家庭和机构健康照护者是强制报告最主要和最有效的主体,普通民众只需提供虐待的可疑线索;未履行强制报告义务的主体将会被处以一定的罚款或承担民事责任^[10]。1985年,美国各州均建立了成人保护制度(adult protective services, APS),通过对这一制度进行审查发现提高公众意识可以增加虐待老年人的报告率^[12]。此外,美国还建立了关于虐待老年人的长期照护检察员制度^[11]。

1963年,日本颁布了《老年人福利法》,保障了日本老年人的基本权利;1982年,日本通过了《老年人保健法》;1997年,日本制定了为特殊老年人提供照护服务的独具特色的《护理保险法》以减轻照顾者的压力;2006年,日本在虐待老年人问题日益严重的背景下制定了《虐待老年人防止法》,同年开始调查老年人受虐待情况^[10]。

1997年,澳大利亚成立了“防止虐待长者网络”以提供虐待老年人的识别、防治、教育和专业人员培训等^[10, 13],构筑了防止虐待老年人的第一道防线。1995年,新加坡颁布了《赡养父母法》,这是世界上第一个专门为赡养父母颁布的法律^[14]。我国《宪法》《刑法》《中华人民共和国老年人权益保障法》虽明确了虐待老年人是犯罪行为,“不得忽视、冷落老年人”,但针对虐待老年人的法律、法规和政策尚待完善,如什么行为才能构成虐待老年人及虐待老年人的类型无明确界定,相关处罚条例缺失。我国《反家庭暴力法》虽尝试设立强制报告制度,但其主要保护的是无民事行为能力未成年人,尚不能覆盖多数受到虐待的老年人。因此我国应进一步完善老年人立法,明确界定虐待老年人的行为和类型并细化法律细则、增强可执行性。

2.1.2 宣传和教育 虐待老年人问题的宣传和教育工作方式主要包括讲座(面对面和线上)、教育视频、角色扮演、情景模拟和基于现实场景的互动练习等^[15],旨在向专业人员、老年人、照顾者及公众传递虐待老年人的知识,以提高其对虐待老年人问题的认识、改善对老年人的态度和虐待老年人问题应对技巧、增加虐待老年人问题的检出率并减少新的虐待老年人问题的发生等。

2.1.2.1 针对专业人员的宣传和教育工作 英国学者RICHARDSON等^[16]在一项随机对照试验中将86名护士、护理助理和社工通过计算机生成的随机数字分为组1与组2,其中组1接受根据卫生和社会服务领域实施的“关于虐待老年人和忽视的政策、实践指南和程序”制定的教育课程,组2则阅读与课程内容相同的印刷材料,结果显示多数参与者对痴呆老年人持积极态度,但是积极态度得分与基本知识相关、与学习无关,且干预后组1虐待老年人的知识和管理得分提高,而组2虐待老年人的知识和管理得分下降。在英国进行的另一项针对精神科医生的研究结果显示,参与者接受20 min幻灯片演示和8 min DVD演示(内容包括虐待老年人的定义、危险因素、早期征象、筛查和报告程序等)并随访3个月后虐待老年人知识水平提高,对虐待管理的警惕性和自信心增强,但并没有过多地询问患者或照顾者虐待情况,其原因可

能与知识缺乏、担心冒犯他人、沟通技巧缺乏或证据不足等有关^[17]。

2.1.2.2 针对老年人及照顾者的宣传和教育 ESTEBSARI等^[18]通过在伊朗开展的一项纳入464名60岁以上老年人的为期18个月的授权教育计划发现,干预组参与者经过以促进健康行为、体育活动、睡眠、营养、人际关系、社会支持和心理健康等为基础的教育资源(采用讲座、问答及问题解决形式培训,40~60 min/次,共20次)干预后虐待老年人知识、自我效能感、社会支持和健康促进生活方式明显提高,虐待风险明显降低,表明授权教育可提高老年人自我效能感并改善其健康促进生活方式,减少其受虐待概率。TERESI等^[19]针对美国纽约47家养老机构中1405名护理人员开展了一项基于3个培训模块的虐待老年人干预项目(resident-to-resident elder mistreatment, R-REM),结果显示干预组($n=720$)参与者在接受3个培训模块(识别R-REM、管理R-REM、R-REM的方法与实践)培训后虐待老年人知识水平明显提高,识别和报告R-REM的频率高于对照组($n=685$),且干预组参与者干预6、12个月时报告R-REM的次数分别是对照组的7、10倍。需要指出的是,目前多数针对老年人及照顾者的虐待老年人问题宣传和教育研究只报告了参与者知识和态度的变化,且虽有研究表明教育干预会提高虐待老年人问题报告率^[19],但很少有研究报告虐待老年人发生率或再发生率,也未明确这是由于虐待老年人再发生还是检出率增加导致的。

2.1.2.3 针对公众的宣传和教育 针对公众的虐待老年人问题宣传和教育主要以社区为基础,通过电视、广播、宣传手册和互联网等大众媒体开展宣传活动和健康教育,其设计和实施一般是为了提高公众对虐待老年人问题的认识,增强老年人对抗虐待的勇气,形成尊老、敬老的社会氛围,并提供相关支持性服务,从而预防虐待老年人问题^[5]。有研究表明在社区开展针对虐待老年人问题的宣传和教育是提高农村居民对虐待老年人问题和支持性服务认识的关键战略^[20]。因此,我国可在完善老年立法基础上参考国外虐待老年人预防措施,在社区和社会上开展广泛的关于虐待老年人问题的宣传、教育及法律普及,进而提高老年人自我保护意识和维权意识。

此外,还可通过讲座、培训等方式针对专业人员如医护人员、律师和社会工作者等进行培训,以增强其识别与介入虐待老年人问题的能力,并鼓励其上报,但由于目前社区卫生服务人员水平参差不齐、公众参与度低、专业人员对虐待老年人的认识不深入,因此立法、制定政策法规、宣传和教育仍是我国预防虐待老年人问题的首要任务,且未来还将面临巨大挑战。

2.2 虐待老年人的二级预防

2.2.1 心理干预 目前针对虐待老年人危险因素进行干预的研究报道较少。在COOPER等^[21]开展的一项旨在减轻痴呆老年人家庭照顾者抑郁和焦虑的心理干预研究中,干预组参与者($n=173$)接受24个月的心理干预(包括放松、行为管理、沟通策略、积极重构和情感支持等),对照组参与者($n=87$)同期接受评估、提供信息和认知刺激疗法,结果显示两组虐待老年人问题检出率间无统计学差异,但干预组参与者焦虑

和抑郁程度轻于对照组,提示除了要减轻痴呆老年人家庭照顾者的焦虑和抑郁外,还需采取有效的心理干预措施来减少虐待老年人行为。

2.2.2 以家庭为基础的干预 以家庭为基础的干预将每个家庭视为独立的个体并使家庭和专业人员之间建立良好的协作关系,进而根据家庭情况及家庭成员文化背景制定个体化干预方案^[22]。MARIAM等^[23]通过与当地执法部门合作、与老年人及其家庭成员建立信任关系、利用激励性访谈帮助老年人克服困难及改变矛盾心理等对社区中具有虐待和自我忽视危险因素的老年人进行干预,结果显示虐待老年人的危险因素减少,且约43%的老年人开始维护自己的权益。在伊朗进行的一项旨在探讨以家庭为基础的认知行为社会疗法对减少虐待发生的有效性研究中,共纳入了30名老年人及其家庭成员,其中干预组($n=15$)进行了包括“破冰”、认知重组、角色扮演、引导发现、头脑风暴等技术在内的认知行为社会疗法以使老年人及其家庭成员了解虐待相关知识和解决冲突的原则与技巧,结果显示干预组老年人心理虐待、忽视和经济虐待发生率明显降低,但身体虐待情况无明显改善^[24]。另一项来自伊朗的研究结果表明家庭干预可提高老年人生活质量和自尊^[25]。需要注意的是,虽然上述研究为虐待老年人的预防和干预提供了新的思路,但上述研究样本量较小、随访时间较短且无法做到双盲,因此未来还应开展大样本量、双盲研究以进一步探索以家庭为基础的干预效果。

2.2.3 社会支持与团体支持 有研究表明提高照顾者的社会支持可降低其对老年人的施虐倾向^[26],也有质性研究发现照顾者支持主要包括社会生活、工具支持、信息支持和情感支持4个主题^[27],但目前尚无社会支持对减少虐待老年人有效性的研究报道。“朋友圈”是一种新的预防虐待老年人理念,其本质是团体支持小组,由一群拥有共同爱好的人组成并以共同讨论某一特定的主题或概念(如虐待老年人尤其是经济虐待)为目的,实施时首先进行团体讨论,然后由某个具有受虐风险的老年人提问,其他成员则通过倾听其讲述、经历而鼓励其追查,并帮助提供信息^[12]。笔者分析认为,提高照顾者和老年人的社会支持一方面可以提供多方面的信息与支持,另一方面可以减少老年人的社会孤立、满足老年人情感交流的需求,有利于降低虐待老年人问题发生风险,是一种很具有应用前景的虐待老年人预防和干预措施。

2.2.4 资金管理项目 资金管理项目只针对经济虐待,旨在帮助在管理个人财务方面有困难的老年人,如存在认知障碍或社会孤立的老年人^[12]。资金管理项目包括帮助老年人将现金存入银行、协助管理日常资金、支付账单、与债权人谈判、计算税务及提供个人财政援助等,主要由经过专业培训的专业人士提供服务^[12, 28],也可由营利性或非营利性机构提供服务,如老年人援助机构或老龄化/保护服务机构。

2.2.5 暂歇服务 暂歇服务又称喘息服务,最早出现于美国,是暂时减轻照顾者压力和负担的一种服务^[12, 29]。有研究表明成人日托、居家暂歇服务和机构暂歇服务^[30]可提供的服务涉及陪伴、协助老年人进行日常生活管理、准备饭菜、打扫卫生和个人卫生清洁,但有风险的项目则需额外支付费用^[31]。

国内暂歇服务研究起步较晚,目前主要应用于失能老人家庭,但由于人力、物力和财力等原因而只能通过购买的方式获得^[32]。现阶段我国北京、上海、南京和杭州等地区正在积极推行暂歇服务,并显示出了一定的积极作用,而暂歇服务有可能会成为“孝道”文化背景下缓解照顾者压力、减轻家庭成员身心负担的良好措施^[33]。

2.2.6 热线电话 热线电话是目前世界范围内应用最广泛的虐待老年人问题预防和干预措施,其匿名性优势可使老年人就虐待问题寻求建议和帮助^[28]。热线电话服务人员一般为训练有素的志愿者或专业人士,意大利等国家还专门为受虐待的老年人设立了热线电话并为其提供咨询服务。有研究表明热线电话有助于虐待老年人问题的早期干预^[34]。

2.2.7 多学科团队服务 虐待老年人问题涉及司法、卫生保健、精神卫生和护理等多个学科,而多学科团队服务可以充分发挥多个学科的专业优势并合理利用资源,可能是一种有效的虐待老年人预防和干预措施,但目前针对虐待老年人问题的多学科团队服务主要在发达国家实行,发展中国家针对虐待老年人问题应优先进行的事项可能是建立基本的虐待老年人服务^[28]。

综上,虐待老年人的二级预防和干预措施具有多样性,多以老年人或家庭为核心。现阶段我国在虐待老年人二级预防方面采取的干预措施(如暂歇服务)有限,可进一步借鉴国外经验开展老年人社会支持和团体支持服务,以使老年人扩大交际圈、减少社会孤立;开展资金管理项目以减少老年人经济虐待;设立由专业人士提供的热线电话或紧急救援电话以为受到虐待的老年人提供咨询服务。鉴于心理干预和以家庭为基础的干预对减少虐待老年人问题的有效性并不明确,因此其在我国的应用尚有待考量,且今后应进一步开展相关研究以探究其有效性。

2.3 虐待老年人的三级预防 虐待老年人的三级预防是指对已遭受虐待的老年人提供支持性服务以减轻其心理创伤,并为其以后的生活提供保障。我国曾为家庭暴力受害者设立了临时庇护,但实际主要收住流浪、乞讨人员,相应的心理支持也较缺乏。因此,针对虐待老年人的三级预防,应进一步增加政府投入并拓展支持性服务,以使受虐待的老年人得到社会保障,安度晚年。国外关于虐待老年人问题的三级预防和干预措施主要为心理教育支持小组和应急避难所,具体如下。

2.3.1 心理教育支持小组 早在20世纪90年代,心理教育支持小组就已用于家庭暴力研究,但目前尚无针对受虐待老年人特殊需要的心理教育支持方案。BROWNELL等^[35]通过借鉴来自加拿大一所虐待老年人收容所的项目教育方案而对16名受到虐待的老年妇女进行了为期8周的心理教育(包括虐待和忽视的内容、评估与处理等),结果显示干预后组间和组内抑郁、内疚和自尊情况均无统计学差异,但由于该研究是小样本试点研究、干预时间较短、测量结果敏感性较低且参与者之前得到了一定的社会服务支持,因此这一阴性结果仍需谨慎对待,而心理教育支持小组预防虐待老年人问题的有效性也需进一步研究证实。

2.3.2 应急避难所 应急避难所是对受虐待妇女进行干预的标志,旨在为受虐待妇女提供一个安全的避难所以逃避虐待并为下一阶段的生活做准备,但多数老年妇女并不知道应急避难所,且应急避难所不会为受虐待的男子提供服务,也不适合有健康问题的妇女或老年痴呆妇女^[28]。因此,一些国家已经为受虐待的老年人制订了专门的庇护方案,且不仅会为受害者提供临时安置或安全的环境,还会提供医学条件合适的环境,是一套很有应用前景的方案。

3 小结与展望

随着人口老龄化进程加剧,虐待老年人问题发生率会不断增高,而鉴于虐待不仅会对老年人身体、心理及社会功能造成不良影响甚至直接导致死亡,还会导致卫生保健和医疗服务需求及医疗支出增加,因此应提高对虐待老年人问题的重视。我国对于虐待老年人问题的研究起步较晚,现有研究多集中于虐待的现状和危险因素研究,尚无干预性研究。未来我国应根据文化背景和国情,借鉴国外成功经验,开展多层次(国家、社会、社区、家庭和个人)、多中心(社区和机构)、多学科(法学、护理学、精神卫生学和老年学等)和多方案(心理疗法、团体支持、教育和咨询等)的虐待老年人预防和干预方案,以有效地降低虐待老年人问题发生率,提高老年人生活质量,并最终实现健康老龄化。

作者贡献:杜亚格进行文章的构思与设计、论文撰写;张丽萍、刘婕进行文献、资料整理及英文的修订;吴昊颖负责文章的修订、监督管理,对文章整体负责;张春梅负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WHO. Elder Abuse [EB/OL]. (2020-6-15) [2020-12-05]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/elder-abuse>.
- [2] HO C S, WONG S Y, CHIU M M, et al. Global prevalence of elder abuse: a Meta-analysis and Meta-regression [J]. East Asian Arch Psychiatry, 2017, 27 (2): 43-55.
- [3] DONG X, SIMON M A. Elder self-neglect is associated with an increased rate of 30-day hospital readmission: findings from the Chicago Health and Aging Project [J]. Gerontology, 2015, 61 (1): 41-50. DOI: 10.1159/000360698.
- [4] 祝文龙. 当代中国老年人虐待问题研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
ZHU W L. Research on contemporary China elderly abuse [D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [5] BAKER P R, FRANCIS D P, HAIRI N N, et al. Interventions for preventing abuse in the elderly [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016 (8): D10321. DOI: 10.1002/14651858.CD010321.pub2.
- [6] DONG X Q. Elder abuse: systematic review and implications for practice [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63 (6): 1214-1238. DOI: 10.1111/jgs.13454.
- [7] BROWNE K, HERBERT M. Preventing family violence [M]. New York: Wiley, 1997.
- [8] 刘威. 试论1965年《美国老年人法》的诞生及对我国老龄政策的启示 [J]. 社会科学论坛, 2012 (3): 238-242.

- [9] 尹文辉. 美国涉老政策及法律法规——《美国老年法》的诞生和发展[J]. 中国社会工作, 2009(32): 52-55.
- [10] 魏宏宇. 论比较视野下的老年人精神虐待法律问题[D]. 北京: 北京外国语大学, 2016.
WEI H Y. On psychological abuse of the elder: from the legal perspective [D]. Beijing: Beijing Foreign Studies University, 2016.
- [11] 冀云, 李进伟, 魏志霞, 等. 中国老年人遭受虐待现状及应对措施[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4284-4287. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.17.070.
- [12] DALY J M, BUTCHER H K. Evidence-based practice guideline: elder abuse prevention [J]. J Gerontol Nurs, 2018, 44(7): 21-30. DOI: 10.3928/00989134-20180614-05.
- [13] 刘春燕, 古仲初, 王泽旋. 澳大利亚虐老防治实践及其启示[J]. 社会福利(理论版), 2013(1): 52-59.
- [14] 张丽亚. 公民法律义务实现的激励模式研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
ZHANG L Y. A study on mode of incentives of the realization of citizen's legal obligation [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [15] MOHD M F H, YUEN C W, OTHMAN S. The effectiveness of educational intervention in improving primary health-care service providers' knowledge, identification, and management of elder abuse and neglect: a systematic review [J]. Trauma Violence Abuse, 2019: 1524838019889359. DOI: 10.1177/1524838019889359.
- [16] RICHARDSON B, KITCHEN G, LIVINGSTON G. The effect of education on knowledge and management of elder abuse: a randomized controlled trial [J]. Age Ageing, 2002, 31(5): 335-341. DOI: 10.1093/ageing/31.5.335.
- [17] COOPER C, HUZZEY L, LIVINGSTON G. The effect of an educational intervention on junior doctors' knowledge and practice in detecting and managing elder abuse [J]. Int Psychogeriatr, 2012, 24(9): 1447-1453. DOI: 10.1017/S1041610212000403.
- [18] ESTEBSARI F, DASTOORPOOR M, MOSTAFAEI D, et al. Design and implementation of an empowerment model to prevent elder abuse: a randomized controlled trial [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 669-679. DOI: 10.2147/CIA.S158097.
- [19] TERESI J A, RAMIREZ M, ELLIS J, et al. A staff intervention targeting resident-to-resident elder mistreatment (R-REM) in long-term care increased staff knowledge, recognition and reporting: results from a cluster randomized trial [J]. Int J Nurs Stud, 2013, 50(5): 644-656. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.10.010.
- [20] WARREN A, BLUNDELL B. Addressing elder abuse in rural and remote communities: social policy, prevention and responses [J]. J Elder Abuse Negl, 2019, 31(4/5): 424-436. DOI: 10.1080/08946566.2019.1663333.
- [21] COOPER C, BARBER J, GRIFFIN M, et al. Effectiveness of START psychological intervention in reducing abuse by dementia family carers: randomized controlled trial [J]. Int Psychogeriatr, 2016, 28(6): 881-887. DOI: 10.1017/S1041610215002033.
- [22] RYAN J, ROMAN N V. Family-centred interventions for elder abuse: a narrative review [J]. J Cross Cult Gerontol, 2019, 34(3): 325-336. DOI: 10.1007/s10823-019-09377-5.
- [23] MARIAM L M, MCCLURE R, ROBINSON J B, et al. Eliciting change in at-risk elders (ECARE): evaluation of an elder abuse intervention program [J]. J Elder Abuse Negl, 2015, 27(1): 19-33. DOI: 10.1080/08946566.2013.867241.
- [24] KHANLARY Z, MAAREFVAND M, BIGLARIAN A, et al. The effect of a family-based intervention with a cognitive-behavioral approach on elder abuse [J]. J Elder Abuse Negl, 2016, 28(2): 114-126. DOI: 10.1080/08946566.2016.1141738.
- [25] RABIEI L, MOSTAFAVI F, MASOUDI R, et al. The effect of family-based intervention on empowerment of the elders [J]. J Educ Health Promot, 2013, 2: 24. DOI: 10.4103/2277-9531.112700.
- [26] 冀云, 赵红蕾, 李进伟. 老年人主要照料者童年期创伤经历、社会支持与施虐倾向的关系[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2791-2794. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.11.071.
- [27] PLOEG J, BIEHLER L, WILLISON K, et al. Perceived support needs of family caregivers and implications for a telephone support service [J]. Can J Nurs Res, 2001, 33(2): 43-61.
- [28] PILLEMER K, BURNES D, RIFFIN C, et al. Elder abuse: global situation, risk factors, and prevention strategies [J]. Gerontologist, 2016, 56(Suppl 2): S194-205. DOI: 10.1093/geront/gnw004.
- [29] 林婷婷. 广州地区养老护理员虐待老年人现状及影响因素研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2019.
- [30] TOWNSEND D, KOSLOSKI K. Factors related to client satisfaction with community-based respite services [J]. Home Health Care Serv Q, 2002, 21(3/4): 89-106. DOI: 10.1300/J027v21n03_05.
- [31] STEFANACCI R G, RIDDLE A. Caring for caregivers [J]. Geriatr Nurs, 2019, 40(2): 214-216. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2019.03.003.
- [32] 陈际华, 卞海琴. 社会支持理论下喘息服务介入失能老人家庭照顾问题研究[J]. 经济研究导刊, 2018(7): 60-66.
CHEN J H, BIAN H Q. Research on the social support theory of respite care involved in disability elderly family [J]. Economic Research Guide, 2018(7): 60-66.
- [33] 王雅茹. 失能老人喘息服务的实施困境与措施探究[D]. 天津: 天津财经大学, 2019. DOI: 10.27354/d.cnki.gtcjy.2019.000055.
WANG Y R. Difficulties and measures in the implementation of the service for the disabled elderly [D]. Tianjin: Tianjin University of Finance and Economics, 2019. DOI: 10.27354/d.cnki.gtcjy.2019.000055.
- [34] BAVEL M V, JANSSENS K. Elder Abuse in Europe: Background and Position Paper [R]. Europe: The European Commission, 2013.
- [35] BROWNELL P, HEISER D. Psycho-educational support groups for older women victims of family mistreatment: a pilot study [J]. J Gerontol Soc Work, 2006, 46(3/4): 145-160. DOI: 10.1300/J083v46n03_09.

(收稿日期: 2020-09-25; 修回日期: 2020-12-07)

(本文编辑: 鹿飞飞)

• 老年问题研究 •

老年人久坐行为与抑郁的相关性研究进展

蒋燕, 储爱琴*



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 久坐行为在老年人中极为常见,是引起老年人身心健康问题的重要原因。抑郁作为老年人最常见的心身问题,影响因素较多,其中久坐行为是近年研究的热点。本文通过对国内外老年人久坐行为与抑郁的相关研究进行综述,并总结两者之间可能存在的作用机制,提出老年人久坐行为与抑郁的相关研究给医疗保健工作带来的启发和指导,为降低老年人抑郁的患病风险提供新的预防及干预思路。

【关键词】 久坐生活方式;抑郁;老年人;综述

【中图分类号】 R 749.42 R 163 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.639

蒋燕, 储爱琴. 老年人久坐行为与抑郁的相关性研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1136-1139. [www.chinagp.net]

JIANG Y, CHU A Q. Recent improvements in sedentary behavior and depression in the elderly [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1136-1139.

Recent Improvements in Sedentary Behavior and Depression in the Elderly JIANG Yan, CHU Aiqin*

Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

*Corresponding author: CHU Aiqin, Co-chief superintendent nurse; E-mail: 469351092@qq.com

【Abstract】 Sedentary behavior is extremely common in the elderly, which is a major factor causing physical and mental health problems in this population. Depression is the most common mental problem among the elderly and can be caused by lots of factors, among which sedentary behavior is a hot focus in recent years. We reviewed recent studies on sedentary behavior and depression in the elderly at home and abroad, and summarized the actions of possible causative mechanisms between the two, and brought forth insights into the guidance on related healthcare research as well as new ideas for the prevention of depression or reducing the risk of depression in the elderly.

【Key words】 Sedentary lifestyle; Depression; Aged; Review

随着人口老龄化进程的不断加剧,寻求维持老年人良好身心健康的因素已成为当下的研究热点之一。抑郁作为老年人最常见的精神健康问题之一,在老年人中的患病率已达26.3%^[1],严重影响老年人的日常体育活动和社会交往能力^[2-3]。久坐行为作为与体育活动相反的概念,在机体功能下降和活动受限的老年人中极为常见。近年来有证据显示久坐行为与体育锻炼对个体健康的影响彼此独立,互不干扰^[4]。现已有研究报道久坐行为是个体心血管及代谢疾病的重要危险因素^[5-6],然而,久坐行为除了会对身体健康产生危害,更有证据表明其与不良情绪的产生也密切相关^[7]。目前国外关于老年人久坐行为和抑郁的相关性研究已有多项报道^[8-9],而国内关于两者关系的报道多集中在青少年^[10],老年人作为久坐行为和抑郁的另一高发人群,伴随着老龄化进程的加剧更应该得到广泛关注。因此,本研究概述了国内外老年人久坐行为与抑郁的关系及作用机制,旨在为医疗卫生保健人员制定老年人抑郁的三级预防策略提供新的思路和途径。

1 久坐行为与抑郁的概述

1.1 久坐行为的概念和测量 久坐行为的概念经历了长时间的发展,2017年时由久坐行为工作组得出了较为统一的定义,即在清醒状态下坐着或躺着时能量消耗 ≤ 1.5 代谢当量的行为^[11],包括看电视、使用电脑及手机或被动娱乐(坐着听音乐)等一系列行为^[12]。目前关于久坐行为的测量主要分为主观测量和客观测量两种类型,其中主观测量以问卷调查为主,即通过久坐行为问卷^[13]、国际体力活动问卷^[14]等对个体的久坐行为进行主观询问,从而得出个体的久坐行为数据;客观测量则包含使用计步器、加速度计等^[15-16],即通过佩戴相应仪器设备对个体久坐行为进行计量,最终用客观数据展示个体的久坐行为。问卷调查相较于客观测量操作简便,节省人力和物力,然而有研究显示问卷调查的数据与客观测量得出的数据相差较大^[17],主观测量的可信度较低;客观测量的数据准确性较高,但需要一定的设备、经费支撑,且对受试者的依从性有较高要求。因此,在研究方案实施时对久坐行为的测量需要结合实际情况选用测量方法。

1.2 抑郁的概念和测量 抑郁不是一种单一的负性情绪,更倾向于一种综合的情绪体验,个体除了悲伤的情绪外,还伴随着强烈的自责、痛苦^[18];其主要临床表现是情绪低落、言

基金项目: 2020年教育部人文社会科学研究项目(20YJAZH019)
230001 安徽省合肥市,中国科学技术大学附属第一医院护理部
*通信作者: 储爱琴,副主任护师; E-mail: 469351092@qq.com
本文数字出版日期: 2020-09-23

语减少、思维缓慢、反应迟钝、意识减退,出现强烈的负罪感,甚至出现自杀的情况^[19]。老年人抑郁在负性情绪上表现出的症状不明显,易表现为自主神经紊乱^[20]。目前关于抑郁的测量包含多种工具,分为两大类,其中一类是抑郁症的测量,即通过临床制定的各种诊断标准进行评价,常见的诊断标准有美国的《精神障碍疾病诊断和统计手册》^[21]和《中国精神障碍分类与诊断标准》^[22];另一类则是抑郁情绪的测量,即通过贝克抑郁量表、老年抑郁量表、抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表或流行病学研究中心抑郁量表等进行评价^[23-24]。目前关于老年人久坐行为与抑郁的研究中抑郁的测量则主要为符合美国的《精神障碍疾病诊断和统计手册》中抑郁症的诊断,或使用贝克抑郁量表、流行病学研究中心抑郁量表测量出抑郁情绪^[25-26]。

2 老年人久坐行为与抑郁的相关性研究

2.1 横向研究 老年人久坐行为与抑郁相关性的横向研究在国外已有多篇报道,结果均显示久坐行为与老年抑郁存在相关性。PARK等^[27]对85例社区有生活辅助设施的英国老年人进行身体功能、体育活动和久坐行为与抑郁的相关性研究,通过潜在剖面分析发现相较于生活方式活跃、高体力活动的老年人,有着高度久坐的生活方式、低体力活动的老年人抑郁情绪更明显。得克萨斯州一项针对120例韩国移民老年人抑郁症状影响因素的横断面调查发现看电视是老年人抑郁症状的影响因素^[28]。国内对于老年人久坐行为与抑郁相关性的研究目前报道较少,少数针对老年人群体力活动和抑郁的相关性研究发现体力活动的减少、久坐生活方式的增加是老年人发生抑郁的危险因素^[29]。通过对上述几篇横断面调查的梳理发现,研究均是小样本研究,且研究人群多有特定限制,使得上述研究结果的推广存在一定的局限性。此外,横断面调查无法证实因果关系,需要纵向研究进一步验证。

2.2 纵向研究 关于老年人久坐行为与抑郁的纵向研究在国外已有报道,均显示久坐行为可以预测老年人抑郁的发生,但在国内暂未开展。LUCAS等^[30]针对体育活动、久坐行为与抑郁患病风险在美国老年女性中进行了一项长达10年的前瞻性队列研究,结果发现看电视时间越长,老年女性患抑郁症的风险越大,其中与每周看1h电视的老年女性相比较,每周看电视时间 ≥ 21 h的老年女性患抑郁症的风险增加了1.13倍。LAMPINEN等^[31]对芬兰某城市社区老年人进行了一项长达8年的纵向研究,结果显示久坐不动、行动不便的老年人与行动能力良好、生活方式积极的老年人相比前者出现抑郁的风险约是后者的2.5倍。阿姆斯特丹一项针对老年人不良生活方式与抑郁患病风险的纵向研究显示,基线到随访后老年人群抑郁发生率从13.8%增加到20.3%,久坐不动的老年人比例从25.5%增加到35.2%,在调整混杂因素后,发现老年人出现抑郁症与久坐不动行为的发生密切相关^[32]。此外,在一项为期2年的英国老龄化纵向研究中发现,看电视时间越长,抑郁得分越高,但使用互联网时长则与抑郁得分呈负相关^[33]。上述研究普遍显示久坐行为是老年人抑郁的预测因素,无论是抑郁症还是抑郁情绪,久坐行为均是其重要的预测因子。然而对上述几项纵向研究进行深入分析后仍然发现其存在缺陷:一方面,虽然研究显示久坐行为是抑郁的纵向预测因素,

但不同的久坐时间对抑郁程度的影响不同,多数研究没有对久坐时间进行分析,致使久坐时间与抑郁的量效关系尚不清楚;另一方面,多数研究验证了看电视会增加抑郁的发生风险,但并非所有类型的久坐行为均与不良的心理有关,除看电视之外的其他类型(包括使用电脑及手机或被动娱乐等)久坐行为与抑郁的关系仍待今后进一步研究验证。

3 久坐行为与抑郁相关的作用机制

3.1 社会退缩假说 KRAUT等^[34]使用社会退缩假说解释久坐行为对抑郁的影响:当个体花费在互联网及互联网类似的其他被动的、非社交的娱乐活动(如看电视、阅读或听音乐)上的时间延长时可能会使得个体花费在社交活动上的时间缩短,并导致社会退缩行为的发生,而社会退缩行为与个体的抑郁等负性情绪的产生密切相关^[35]。此外,多媒体或网络设备的应用致使个体与亲朋好友面对面的沟通与联系减少,社会参与度下降。对个人而言,社会参与度降低与个体的生活质量降低、身心健康下降有关。当个体有更多的社会接触时,个人会表现出快乐的情绪,拥有更健康的身体;相反,社会参与度低,身体和心理水平下降,易出现抑郁或其他心理问题^[36]。

3.2 时间替代假说 久坐行为导致社会参与度下降,产生负性情绪的另一种合理解释是时间替代假说^[37]。时间替代假说的理论基础是时间的零和特征,即个体的社会活动时间是有限的,当个体在看电视或其他久坐活动中所花费的时间增加时,其其他社会活动中所花费的时间就会相应减少,致使社会参与度下降,社会互动的质和量减低,进而引发社交疏离,导致心情低落、情绪恶化,产生抑郁情绪^[38-39]。

3.3 炎症标志物的参与 炎症标志物的参与可能是解释久坐行为和抑郁之间联系的潜在机制。已有研究证明久坐时间(尤其是看电视)与炎症指标之间存在确定的联系,且这些联系是在排除体质指数和体育活动水平等混杂因素后得出的,具有一定的说服力^[40]。看电视等久坐行为的一大特点是缺乏肌肉收缩,而肌肉收缩可以刺激转录共激活因子如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 的表达,而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 则是通过释放肌动蛋白达到促进抗炎作用的目的^[41]。因此,看电视等久坐行为增加时,个体的肌肉收缩减少,抗炎作用减轻。同时,炎症因子在抑郁中的作用已经得到初步证实,促炎因子水平增加及抗炎因子水平减少与抑郁密切相关^[42]。总而言之,看电视等久坐行为对抑郁的影响是通过减少促炎因子的分泌,减轻抗炎作用而介导。另有研究表明,C反应蛋白在久坐行为引发抑郁的机制中扮演着重要角色^[43]。

4 对医疗保健工作的启发和指导

老年人久坐行为与抑郁的相关性研究结果基本显示久坐行为与老年人的抑郁发生存在一定联系,久坐行为是老年人抑郁的独立预测因子。这一结果为医疗保健工作人员制定老年人抑郁三级预防策略开辟了新的思路:(1)针对老年人抑郁的预防:久坐行为可以通过多种生理和心理机制诱发老年人抑郁的发生,因此要加大对有久坐生活方式老年人的关注力度,积极宣传久坐行为的弊端,并采用多种方式鼓励老年人积极参与社交活动,从而避免老年人抑郁的发生;(2)针

对老年人抑郁的筛查：老年人久坐行为是识别老年人抑郁风险可靠的评价指标之一，对于有长时间看电视及其他久坐行为相关生活方式的老年人，应加大抑郁的筛查力度，从而发现抑郁及潜在抑郁者；（3）针对老年人抑郁的治疗：对于患有抑郁的老年人，可以通过构建基于久坐行为角度的老年人抑郁干预方案，减少久坐时间，适度增加体力活动等方式，促进老年抑郁患者积极参与社会活动，并通过潜在的炎症作用机制，缓解老年人的抑郁症状。

5 小结

老年人久坐行为与抑郁存在相关关系，久坐行为是老年人抑郁的独立预测因素。社会退缩假说、时间替代假说及炎症标志物的参与可能是久坐行为对抑郁产生影响的作用机制。未来可以从久坐行为角度出发对老年人抑郁进行预防、筛查和治疗，从而维持并促进老年人身心健康。

本文文献检索策略：

以“老年人、久坐行为、久坐、静坐、抑郁、心理健康、关系、相关性”为中文关键词检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普信息资源系统和万方数据知识服务平台；以“older adults、Sedentary Behavior、Sedentary、Sitting Time、depression、mental health、psychological health、relationship”为英文关键词检索PubMed、Springer Link、Wiley Online Library、EMBASE。同时手工检索纳入文献的参考文献。检索时间为建库至2020年5月。纳入标准：研究主题为久坐行为、抑郁或久坐行为与抑郁的关系，研究类型包括横断面研究及队列研究。

作者贡献：蒋燕进行文章的构思与设计，文献/资料收集及整理，撰写论文，进行论文的修订；储爱琴进行文章的可行性分析，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LI D, ZHANG D J, SHAO J J, et al. A meta-analysis of the prevalence of depressive symptoms in Chinese older adults [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2014, 58 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.archger.2013.07.016.
- [2] AMEGBOR P M, BRAIMAH J A, ADJAYE-GBEWONYO D, et al. Effect of cognitive and structural social capital on depression among older adults in Ghana: a multilevel cross-sectional analysis [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2020, 89: 104045. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104045.
- [3] BOGA S M, SALTAN A. Identifying the relationship among sleep, mental status, daily living activities, depression and pain in older adults: a comparative study in Yalova, Turkey [J]. J Pak Med Assoc, 2020, 70 (2): 236-242. DOI: 10.5455/jpma.301384.
- [4] KANEKO H. Association of respiratory function with physical performance, physical activity, and sedentary behavior in older adults [J]. J Phys Ther Sci, 2020, 32 (2): 92-97. DOI: 10.1589/jpts.32.92.
- [5] MARIN K A, HERMSDORF H H M, CANAAN REZENDE F A, et al. A systematic review of cross-sectional studies on the association of sedentary behavior with cardiometabolic diseases and related biomarkers in South American adults [J]. Nutr Hosp, 2020, 37 (2): 359-373. DOI: 10.20960/nh.02740.
- [6] LU J K, XU Y S, XU Y L, et al. Sedentary behavior associated with obesity in rural-to-urban migrant children by comparison of those in rural and urban area in China [J]. Ijph, 2020. DOI: 10.18502/ijph.v48i11.3530.
- [7] HALLGREN M, NGUYEN T T, OWEN N, et al. Associations of sedentary behavior in leisure and occupational contexts with symptoms of depression and anxiety [J]. Prev Med, 2020, 133: 106021. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106021.
- [8] ROSENBERG D E, BELLETTIERE J, GARDINER P A, et al. Independent associations between sedentary behaviors and mental, cognitive, physical, and functional health among older adults in retirement communities [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71 (1): 78-83. DOI: 10.1093/gerona/glv103.
- [9] MATSON T E, ANDERSON M L, RENZ A D, et al. Changes in self-reported health and psychosocial outcomes in older adults enrolled in sedentary behavior intervention study [J]. Am J Health Promot, 2019, 33 (7): 1053-1057. DOI: 10.1177/0890117119841405.
- [10] 叶孙岳. 高职生久坐行为测量及其与抑郁水平关系 [J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23 (7): 1107-1110. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2015.07.042.
- [11] TREMBLAY M S, AUBERT S, BARNES J D, et al. Sedentary behavior research network (SBRN) — terminology consensus project process and outcome [J]. Int J Behav Nutr Phys Activity, 2017, 14 (1): 1-17. DOI: 10.1186/s12966-017-0525-8.
- [12] KOZEY-KEADLE S, LIBERTINE A, LYDEN K, et al. Validation of wearable monitors for assessing sedentary behavior [J]. Med Sci Sports Exerc, 2011, 43 (8): 1561-1567. DOI: 10.1249/mss.0b013e31820ce174.
- [13] ROSENBERG D E, NORMAN G J, WAGNER N, et al. Reliability and validity of the Sedentary Behavior Questionnaire (SBQ) for adults [J]. J Phys Act Health, 2010, 7 (6): 697-705. DOI: 10.1123/jpah.7.6.697.
- [14] LOU X W, HE Q. Validity and reliability of the international physical activity questionnaire in Chinese hemodialysis patients: a multicenter study in China [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 9402-9408. DOI: 10.12659/msm.920900.
- [15] 孙洁莹, 张学桐, 王竹影. 基于加速度计客观测量的老年人人体力活动、久坐行为与腰围的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 (1): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.01.058.
- [16] DE GREEF K P, DEFORCHE B I, RUIGE J B, et al. The effects of a pedometer-based behavioral modification program with telephone support on physical activity and sedentary behavior in type 2 diabetes patients [J]. Patient Educ Couns, 2011, 84 (2): 275-279. DOI: 10.1016/j.pec.2010.07.010.
- [17] THORP A A, HEALY G N, WINKLER E, et al. Prolonged sedentary time and physical activity in workplace and non-work contexts: a cross-sectional study of office, customer service and call centre employees [J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2012, 9: 128. DOI: 10.1186/1479-5868-9-128.

- [18] SACHSERICSSON N, HAJCAK G, SHEFFLER J L, et al. Putamen volume differences among older adults: depression status, melancholia, and age: [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31 (1): 39-49. DOI: 10.1177/0891988717747049.
- [19] 唐婧琼, 雷阳, 霍继荣, 等. 老年抑郁患者心理弹性研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (3): 756-759. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.094.
- [20] BARNES R, VEITH R C, RASKIND M A. Depression in older persons: diagnosis and management [J]. *West J Med*, 1981, 135 (6): 463-468.
- [21] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [M]. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2017: 706.
- [22] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34 (3): 184-188. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7884.2001.03.028.
- [23] ZHANG H, WANG S, WANG L, et al. Comparison of the Geriatric Depression Scale-15 and the Patient Health Questionnaire-9 for screening depression in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20 (2): 138-143. DOI: 10.1111/ggi.13840.
- [24] BECH P, KESSING L V, BUKH J D. The validity of dysthymia to predict clinical depressive symptoms as measured by the Hamilton Depression Scale at the 5-year follow-up of patients with first episode depression [J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70 (8): 563-566. DOI: 10.1080/08039488.2016.1180712.
- [25] VANDEPUTTE M, DE WEERD A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale [J]. *Sleep Med*, 2003, 4 (4): 343-345. DOI: 10.1016/s1389-9457 (03) 00059-5.
- [26] COSCO T D, PRINA M, STUBBS B, et al. Reliability and validity of the center for epidemiologic studies depression scale in a population-based cohort of middle-aged US adults [J]. *J Nurs Meas*, 2017, 25 (3): 476-485. DOI: 10.1891/1061-3749.25.3.476.
- [27] PARK S, THØGERSEN-NTOUMANIC, NTOUMANIS N, et al. Profiles of physical function, physical activity, and sedentary behavior and their associations with mental health in residents of assisted living facilities [J]. *Appl Psychol Health Well Being*, 2017, 9 (1): 60-80. DOI: 10.1111/aphw.12085.
- [28] KANG S Y, BASHAM R, KIM Y J. Contributing factors of depressive symptoms among elderly Korean immigrants in Texas [J]. *J Gerontol Soc Work*, 2013, 56 (1): 67-82. DOI: 10.1080/01634372.2012.734369.
- [29] 陈铭灵, 李为翊, 何丽华, 等. 体力活动与老年认知功能: 抑郁的中介作用 [J]. *老年医学与保健*, 2018, 24 (2): 205-210. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2018.02.032.
- [30] LUCAS M, MEKARY R, PAN A., et al. Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174 (9): 1017-1027. DOI: 10.1093/aje/kwr218.
- [31] LAMPINEN P, HEIKKINEN E. Reduced mobility and physical activity as predictors of depressive symptoms among community-dwelling older adults: an eight-year follow-up study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2003, 15 (3): 205-211. DOI: 10.1007/bf03324501.
- [32] VAN GOOL C H, KEMPEN G I, PENNINX B W, et al. Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam [J]. *Age Ageing*, 2003, 32 (1): 81-87. DOI: 10.1093/ageing/32.1.81.
- [33] HAMER M, STAMATAKIS E. Prospective study of sedentary behavior, risk of depression, and cognitive impairment [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46 (4): 718-723. DOI: 10.1249/mss.0000000000000156.
- [34] KRAUT R, PATTERSON M, LUNDMARK V, et al. Internet paradox. A social technology that reduces social involvement and psychological well-being? [J]. *Am Psychol*, 1998, 53 (9): 1017-1031. DOI: 10.1037//0003-066x.53.9.1017.
- [35] DESJARDINS L, BARRERA M, SCHULTE F, et al. Predicting social withdrawal, anxiety and depression symptoms in pediatric brain tumor survivors [J]. *J Psychosoc Oncol*, 2019, 37 (1): 22-36. DOI: 10.1080/07347332.2018.1535531.
- [36] WANG R, FENG Z, LIU Y, et al. Relationship between neighbourhood social participation and depression among older adults: a longitudinal study in China [J]. *Health Soc Care Community*, 2020, 28 (1): 247-259. DOI: 10.1111/hsc.12859.
- [37] ROBINSON J P, GODBEY G. Time for life: the surprising ways Americans use their time [M]. University Park: Pennsylvania State University Press, 1997.
- [38] 吴文汐, 喻国明. 竞争还是共生: 移动互联网对当前媒介格局的影响——基于媒介接触时间的研究 [J]. *现代传播*, 2016, 38 (10): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8770.2016.10.002.
- [39] HOLTFRETER K, REISIG M D, TURANOVIC J J. Depression and infrequent participation in social activities among older adults: the moderating role of high-quality familial ties [J]. *Aging Ment Health*, 2017, 21 (4): 379-388. DOI: 10.1080/13607863.2015.1099036.
- [40] LEAL L G, LOPES M A, BATISTA M L Jr. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1307. DOI: 10.3389/fphys.2018.01307.
- [41] PEDERSEN B K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25 (5): 811-816. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.02.010.
- [42] SMITH K J, AU B, OLLIS L, et al. The association between C-reactive protein, interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 102: 109-132. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.005.
- [43] HAMER M, POOLE L, MESSERLI-BURGY N. Television viewing, C-reactive protein, and depressive symptoms in older adults [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 33: 29-32. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.05.001.

(收稿日期: 2020-06-16; 修回日期: 2020-08-20)

(本文编辑: 贾萌萌)

• 临床诊疗 •

成年 17 α 羟化酶缺陷症二例临床特征及诊疗分析

刘君静, 任丽, 张卫, 游志清*, 程莹, 郎红梅, 郭蔚



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 目的 分析 2 例成年 17 α 羟化酶缺陷症患者的临床特征及诊疗经过, 以增强临床医生对该病的认识。

方法 收集西部战区总医院内分泌科分别于 2013 年、2019 年收治的 2 例成年 17 α 羟化酶缺陷症患者的临床资料, 分析其临床特征及诊疗经过。结果 2 例患者社会性别均为女性, 年龄分别为 24、31 岁, 成年后临床表现具有一定异质性, 但均存在不同程度的低钾血症、高血压、性腺发育及性征异常、肾上腺增生; 基因测序发现 2 例患者 CYP17A1 存在 2 处杂合突变, 其中共同变异位点为 CYP17A1: c.1459_c.1467delGACTCTTTC; 染色体核型检测发现 2 例患者染色体核型分别为 46XX、46XY。2 例患者经糖皮质激素治疗后症状缓解。结论 17 α 羟化酶缺陷症发病率低, 成年后临床表现具有一定异质性, 早期诊断、早期治疗可改善患者成年后生活质量, 临床医生应提高对该病的早期诊断、鉴别诊断水平。

【关键词】 肾上腺增生, 先天性; 类固醇 17- α -羟化酶; 17 α 羟化酶缺陷症; 成年人; 疾病特征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R 586.22 【文献标识码】 B DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.571

刘君静, 任丽, 张卫, 等. 成年 17 α 羟化酶缺陷症二例临床特征及诊疗分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1140-1143, 1157. [www.chinagp.net]

LIU J J, REN L, ZHANG W, et al. Clinical characteristics, diagnosis and treatment of 17 α -hydroxylase deficiency: analysis of two adults [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1140-1143, 1157.

Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of 17 α -hydroxylase Deficiency: Analysis of Two Adults LIU Junjing, REN Li, ZHANG Wei, YOU Zhiqing*, CHENG Ying, LANG Hongmei, GUO Wei

Department of Endocrinology, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

*Corresponding author: YOU Zhiqing, Associate chief physician; E-mail: 94099156@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics, diagnosis and treatment of two adults with 17 α -hydroxylase deficiency, expecting to improve clinicians' recognition of this disease. **Methods** Clinical data of two adults with 17 α -hydroxylase deficiency admitted to the Department of Endocrinology, the General Hospital of Western Theater Command in 2013 and 2019, respectively, were collected. Clinical manifestations and diagnostic and therapeutic process were analyzed in detail. **Results** The two patients were female in terms of social gender role, aged 24 and 31, respectively. Although their clinical manifestations in adulthood had some differences, they showed various degrees of hypokalemia, hypertension, abnormal sexual development and sexuality, and adrenal hyperplasia. Gene sequencing revealed that both of them had two heterozygous mutations in CYP17A1 gene, with CYP17A1: c.1459_c.1467delGACTCTTTC as the common variation site. The karyotypes of chromosomes were 46XX and 46XY by chromosome karyotype detection, respectively. Both of them were relieved after glucocorticoid treatment. **Conclusion** 17 α -hydroxylase deficiency has a low morbidity, and its clinical features may present certain degrees of variations in adult patients. Early diagnosis and treatment can improve the adulthood quality of life, thus clinicians should improve the levels of early diagnosis and differential diagnosis of the disease.

【Key words】 Adrenal hyperplasia, congenital; Steroid 17- α -hydroxylase; 17 α -hydroxylase deficiency; Adults; Disease attributes; Diagnosis; Therapy

先天性肾上腺皮质增生 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是一种常染色体隐性遗传病, 主要由参与肾上腺类固醇激素合成所需酶的先天缺陷引起, 不同基因型可诱导不同的表型, 其中 21-羟化酶缺乏最常见, 占有类型 CAH 的 90%~95%。17 α 羟化酶缺陷症 (17 α -hydroxylase deficiency,

17OHD) 是一种罕见的 CAH 类型, 由位于 10q24.3 染色体上的 CYP17A1 基因突变引起^[1], 估计发病率为 1/50 000~100 000, 约占所有 CAH 的 1%^[1-2]。本研究分析了 2 例成年 17OHD 患者的临床特征及诊疗经过, 旨在增强临床医生对 CAH 及其亚型 17OHD 的认识, 现报道如下。

1 病例简介

1.1 病例 1 社会性别: 女, 24 岁, 主因“反复头昏、乏力 11 年”而于 2013-12-27 入住西部战区总医院内分泌科。患

610083 四川省成都市, 西部战区总医院内分泌科

*通信作者: 游志清, 副主任医师; E-mail: 94099156@qq.com

本文数字出版日期: 2020-08-27

者13岁时因乏力、瘫软而发现血钾降低,经补钾治疗后好转,此后每年需静脉补钾,平素稍觉四肢无力时口服氯化钾注射液即可消失;18岁时因头痛而发现血压升高,最高达210/100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),平素间断口服降压药物(具体不详),血压控制在140~150/70~100 mm Hg。患者为顺产,出生时体质量正常,生长过程中身高、体质量、智力与同龄人无明显差异;无月经来潮,未婚未育。患者父母体健、非近亲结婚,育有两女;患者妹妹身体健康。查体:体温为37.2℃,脉搏为70次/min,呼吸频率为16次/min,血压为171/116 mm Hg,身高为161 cm,体质量为52 kg,体质指数(BMI)为20.1 kg/m²;体型偏瘦,全身皮肤偏黑,无明显色素沉着,皮下脂肪少,乳房无发育、无乳晕及色素沉着,心、肺、腹无明显异常,无阴毛、腋毛分布,外阴幼稚,阴蒂肥大,双下肢无水肿。

1.2 病例2 社会性别:女,31岁,主因“血压升高5年余,肌肉酸痛、乏力2周”而于2019-02-28入住西部战区总医院内分泌科。患者于5年前在当地医院就诊并发现血压升高,最高达186/110 mm Hg,平素未服用降压药物,自测收缩压波动于140~150 mm Hg,因无明显不适而未进一步诊治。患者入院1周前因乏力、肌肉酸痛至当地医院就诊,查血压偏高(具体不详),行电解质检查发现血钾为1.6 mmol/L,予以补钾、降压等治疗后症状好转,复查血钾逐步恢复正常,住院期间行腹部CT发现双侧肾上腺占位性改变并建议至上级医院进一步诊治,遂就诊于西部战区总医院内分泌科。既往史:患者10余年前因月经未来潮而于当地医院检查并诊断为“先天性始基子宫”,4年前因手部创伤后发现“骨骼未闭合”,均未进一步诊治。患者为弃儿,养母诉其幼时瘦小,但生长过程中身高、体质量、智力与同龄人无明显差异;24岁结婚,配偶体健,未生育。家族史不详。查体:体温为36.3℃,脉搏为104次/min,呼吸频率为20次/min,血压为131/93 mm Hg,身高为168 cm,体质量为51.4 kg, BMI为18.2 kg/m²;体形消瘦,四肢细长,全身皮肤无色素沉着,气管居中,未见喉结,甲状腺不大,乳房未发育、无乳晕,心、肺、腹无明显异常,无阴毛、腋毛分布,阴蒂肥大,双侧腹股沟区可触及一包块、无压痛、活动度可,双下肢无水肿。

1.3 实验室及影像学检查 2例患者均在住院期间完善实验室检查,包括血常规、尿常规、便常规、生化指标(肝肾功能指标、血糖、血脂指标、电解质)、24 h尿电解质、性激素、血浆皮质醇及促肾上腺皮质激素(ACTH)节律、24 h尿游离皮质醇、垂体激素、醛固酮、肾素活性、甲状腺功能、儿茶酚胺等,并行肾上腺CT、妇科超声检查,病例2还行双手X线及骨密度检查。

1.4 基因测序、染色体核型检测 病例1乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝外周血外送至金域检验进行17OHD和/或17,20裂解酶缺陷症CYP17A1基因测序及外周血染色体核型检测;病例2 EDTA抗凝外周血外送至智因东方进行先证者全外显子测序,并自行前往四川大学华西医院进行外周血染色体核型检测。

本文要点:

17 α 羟化酶缺陷症在临床上较为罕见,主要表现为不同程度的低钾血症、高血压、性腺发育及性征异常、肾上腺增生。本研究中2例患者分别以低钾血症、高血压起病,而由于低钾血症、高血压在临床上并不少见且经对症处理可较快缓解,因此初诊时极易忽视对其病因的探索,之后依据病情迁延、反复及性发育异常虽可逐步确诊,但确诊时间常会延迟至初次发病后数年,甚至成年后才能被确诊。17 α 羟化酶缺陷症患者长期存在的病理生理改变及性发育异常除会对器官功能造成影响外,还会带来很多心理问题及社会问题,因此需早期诊断、及时干预以达到改善预后、提高生活质量的目的。

2 结果

2.1 临床表现 2例患者社会性别均为女性,青春期无月经来潮,伴性腺发育异常且无第二性征发育,并均以低钾血症、高血压为主要表现而住院诊治;2例患者外观均为四肢细长、体型偏瘦,缺乏女性柔和气质,其中病例2双侧腹股沟区发现疑似隐睾包块。2例患者成年后明确诊断年龄分别为24岁、31岁。

2.2 实验室检查结果 2例患者24 h尿钾、卵泡期促卵泡生成素、卵泡期黄体激素、促肾上腺皮质激素均升高,血钾、雌二醇、孕酮、硫酸脱氢表雄酮、血浆皮质醇、17羟孕酮(仅病例2)、24 h尿游离皮质醇均不同程度降低,睾酮均在参考范围内,详见表1;病例1醛固酮正常,病例2高醛固酮低肾素活性、醛固酮/肾素比值明显升高,进一步行0.9%氯化钠溶液负荷试验发现负荷后醛固酮为256.8 ng/L、醛固酮未被抑制在50.0 ng/L内。2例患者血、尿、便常规及肝肾功能指标、血糖、血脂指标、甲状腺功能指标、儿茶酚胺、垂体激素均未见明显异常。

2.3 影像学检查结果 2例患者肾上腺CT检查均提示肾上腺存在不同程度增生及多发结节样占位性改变(病例1有诊断报告但肾上腺CT检查结果无法获取,病例2肾上腺CT检查结果见图1)。病例1妇科超声检查提示先天性始基子宫、卵巢显示不清,病例2妇科超声检查提示双侧腹股沟区低回声结节、疑似隐睾、未见正常子宫及双附件。病例2双手X线检查提示骨骼未闭合,骨密度检查提示骨量减低。

2.4 基因测序、染色体核型检测结果 2例患者CYP17A1基因均存在2处杂合突变,其中共同变异位点为CYP17A1:c.1459_c.1467delGACTCTTTC,病例1另一变异位点为c.1084C>T,病例2另一变异位点为c.286(exon1)C>T(见图2~3)。病例1染色体核型为46XX,与社会性别一致;病例2染色体核型为46XY,与社会性别不一致。

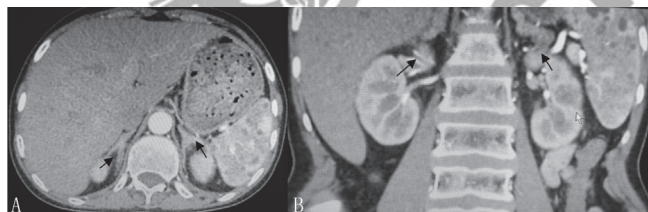
2.5 治疗及随访 病例1住院期间给予氯化钾缓释片(1 g/次、3次/d)、硝苯地平控释片(30 mg/次、1次/d)、泼尼松(8:00服5.0 mg,16:00服2.5 mg)治疗,血压控制可、血钾恢复正常后出院;出院后口服泼尼松(8:00服5.0 mg,16:00服2.5 mg),2周后复诊无明显不适,血压正常,血钾为4.71 mmol/L,ACTH为33.6 ng/L,醛固酮为86.80 ng/L,

表 1 2 例成年 17OHD 患者部分实验室检查结果

Table 1 Partial laboratory examination results of the two adults with 17 α -hydroxyase deficiency

项目	病例 1	病例 2	参考范围
血钾 (mmol/L)	2.27	3.13	3.50~5.30
24 h 尿钾 (mmol/24 h)	30.72	51.59	51.10~102.30
卵泡期黄体激素 (U/L)	27.26	46.95	2.10~10.89
卵泡期促卵泡生成素 (U/L)	68.43	85.00	3.85~8.78
卵泡期雌二醇 (ng/L)	3.58	31.00	27.00~122.00
卵泡期孕酮 (μ g/L)	12.67	13.26	0.31~1.52
睾酮 (μ g/L)	0.69	0.20	0.01~0.75
硫酸脱氢表雄酮 (μ g/dl)	5.70	6.30	8.00~188.00
17 羟孕酮 (nmol/L)	未测	16.0	<30.0
血浆皮质醇 (μ g/dl)			
8: 00	0.40	0.82	6.70~22.60
16: 00	0.36	0.66	<10.00
24: 00	0.26	0.50	—
促肾上腺皮质激素 (ng/L)			
8: 00	435.0	102.0	0~46.0
16: 00	245.0	93.5	0~46.0
24: 00	122.0	57.5	0~46.0
24 h 尿游离皮质醇 (μ g/24 h)	27.36	28.42	58.00~403.00
醛固酮 (ng/L)	223.12 (立位)	461.31 (卧位)	45.00~175.00 (卧位), 98.00~275.00 (立位)
肾素活性 (ng $\cdot$ ml ⁻¹ $\cdot$ h ⁻¹)	未测	1.04 (卧位)	0.05~0.79 (卧位)

注: — 表示无相关数据



注: A 为横断面, B 为冠状位, 示肾上腺不同程度增生及多发结节样占位性改变 (箭头所示), 伴不均匀强化

图 1 病例 2 肾上腺 CT 检查结果

Figure 1 CT examination results of adrenal glands of Case 2

之后失访。病例 2 住院期间给予哌唑嗪片 (1 mg/次、3 次/d)、氯化钾缓释片 (1 g/次、3 次/d), 诊断明确且病情稳定后出院; 出院后口服醋酸地塞米松 (0.25 mg/次、1 次/d), 1 个月后复诊无不适, 血压正常, 复查血钾为 4.06 mmol/L, 血钠为 140.00 mmol/L, ACTH 为 44.9 ng/L, 血浆皮质醇为 0.43 μ g/dl, 3 个月后进行电话随访, 患者诉无不适, 复查血钾、血压均正常, 遂嘱其尽快行腹腔镜包块切除术。

3 讨论

由于 CYP17A1 基因主要编码具有活性的 17 α 羟化酶和 17, 20 碳链裂解酶的细胞色素 P450c17 酶, 因此 CYP17A1 基因突变可表现为 17 α 羟化酶和/或 17, 20 碳链裂解酶缺陷^[3], 多数患者两种酶常同时存在缺陷^[4]。研究表明, 类固醇激素

参考序列

受检者
c. 1084C>T
杂合突变

参考序列

受检者
c. 1459 1467del
GACTCTTC
杂合突变

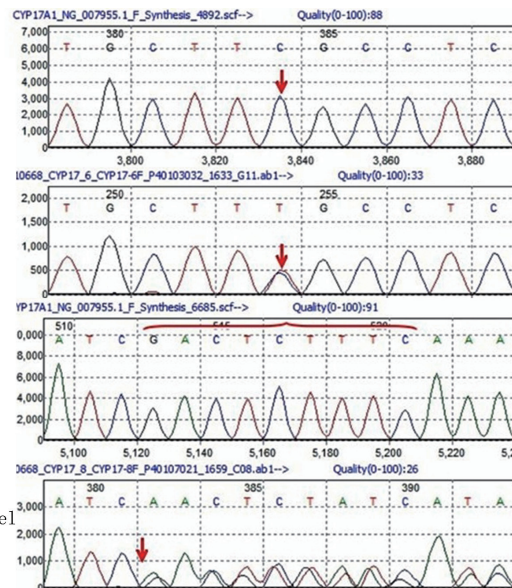
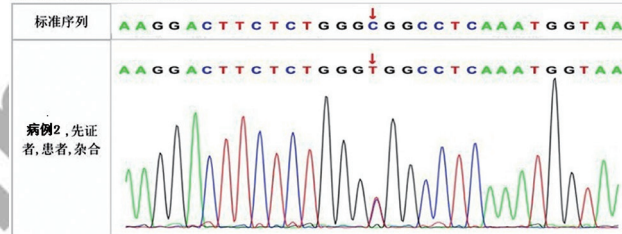


图 2 病例 1 基因测序结果

Figure 2 Gene sequencing results of Case 1

CYP17A1:c. 286 (exon1) C>T:



CYP17A1:c. 1459 (exon8) _c. 1467 (exon8) del GACTCTTC:

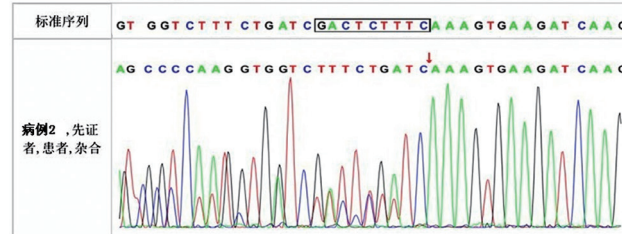


图 3 病例 2 基因测序结果

Figure 3 Gene sequencing results of Case 2

合成通路受阻会导致 17 羟孕酮、11- 去氧皮质醇、皮质醇、硫酸脱氢表雄酮、雄烯二酮和睾酮下降^[5]及盐皮质激素合成通路增强, 进而造成机体产生过剩的 11- 去氧皮质酮、皮质酮, 其中以 11- 去氧皮质酮升高最为显著。11- 去氧皮质酮具有强盐皮质激素作用^[6], 可导致钠水潴留、钾离子流失并通过抑制肾素-血管紧张素系统而引发低肾素活性, 临床表现为高血压、低钾血症; 此外, 11- 去氧皮质酮还具有糖皮质激素和盐皮质激素作用, 因此 17OHD 患者较少出现肾上腺皮质功能低下的临床表现, 且几乎不会出现威胁生命的肾上腺危象, 但可能导致初次确诊时间延迟。既往报道的 17OHD 病例醛固酮表现不一致, 降低、正常或升高均有报道^[7-8], 但极少提及原发性醛固酮增多症的确诊试验。本研究中病例 1 醛固酮正常, 病例 2 醛固酮及醛固酮/肾素比值均明显升高, 进一步行 0.9% 氯化钠溶液负荷试验发现其负荷后醛固酮未被抑制在

50.0 ng/L 内, 达到原发性醛固酮增多症诊断标准, 结合其性发育异常及糖皮质激素治疗后临床转归提示 17OHD 患者可能会出现原发性醛固酮增生症 0.9% 氯化钠溶液负负荷试验阳性。

在性发育方面, 由于 17OHD 可导致肾上腺、性腺中硫酸脱氢表雄酮及雄烯二酮合成障碍并最终引发雌、雄激素水平降低及性征发育异常, 因此疑诊该病时应行染色体核型检测。CHORMANSKI 等^[9] 研究指出, 染色体核型为 46XX 的 17OHD 患者如在青春期前不发生高血压或低钾血症则无不适症状或体检异常, 且常因青春期延迟、原发性闭经和缺乏第二性征就诊; 染色体核型为 46XY 的 17OHD 患者外生殖器表型可从女性到含糊不清或小的男性生殖器, 呈男性假两性畸形, 如表型为女性则可能有腹股沟疝或腹股沟肿块病史, 且在青春期前若未被发现则会与染色体核型为 46XX 的 17OHD 患者一样因青春期延迟、原发性闭经和缺乏第二性征而就诊, 同时此类患者查体可发现会阴部为盲端, 常被误认为阴道但缺乏女性内部生殖器, 影像学检查常提示睾丸隐匿或位于腹股沟内。本研究中 2 例患者社会性别均为女性, 第二性征与上述描述一致, 染色体核型分别为 46XX、46XY, 其中病例 2 外生殖器表型与染色体核型不同, 呈男性假两性畸形。

在诊断方面, 一项来自巴西的研究结果显示, 17OHD 确诊前误诊率高, 最常误诊为原发性高血压病 (55%)、单纯性腺发育不良 (35%) 及雄激素抵抗综合征 (21%); 初诊和确诊的中位年龄分别为 13.2、16.5 岁, 平均诊断时间间隔为 3.2 年^[10]。本研究中 2 例患者均因低钾血症伴高血压就诊, 极易误诊为原发性醛固酮增多症。对于青春发育后期第二性征及月经初潮均未出现者, 进行肾上腺皮质激素、性激素及肾上腺影像学检查对初步诊断 17OHD 具有重要作用, 但确诊依赖于基因检测, 最好对家族成员同时行基因检测, 即家系筛查。本研究中 2 例患者因其家属拒绝或无法联系到亲生父母而未完成家系筛查。需要指出的是, 17OHD 可由多个或单个基因突变引起, 近期有学者总结了在 PubMed 发表的 181 例 17OHD 患者基因突变情况, 发现其中 70 例 (38.6%) 为 c.985_987delinsAA (p.Y329K) 突变, 55 例 (30.4%) 为 c.1459-1467del (p.487_489del) 突变, 其余 43 例 (31%) 为其他突变^[11]。本研究中 2 例患者 CYP17A1 基因均存在 2 处杂合突变, 其中共同变异位点为 CYP17A1: c.1459_c.1467delGACTCTTTC, 为 CYP17A1 基因常见突变位点。

在治疗方面, 由于 17OHD 患者体内高水平的皮质酮及去氧皮质酮具有一定糖皮质激素作用, 因此患者几乎不会出现肾上腺危象, 但患者仍有乏力、精神差、抵抗力差等糖皮质激素缺乏表现, 需补充充足的糖皮质激素以改善上述症状, 同时需通过抑制 ACTH 而减少盐皮质激素分泌以纠正低钾血症及高血压, 目前常用药物为地塞米松。本研究中 2 例患者分别服用泼尼松、地塞米松进行治疗, 后期随访发现其血压、血钾均恢复正常, 高水平的 ACTH 也下降至参考范围。蒋建发等^[12] 通过对 30 例染色体核型为 46XY 的 17OHD 患者进行腹腔镜下性腺切除术发现, 大部分患者性腺组织位于腹股沟内口处, 少部分位于腹股沟管内, 术后病理学检查提示为发

育不良的睾丸组织, 少数患者发现性腺及相关肿瘤。因此, 对于明确诊断的染色体核型为 46XY 的 17OHD 患者, 应尽早行性腺切除术, 而对于社会性别选择为女性的染色体核型为 46XY 及 46XX 的 17OHD 患者, 可进行雌激素补充治疗。

有研究表明, 17OHD 患者经周期性雌/孕激素治疗后阴毛和腋毛生长情况与正常成人相似^[13], 但 TURAN 等^[14] 研究发现 17OHD 患者即使经高剂量雌激素治疗也无法实现完全的乳房发育, 推测其乳腺发育受损可能是由高孕酮和低雌激素生物合成导致乳腺组织中雌激素/孕酮失衡所致。有学者对 1 例 17OHD 患者采用激素替代治疗诱导子宫内膜成熟、促性腺激素诱导排卵, 结果显示应用促性腺激素后虽有卵泡生长和排卵, 但子宫内膜厚度不足, 推测长期暴露于高水平孕酮可能导致子宫内膜不成熟和子宫内膜对雌激素治疗不敏感^[15]; 但也有研究表明雌激素治疗可有效降低染色体核型为 46XY 的女性 17OHD 患者性激素不足引起的预期成年身高过高的可能性^[13], 提高骨量并减少持续性骨丢失^[16]。因此, 虽然对 17OHD 患者进行雌激素治疗很难使其恢复正常女性性征及生育能力, 但在一定程度上改善了其女性性征、家庭生活质量、性激素缺乏并减少了糖皮质激素治疗对骨代谢的不良影响。

综上所述, 17OHD 发病率低, 成年后临床表现具有一定异质性, 而早期诊断、早期治疗可改善患者成年后生活质量, 因此临床医生应加强对该病的认识并提高早期诊断、鉴别诊断水平, 以避免误诊、漏诊。

作者贡献: 刘君静、游志清进行文章的构思与设计; 刘君静、任丽、张卫进行资料及文献整理; 刘君静进行论文撰写及修订; 游志清、程莹、郭蔚负责文章质量控制及审核, 监督管理; 郎红梅进行部分论文及英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] OH Y K, RYOO U, KIM D, et al. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in three siblings with primary amenorrhea and absence of secondary sexual development [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2012, 25 (5): e103-105. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.05.008.
- [2] KRONE N, ARLT W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23 (2): 181-192. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.014.
- [3] SUN M, YAN X, FENG A, et al. A novel compound heterozygous mutation in the CYP17A1 gene in a patient with 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency [J]. Discov Med, 2017, 24 (133): 175-182.
- [4] WINTER J S, COUCH R M, MULLER J, et al. Combined 17-hydroxylase and 17, 20-desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 68 (2): 309-316. DOI: 10.1210/jcem-68-2-309.
- [5] BIASON-LAUBER A, BOSCARO M, MANTERO F, et al. Defects of steroidogenesis [J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33 (10): 756-766. DOI: 10.1007/BF03346683.

(下转第 1157 页)

• 临床诊疗 •

复合型甘油激酶缺乏症一例临床资料及基因变异分析



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

崔清洋, 桑桂梅, 曹银利, 尚云, 唐成和*

【摘要】 复合型甘油激酶缺乏症是一种由Xp21染色体部分缺失引起的相邻基因综合征,主要表现为甘油激酶缺乏、肾上腺皮质功能低下、杜氏肌营养不良和智力发育落后,及时行基因检测可早期诊断。本文报告了1例复合型甘油激酶缺乏症新生儿患儿,其主要表现为肾上腺皮质功能减退(低钠血症和高钾血症)、高肌酸激酶血症和高甘油尿症,经家系全外显子及CNV Seq检测最终确诊。

【关键词】 复合型甘油激酶缺乏症;高肌酸激酶血症;高甘油尿症;Xp21

【中图分类号】 R 725.8 **【文献标识码】** B DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.640

崔清洋, 桑桂梅, 曹银利, 等. 复合型甘油激酶缺乏症一例临床资料及基因变异分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1144-1147. [www.chinagp.net]

CUI Q Y, SANG G M, CAO Y L, et al. Clinical and gene variation analyses of a case of complex glycerol kinase deficiency [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1144-1147.

Clinical and Gene Variation Analyses of a Case of Complex Glycerol Kinase Deficiency CUI Qingyang, SANG Guimei, CAO Yinli, SHANG Yun, TANG Chenghe*

Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China

*Corresponding author: TANG Chenghe, Chief physician; E-mail: tch8275@163.com

【Abstract】 Complex glycerol kinase deficiency is a kind of contiguous gene syndrome caused by partial deletion of Xp21 chromosome, which is mainly manifested as glycerol kinase deficiency, adrenal cortical dysfunction, Duchenne muscular dystrophy and mental retardation. Timely gene detection is helpful for early diagnosis. This paper reported a neonatal case of complex glycerol kinase deficiency with manifestations mainly consist of adrenocortical hypofunction (hyponatremia and hyperkalemia), elevated creatine kinase and urine glycerol levels. Whole exome sequencing and CNV Seq tests were performed to confirm the diagnosis.

【Key words】 Complex glycerol kinase deficiency; HyperCKemias; Hyperglycyluria; Xp21

复合型甘油激酶缺乏症(complex glycerol kinase deficiency, CGKD)是一种呈X-连锁隐性遗传的相邻基因综合征,通常由Xp21染色体位点的部分缺失发展而来,包括导致甘油激酶缺乏症(glycerol kinase deficiency, GKD, OMIM# 307030)、先天性肾上腺发育不良(adrenal hypoplasia congenita, AHC, OMIM# 300200)、杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD, OMIM# 310200)和智力残疾等多种发育缺陷的基因^[1-3],常被误诊为其中的一种疾病。CGKD的症状与基因缺失的程度有关,可以在出生早期发病,男性发病占绝大多数。CGKD诊断主要依据临床和实验室检查结果,确诊主要依据基因检测发现Xp21位点缺失,并且可识别女性携带者。AHC症状较为严重,如不予以及时治疗,可在新生儿期死亡,而GKD症状一般为AHC掩盖;DMD早期可无明显症状,仅在实验室检查结果中体现。本文回顾性分析了1

例新生儿期CGKD患儿的临床资料和基因检测结果,以期加强临床医生对本病的认识。

1 病例简介

患儿,男,12 d,因呛水后哭闹、拒乳1 d,加重伴心律失常0.5 d而于2019-11-22入住新乡医学院第一附属医院。1 d前患儿呛水后出现哭闹不安,伴喉鸣及拒乳,无发热,无呕吐泡沫及呼吸急促,无四肢抖动及意识障碍,就诊于当地医院,诊断为“新生儿重症肺炎;新生儿高胆红素血症;心肌损害;新生儿低血糖?休克”,予以鼻导管吸氧,碳酸氢钠扩容纠酸、头孢哌酮舒巴坦及炎琥宁抗炎后喉鸣减轻;0.5 d前患儿出现心率加快(160次/min),伴血氧饱和度(SpO₂)下降(具体数值不详)及皮肤发绀,予以经鼻持续气道正压通气(nCPAP)辅助通气后SpO₂上升至90%以上,但40 min后心率下降至56次/min,且SpO₂亦下降,予以胸外心脏按压、复苏囊加压辅助通气及肾上腺素和阿托品升高心率后,心率上升至90次/min,SpO₂维持在85%左右,为进一步诊治由本院120接诊至本科。患儿系第二胎第二产,足月剖宫产,

453100 河南省卫辉市,新乡医学院第一附属医院儿科

*通信作者:唐成和,主任医师;E-mail: tch8275@163.com

本文数字出版日期:2020-09-23

出生时无产伤史, Apgar 评分不详。父母体健, 非近亲结婚。患儿姐姐2岁, 体健。入院体格检查: 一般情况较差, 反应较差, 皮肤稍黄染, 前囟平软, 气管插管状态, 口唇稍发绀, 双肺呼吸音粗, 可闻及痰鸣音, 心率82次/min、律齐, 心音稍低钝, 腹部查体无异常, 四肢肌张力及肌力可, 原始反射未引出。外院实验室检查结果: 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 99 U/L (参考范围: 9~50 U/L), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 603 U/L (参考范围: 15~40 U/L), 总胆红素 (TBil) 179 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 0~25 $\mu\text{mol/L}$), γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) 1 125 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 10~60 $\mu\text{mol/L}$), 总胆汁酸 (TBA) 23 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 0~10 $\mu\text{mol/L}$); 心肌酶: 乳酸脱氢酶 (LDH) 1 666 U/L (参考范围: 313~618 U/L), 肌酸激酶 (CK) 27 343 U/L (参考范围: 55~170 U/L), 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 1 400 U/L (参考范围: 0~25 U/L)。入院后实验室检查: 床旁心电图提示室性心动过速 (呈快慢交替, 心率快时血压下降, 心率慢时血压正常); 动脉血气分析: pH 7.51, 氧分压 (PO_2) 183 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) (参考范围: 80~100 mm Hg), 二氧化碳分压 (PCO_2) 19.2 mm Hg (参考范围: 35~45 mm Hg), K^+ 7.6 mmol/L (参考范围: 3.5~5.5 mmol/L), Na^+ 131 mmol/L (参考范围: 135~145 mmol/L), Ca^{2+} 0.85 mmol/L (参考范围: 1.17~1.29 mmol/L), Cl^- 95 mmol/L (参考范围: 99~107 mmol/L), 血乳酸 (Lac) 3.1 mmol/L (参考范围: 0.5~1.7 mmol/L), 碱剩余 (BE-) 4.5 mmol/L (参考范围: -3.0~3.0 mmol/L), 碳酸氢盐 15 mmol/L (参考范围: 22~26 mmol/L), 提示过度通气及 AG 增高型代谢性酸中毒并呼吸性碱中毒; 电解质: Na^+ 122 mmol/L (参考范围: 137~147 mmol/L), K^+ 8.0 mmol/L (参考范围: 3.5~5.3 mmol/L), Cl^- 89.2 mmol/L (参考范围: 98~107 mmol/L), Ca^{2+} 2.11 mmol/L (参考范围: 2.08~2.8 mmol/L), P 2.39 mmol/L (参考范围: 0.81~1.15 mmol/L), Mg^{2+} 1.11 mmol/L (参考范围: 0.7~1.0 mmol/L); 肝功能: ALT 174 U/L, AST 780 U/L, TBil 165.9 $\mu\text{mol/L}$, 总蛋白 (TP) 70 g/L (参考范围: 65~85 g/L), 白蛋白 (ALB) 42 g/L (参考范围: 40~55 g/L), γ -GT 1 014 $\mu\text{mol/L}$; 心肌酶: LDH 9 840 U/L, CK 68 000 U/L, CK-MB 2 320 U/L; 肌红蛋白 (MYO) 11 210 ng/ml (参考范围: 0~121 ng/ml), 肌钙蛋白 I (cTnI) 0.230 ng/ml (参考范围: 0~0.034 ng/ml), B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 42 900 pg/ml (参考范围: 0~250 pg/ml)。血常规、肾功能及凝血六项未见异常。胸片提示双肺纹理模糊; 心脏彩超提示肺动脉压力 41 mm Hg, 左房室瓣及右房室瓣关闭不全 (中度); 复查心脏彩超提示左房室瓣关闭不全。入院诊断为: (1) 新生儿肺炎; (2) 新生儿阵发性室性心动过速; (3) 心肌损害; (4) 心功能不全; (5) 新生儿电解质紊乱; (6) 进行性肌营养不良。给予呼吸支持、抗感染、抗心律失常、保肝、营养心肌、纠正电解质紊乱及静脉营养治疗和调整呼吸机参数。针对心律失常的治疗: 先给予阿托品 0.01~0.03 mg/kg 升高心率, 但心率较快上升至 242 次/min, 也较快下降至 70~80 次/min, 再予以利多卡因复律, 约 1 h 后仍未复律, 给予葡萄糖酸钙对抗 K^+ 心肌毒性 1 h 后复律, 心率维持在 160 次/min 左右。因不能排除遗传代谢病可能, 送检血及尿标本并行串

联质谱及尿气相色谱-质谱检查, 结果提示尿甘油明显升高, 达 309.5 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围: 0~20.2 $\mu\text{mol/L}$), 随机肾上腺皮质功能二项结果显示皮质醇 2 $\mu\text{g/dl}$ (参考范围: 5~25 $\mu\text{g/dl}$), 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 258 pg/ml (参考范围: 0~46 pg/ml), 结合电解质和外院 CK 及本院 CK 检查结果, 临床诊断为 CGKD, 因家庭经济困难患儿家属要求出院, 也未予以激素口服治疗。

患儿出院 1 d 后因发热 0.5 d 再次入院, 入院当天外送患儿及其父母和姐姐外周血标本至北京康旭医学检验所行基因检测。入院后给予抗感染治疗后发热缓解, 继续补充 3% 氯化钠溶液纠正低钠血症, 但收效甚微, 仍未使用糖皮质激素及盐皮质激素。进一步检查: 颅脑及双侧肾上腺 MRI 未见异常; 皮质激素两项 3 次检查: 8: 00 皮质醇 22 $\mu\text{g/dl}$ (参考范围: 5~25 $\mu\text{g/dl}$), ACTH 124 pg/ml (参考范围: 0~46 pg/ml); 16: 00 皮质醇 26.8 $\mu\text{g/dl}$ (参考范围: 2.5~12.5 $\mu\text{g/dl}$), ACTH 93 pg/ml (参考范围: 0~23 pg/ml); 24: 00 皮质醇 24 $\mu\text{g/dl}$ (参考范围: 1~8 $\mu\text{g/dl}$), ACTH 82.6 pg/ml; 1 周后复查皮质激素两项 3 次检查: 8: 00 皮质醇 14 $\mu\text{g/dl}$, ACTH 64 pg/ml; 16: 00 皮质醇 20.3 $\mu\text{g/dl}$, ACTH 668 pg/ml; 24: 00 皮质醇 17 $\mu\text{g/dl}$, ACTH 141.0 pg/ml, 均提示皮质醇未见明显异常, 但 ACTH 不同程度升高。高血压四项 (肾素、血管紧张素 I、血管紧张素 II 和醛固酮) 均未见异常。外送血标本经全外显子测序并通过 CNV Seq 验证发现受检者及其母亲 Xp21.3-p21.1 (chrX:25093883-34157184) 区域存在缺失变异, 长度约为 9.063 Mb, 缺失区域内基因包括 MIR548F5、IL1RAPL1、FTHL17、MAGEB2、MAGEB3、GK、CXorf21、MAGEB5、VENTXP1、NR0B1、MAGEB1、PPP4R3CP、MAGEB4、MAGEB18、MIR4666B、DCAF8L1、FAM47A、MIR3915、MAGEB6、DCAF8L2、TAB3-AS1、TAB3、MAGEB10、DMD、MIR6134, 未发现受检者父亲及其姐姐存在上述变异。上述缺失基因收录在 OMIM 数据库中的致病基因有 IL1RAPL1、GK、NR0B1 和 DMD, 且这 4 个基因全部整体缺失。至此, 患儿 CGKD 诊断明确, 因国内无氟氢可的松, 出院后患儿口服醋酸氢化可的松 (上海上药信谊药厂有限公司, 生产批号: 019190902), 每次 10~20 mg/m^2 , 2 次/d, 后复查 Na^+ 较前稍升高 (见表 1)。

2 讨论

相邻基因综合征由相邻多个基因位点缺失所致, 通常为偶发, 可通过高分辨率核型分析或荧光原位杂交 (FISH) 诊断。相邻基因综合征相关的基因位于常染色体或性染色体上。常染色体相邻基因综合征 (如 22q11.2 微缺失综合征和 WAGR 综合征-肾母细胞瘤、无虹膜和生长迟缓) 通常有特征性临床表现, 与特定代谢模式无关。CGKD 是一种由 Xp21 染色体部分缺失引起的相邻基因综合征, 目前尚无本病发病率的报道, 但范瑞等^[4]通过分析截至目前已报道的百例男性病例发现, 其症状取决于缺失基因片段的大小^[5]。AHC、DMD 和 GKD 的基因位点距离最近, 组合的形式常有 AHC-GKD-DMD、AHC-DMD、DMD-GKD, 其中以复合型 AHC-GKD-DMD 最为常见。

与常染色体相邻基因综合征不同, CGKD 无特殊的畸形

特征,患者多为男性,女性通常是无症状携带者,但女性可能有轻度至中度智力残疾,部分患者可能表现出 CGKD 的临床特征(如核型为 45,X 的 Turner 综合征患者)。

本例患儿入院前及入院时因明显的高肌酸激酶血症首先考虑 DMD,且患儿出生时 Na^+ 、 K^+ 未见异常,入院时单纯高钾血症及低钠血症而无皮肤色素沉着不易与肾上腺皮质发育不良相关联,通过新生儿常规遗传代谢病筛查才得以确诊。

GKD 的 GK 基因位于 Xp21.3,长度约为 98.1 kb,包括 21 个外显子,编码甘油激酶(糖异生途径的限速酶)。目前已发现的 GK 基因超过 20 种变异。AHC 的 NROB1 基因位于 Xp21-Xp21.2,长度约为 25.18 kb,包含 2 个外显子,编码孤儿核受体,存在于正在发育的肾上腺、性腺、下丘脑和垂体^[6]。DMD 基因是人类基因组中最大的基因之一,位于 Xp21.2,长度约为 2.26 Mb,包含 79 个外显子,60% 的变异为大片段缺失,罕见部分重复、小缺失及单碱基替代变异^[7]。IL1RAPL1 基因位于 Xp21.3-Xp22.1,长度约为 1.39 kb,包含 11 个外显子,与 DMD 基因比邻,在神经系统高表达,与认知及精神发育有关^[8]。

AHC 是由位于 X 染色体上的 DAX1 基因(或 NROB1 基因)缺失引起,可导致矿物质和糖皮质激素缺乏,但二者通常为 CGKD 的首发症状。AHC 一般出现于出生后的最初几个月,常经过一段无症状时期,很少出现在儿童时期。AHC 起病急,症状包括呕吐、发育不良、脱水、低血糖发作及由盐耗过多引起的休克。由于盐皮质激素缺乏症比其他激素缺乏症更为严重,出现时间也更早,因而耗盐症状通常是 AHC 的首要表现。

AHC 患者的生化检查通常示脱水、低钠血症、高钾血症、酸中毒和低血糖,血清糖皮质激素、肾上腺皮质激素和雄激素水平极低,而血 ACTH 水平升高,或给予外源性 ACTH 后,血清皮质醇水平无升高。AHC 患者可因垂体促肾上腺皮质激素分泌增加而出现色素沉着。本例患儿有脱水、休克、低钠血症及高钾血症,随机皮质醇下降,ACTH 升高,尽管颅脑及双侧肾上腺 MRI 无异常,无皮肤色素沉着表现,但基因结

果证实 NROB1 基因整体缺失,结合低钠及高钾血症,支持 AHC 的临床诊断。

本病男婴早期表现为睾丸小或下丘脑和垂体混合起源的低促性腺素性功能减退引起的隐睾^[9];血清黄体生成素、卵泡刺激素和睾酮水平极低,且单次促性腺激素释放激素注射反应低下,但其他垂体激素分泌正常;青春期前睾丸的组织学图像正常,青春期后睾丸结构异常,伴间质细胞增生,同时由于精子发生过程中可能出现异常而导致无精症^[10]。罹患本病的男性青春期延迟,甚至可能不会出现第二性征,除非提供外源性激素供应,但其不育不能用任何方法治愈。本病女性携带者可能没有任何症状,但也可能存在青春期延迟。

甘油激酶催化甘油磷酸化反应生成磷酸甘油,在糖异生和游离脂肪酸再合成中是必需的。GKD 患者在少年期或成年期由于能量平衡紊乱而发病。能量平衡紊乱的严重程度处于变化中,表现为从成年期无症状的高糖血症到儿童期危及生命的代谢危象^[11]。GKD 通常在年轻患者中症状更严重,但当与 AHC 相关时,肾上腺功能不全可能与 GKD 症状相似。GKD 的症状最常发生在 2~7 岁,患儿可能出现呕吐、代谢性酸中毒、酮症性低糖血症、进行性嗜睡或意识不清等症状。低糖血症、酮症酸中毒和癫痫发作是 GKD 的三联征,而该病的发作通常出现在分解代谢情况下,如运动、进食过少、感染或其他严重疾病。由于大脑对葡萄糖的需求量与肝脏输出量成比例,因此儿童患者更容易出现低糖血症。

GKD 最显著的表现是血及尿液中甘油明显升高^[1,12]。甘油检测不是常规流程,普通实验室方法不能区分甘油和三酰甘油,只有血中三酰甘油水平非常高的患者才会检测。甘油酶活性可在白细胞、培养的皮肤成纤维细胞及肝、肾、小肠细胞和羊膜细胞等多种细胞中检测出。禁食、生酮饮食或运动试验等激发试验不推荐采用,因其不能阐明任何病因,且可能导致严重的并发症。突变携带者通常无症状,但其血中甘油水平可能略有升高,患者可能对禁食更为敏感。本例患儿在本院新生儿科住院期间无低糖血症,与文献报道不符,

表 1 患儿肝功能、电解质及心肌酶变化

Table 1 Changes of liver function, electrolytes and myocardial enzymes in the neonatal patient

日期	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ -GT (U/L)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)
2019-11-09	32	168	533	7.2	140	4.4	14 480	501
2019-11-14	76	169	508	40.7	-	-	11 920	254
2019-11-18	-	130	-	-	-	-	8 214	203
2019-11-21	99	603	1 125	23.4	122	5.4	27 343	1 400
2019-11-22	174	780	1 014	-	122	8.0	68 000	2 320
2019-11-23	-	-	-	-	123	6.4	-	-
2019-11-26	142	145	833	82.2	-	-	14 110	330
2019-11-27	-	-	-	-	136	6.2	-	-
2019-11-30	-	-	-	-	140	4.7	9 486	270
2019-12-04	-	-	-	-	123	7.1	1 894	157
2019-12-12	-	-	-	-	122	7.6	13 83	125
2020-02-04	382	464	248	44.6	128	5.0	12 416	359
2020-02-13	150	143	140	9.4	-	-	4 169	226

注:ALT=丙氨酸氨基转移酶,AST=天冬氨酸氨基转移酶, γ -GT= γ -谷氨酰转肽酶,TBA=总胆汁酸,CK=肌酸激酶,CK-MB=肌酸激酶同工酶;-为此数据

但尿中甘油水平明显升高,与文献报道一致^[4]。

DMD属于退行性肌肉疾病,具有X-连锁隐性遗传特征,是儿童最常见的肌营养不良,病情呈进行性发展。DMD是由位于Xp21.2位点的编码抗萎缩蛋白的基因突变所致,可致进行性肌无力。DMD最初的症状发生在儿童早期,但部分症状如抬头落后可出现于婴儿期。DMD患儿开始步行的平均月龄为18个月,患病男孩表现出蹒跚的步态、脚趾走路和Gowers征,小腿肌肥大且可能有疼痛;到12岁时,患病男孩通常会丧失行走能力,需要轮椅才能移动。DMD所致肌无力涉及所有肌群,但眼外肌和远端肌功能通常不受影响,对于年龄较大的儿童,需要呼吸支持;同时肌功能不全会伴有挛缩和脊柱侧凸。

除了呼吸功能不全,另一个威胁DMD患者生命的因素是心血管问题,如扩张型心肌病和心律失常^[13-14]。呼吸功能不全和心血管疾病是导致DMD患者在20岁或30岁死亡的主要原因。DMD患者也可能伴发智力迟钝,但程度通常较轻。DMD患者的血清CK水平升高(15 000~3 5000 U/L)^[15],在出生时也是如此,与肌肉退化有关。女性携带者通常没有DMD的临床症状,但80%的携带者血清CK水平升高。本例患儿转氨酶明显升高,为早期诊断肌营养不良的重要线索,临床遇到持续的转氨酶升高而不能用肝病解释时,应考虑到肌肉病的可能^[16]。

相邻基因综合征是新发现的遗传病综合征,需要对每一个参与缺失的基因进行详细的分析,以了解每种综合征的症状机制。在基因测序方兴未艾的时代本病基因诊断并不困难。同时,临床医生需要了解该病的复杂特征,以便尽早做出正确及全面的诊断。

作者贡献:崔清洋进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,文献/资料收集及整理,撰写论文;桑桂梅、曹银利、尚云进行论文的修订;唐成和负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SJARIF D R, PLOOS VAN AMSTEL J K, DURAN M, et al. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review [J]. *J Inher Metab Dis*, 2000, 23 (6): 529-547. DOI: 10.1023/a:1005660826652.
- [2] KLEIN R D, THORLAND E C, GONZALES P R, et al. A multiplex assay for the detection and mapping of complex glycerol kinase deficiency [J]. *Clin Chem*, 2006, 52 (10): 1864-1870. DOI: 10.1373/clinchem.2006.072397.
- [3] SJARIF D R, HELLERUD C, VAN AMSTEL J K, et al. Glycerol kinase deficiency: residual activity explained by reduced transcription and enzyme conformation [J]. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12 (6): 424-432. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201172.
- [4] 范瑞, 张一宁, 李小平, 等. 复合型甘油激酶缺乏症2例报告并文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36 (3): 197-201. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.03.009.
- [5] HEIDE S, AFENJAR A, EDERY P, et al. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: Two new cases and a

review of the literature [J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58 (6/7): 341-345. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.04.003.

- [6] GUO W, BURRIS T P, MCCABE E R. Expression of DAX-1, the gene responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism, in the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis [J]. *Biochem Mol Med*, 1995, 56 (1): 8-13. DOI: 10.1006/bmme.1995.1049.
- [7] PRIOR T W, BRIDGEMAN S J. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Mol Diagn*, 2005, 7 (3): 317-326. DOI: 10.1016/s1525-1578 (10) 60560-0.
- [8] BEHNECKE A, HINDERHOFER K, BARTSCH O, et al. Intragenic deletions of IL1RAPL1: report of two cases and review of the literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A (2): 372-379. DOI: 10.1002/ajmg.a.33656.
- [9] PETER M, VIEMANN M, PARTSCH C J, et al. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of the DAX-1 gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (8): 2666-2674. DOI: 10.1210/jcem.83.8.5027.
- [10] MANTOVANI G, OZISIK G, ACHERMANN J C, et al. Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (1): 44-48. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8163.
- [11] GAUDET D, ARSENAULT S, PÉRUSSE L, et al. Glycerol as a correlate of impaired glucose tolerance: dissection of a complex system by use of a simple genetic trait [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66 (5): 1558-1568. DOI: 10.1086/302903.
- [12] SJARIF D R, HELLERUD C, VAN AMSTEL J K, et al. Glycerol kinase deficiency: residual activity explained by reduced transcription and enzyme conformation [J]. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12 (6): 424-432. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201172.
- [13] PARKER A E, ROBB S A, CHAMBERS J, et al. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population [J]. *QJM*, 2005, 98 (10): 729-736. DOI: 10.1093/qjmed/hei113.
- [14] Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy [J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (6): 1569-1573. DOI: 10.1542/peds.2005-2448.
- [15] WIKIERA B, JAKUBIAK A, ZIMOWSKI J, et al. Complex glycerol kinase deficiency-X-linked contiguous gene syndrome involving congenital adrenal hypoplasia, glycerol kinase deficiency, muscular Duchenne dystrophy and intellectual disability (IL1RAPL gene deletion) [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2012, 18 (4): 153-157.
- [16] 李媛媛, 刘卓, 欧阳胜荣, 等. 以转氨酶升高为首表现的假肥大型肌营养不良临床分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32 (24): 1877-1881. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-428X.2017.24.009.

(收稿日期: 2020-06-04; 修回日期: 2020-08-29)

(本文编辑: 贾萌萌)

• 临床诊疗 •

儿童原发性 1 型高草酸尿症一例报道并文献复习

周旭东, 赵兴华*, 许长宝, 李武学, 赵永立



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 原发性 1 型高草酸尿症 (PH1) 是一种常染色体隐性遗传病, 临床表现为反复的肾脏结石和进行性肾钙质沉着症, 通常在儿童期起病, 病情呈进行性加重, 最终会进展为终末期肾病。目前对于 PH1 的诊断, AGXT 基因测序已经逐渐取代肝穿刺活检成为首选的诊断方法; PH1 早期治疗主要为保守治疗。本文通过报道 1 例诊断明确的 PH1 患儿, 分析并总结 PH1 的临床特征及管理方法, 旨在为临床医生早期诊治该病提供参考。

【关键词】 高草酸尿症, 原发性; 原发性 1 型高草酸尿症; 尿液成分分析; 基因检测; AGXT 基因

【中图分类号】 R 696.5 **【文献标识码】** B DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.560

周旭东, 赵兴华, 许长宝, 等. 儿童原发性 1 型高草酸尿症一例报道并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1148-1151. [www.chinagp.net]

ZHOU X D, ZHAO X H, XU C B, et al. Primary hyperoxaluria type 1: report of one pediatric case and literature review [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1148-1151.

Primary Hyperoxaluria Type 1: Report of One Pediatric Case and Literature Review ZHOU Xudong, ZHAO Xinghua*, XU Changbao, LI Wuxue, ZHAO Yongli

The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

*Corresponding author: ZHAO Xinghua, Chief physician; E-mail: xiaoxin2199@2126.com

【Abstract】 Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is an autosomal recessive genetic disease, with clinical manifestations of repeated kidney stones and progressive renal calcification, usually starting in childhood, and eventually developing to end-stage renal disease as the progressive deterioration of the disease. Currently, AGXT gene sequencing has gradually substituted liver biopsy, and become a first diagnostic method for PH1. And early treatment options of PH1 are mainly conservative therapies. We reported a pediatric case of PH1, with detailed analysis and summary of the clinical characteristics and management methods, aiming to provide a reference for clinicians to diagnose and treat the disease.

【Key words】 Hyperoxaluria, primary; Primary hyperoxaluria type 1; Urine metabolism analysis; Genetic testing; AGXT gene

原发性 1 型高草酸尿症 (PH1) 是一种常染色体隐性遗传病。因 AGXT 基因发生突变, 导致其编码的肝脏特异性丙氨酸乙醛酸转化酶 (AGT) 表达缺陷, 乙醛酸转氨生成甘氨酸减少, 氧化生成草酸增加, 草酸盐沉积于肾脏及多个肾外器官, 最终引发多发性和复发性草酸钙结石、肾钙质沉着症^[1]。由于临床对 PH1 认识不足, 常导致误诊、漏诊, 患者就诊时常已进展为终末期肾病 (ESRD)。本文报道了 1 例 PH1 患儿, 其于郑州大学第二附属医院初次就诊时进行代谢评估, 尿草酸水平 >100 mg/24 h, 排除其他疾病后考虑 PH 的诊断, 并进一步通过 AGXT 基因测序明确诊断为 PH1, 目前正在进行为期 6 个月的干预治疗及密切随访, 现报道如下。

1 病例简介

患儿, 男, 6 岁, 汉族, 首发症状为排尿时突发尿痛,

450000 河南省郑州市, 郑州大学第二附属医院

*通信作者: 赵兴华, 主任医师;

E-mail: xiaoxin2199@2126.com

本文数字出版日期: 2020-07-31

专家点评:

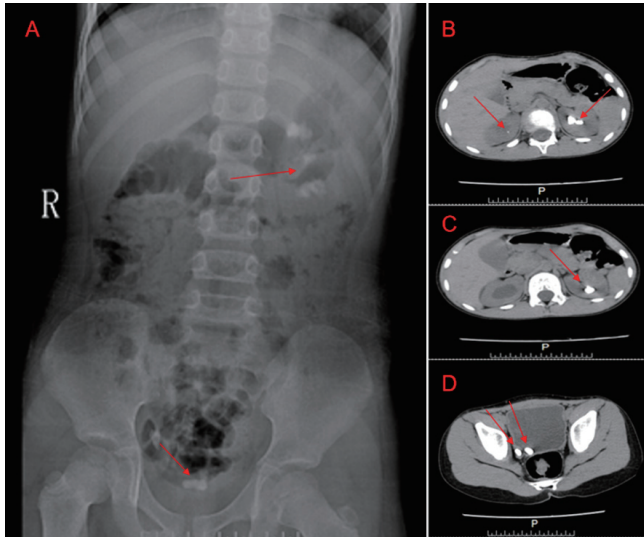
由于临床对原发性 1 型高草酸尿症 (PH1) 的认识不足而常导致误诊和漏诊, 不能及时或恰当治疗, 患儿常早期进展为终末期肾病。本文通过对 1 例 6 岁尿结石患儿的诊治过程进行总结分析, 提示针对儿童肾结石需要进行全面的代谢评估, 以帮助查找遗传病因, 做到精准诊断及进一步的临床治疗和遗传咨询服务, 对临床相关病例有提示作用。

(首都医科大学附属北京妇产医院 孔元原)

可见结石排出, 2019-02-12 至河南省平顶山市宝丰县人民医院行彩超检查示: 双肾结石、右侧输尿管结石、右肾积水、膀胱结石。后为进一步治疗于 2019-02-22 入住郑州大学第二附属医院泌尿外科, 期间未行特殊治疗。患儿既往可见排尿突然中断症状, 生长发育正常。家族史: 患儿父母非近亲结婚, 父系及母系三代无相同病史。

入院查体及辅助检查: 发育正常, 营养中等, 智力正常,

身高 130 cm, 体质量 24 kg; 血压 105/77 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 右肾区压痛、叩击痛, 未发现其他阳性体征。CT 检查结果: 双肾结石, 右侧输尿管末端结石并右肾积水, 膀胱结石 (见图 1)。



注: A 为 X 线腹平片, B 为 CT 肾上极层面, C 为 CT 肾中极层面, D 为 CT 输尿管膀胱连接部层面 (CT 均为轴状面); 箭头指示的高密度区域为结石

图 1 患儿影像学检查结果

Figure 1 Imaging findings of the male child with primary hyperoxaluria type 1

实验室检查: 血常规示白细胞计数 $5.9 \times 10^9/L$, 血红蛋白 133 g/L, 血小板 $403 \times 10^9/L$; 尿常规示 pH 值 6.0, 红细胞沉降率 (+), 尿蛋白阴性; 血生化检查示血尿酸 385 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 4.56 mmol/L, 血肌酐 40 $\mu\text{mol/L}$, 甲状旁腺素 35.6 ng/L。患儿共行 6 次 24 h 尿液成分分析, 结果见图 2。结石成分分析为一水草酸钙 >95%。

基因测序分析: 对患儿及其父母进行基因测序, 患儿基因测序在 AGXT 基因第 9 外显子上发现突变 (c.864G>A: p.Trp288X), 第 2 外显子上亦发现突变 (c.346G>A: p.Gly116Arg)。患儿母亲基因测序检测到 AGXT 基因第 9 外显子突变 (c.864G>A: p.Trp288X), 患儿父亲基因测序检测到 AGXT 基因第 2 外显子突变 (c.346G>A: p.Gly116Arg)。根据美国医学遗传学与基因组学会 (ACMG) 的序列变异解释标准和准则^[2], 突变 (c.864G>A: p.Trp288X) 为无义突变, 可能为 AGXT 的致病变异; 突变 (c.346G>A: p.Gly116Arg) 是来自患儿的错义突变, 其存在于转氨酶的一个结构域, 对 AGT 蛋白的功能很重要 (见图 3)。本研究发现的两个 AGXT 基因突变均为杂合突变, 在氨基酸水平上, 无义突变导致停止扩增而不是色氨酸形成 (W288X), 而错义突变导致精氨酸形成而不是甘氨酸 (G116R)。

诊断及治疗: 患儿的临床表现符合 PH1 的临床特点, 结石成分分析为一水草酸钙 >95%, AGXT 基因测序为复合杂合突变, 临床最终诊断为 PH1。患儿在本院的治疗分为 3 个阶段: 第 1 阶段, 嘱患儿出院后大量饮水 [$3 L \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$],

口服维生素 B₆ ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 以抑制草酸形成, 并口服枸橼酸钾 ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 早、中、晚 3 次服用) 以碱化尿液并减少尿钙排泄, 抑制尿结石的形成; 第 2 阶段, 在第 1 阶段治疗基础上加用草酸降解酶 30 g/d (早、中、晚 3 次温水冲服), 以降解草酸; 第三阶段, 大量饮水 [$3 L \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$], 增加口服维生素 B₆ 剂量 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 以抑制草酸形成, 并继续口服枸橼酸钾 ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 早、中、晚服用) 以碱化尿液并减少尿钙排泄, 抑制尿结石的形成。

随访: 由于患儿属于早期发现的 PH1, 并积极配合治疗, 因此本院拟定的随访计划如下: 复查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质, 4 周/次, 以防止发生泌尿系感染, 同时监测肝、肾功能; 复查低剂量泌尿系 CT (平扫), 4 周/次, 观察患儿有无新发结石、肾钙质沉积等; 复查 24 h 尿液成分, 4 周/次, 观察患儿草酸、枸橼酸、电解质水平, 并根据患儿 24 h 尿液成分分析结果调整用药。随访期间患儿血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质水平均在参考范围内。

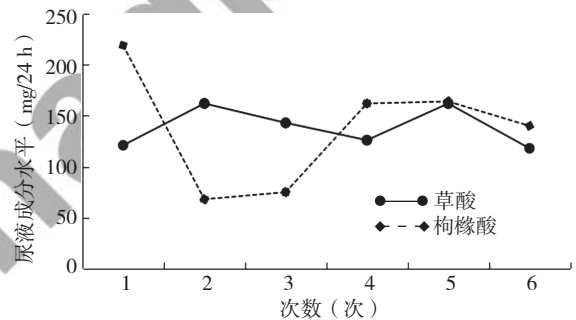


图 2 患儿 6 次 24 h 尿液成分分析结果

Figure 2 Results of 6 times of 24-hour urine composition analysis of this male child with primary hyperoxaluria type 1

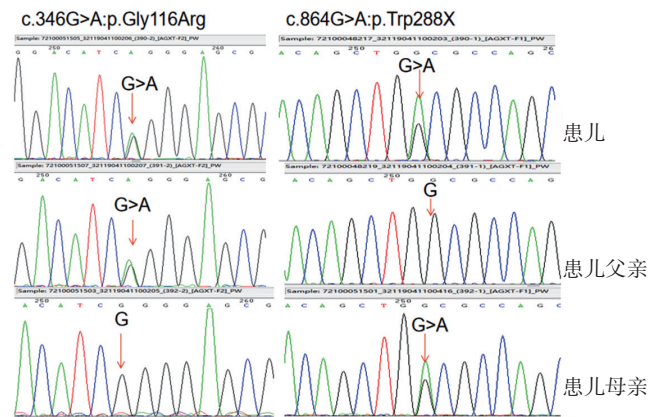


图 3 患儿及其父母 Sanger 测序显示 AGXT 基因突变

Figure 3 Sanger sequencing of this male child patient and his parents revealed AGXT gene mutation

2 讨论

原发性高草酸尿症 (PH) 是一种常染色体隐性遗传病。根据不同的基因突变位点可将 PH 分为 3 种亚型, 其中 PH1 是由 AGXT 基因突变引起的, 可导致维生素 B₆ 依赖的 AGT 表达缺陷^[3]; PH2 是由 GRHPR 基因突变所导致的乙醛酸/羟甲基酮酸还原酶功能障碍^[4]; PH3 是由 HOGA1 基因突变引

起的,该基因编码线粒体 4-羟基-2-酮戊二酸醛缩酶^[5]。PH1 是发病率最高的一种亚型,约占 PH 的 80%^[6]。

在中欧地区,活产婴儿中 PH1 的发病率为 1/12 万^[7];在北非和加利亚群岛,PH1 的发病率更高,这可能是由于近亲结婚造成的^[8];在欧洲和美国,PH1 占儿童和青少年 ESRD 的比例不到 1%^[9]。PH1 真正的发病原因不清楚,并且是否存在地域性差异仍不确定,但早期的观察研究还是很有意义的^[10]。

人体内草酸不能被代谢吸收,只能作为代谢终产物从肾脏排出。草酸盐可以在肾小球内自由滤过,也可以由肾小管分泌。在 PH1 患者中,由于内源性草酸产生过多,草酸盐在尿液中过饱和,导致肾小管管腔内形成晶体和复合物,而一些晶体会聚集于肾小管细胞表面,最终形成肾结石;另一些晶体会被吸收进肾小管细胞中,并逐渐迁移到肾间质,最终形成肾钙质沉着症。不断进展的肾钙质沉着症和反复发作的泌尿系结石会引起泌尿系感染和梗阻性肾病等并发症。当肾功能进一步损害、估算肾小球滤过率(eGFR)下降至 30~40 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时,草酸盐不能通过肾脏完全排出体外,血浆草酸盐浓度逐渐升高,并迅速达到 30 μmol/L。草酸会沉积于各种肾外组织器官,包括心肌、骨、皮肤、血管壁、视网膜、中枢神经系统等,长期影响包括心肌病、骨痛、骨钙化、抗药性贫血、皮肤溃疡、血管病变、视网膜病变、周围神经病变等在内的疾病^[11]。

临床早期诊断 PH1 至关重要,便于早期开始干预治疗。对于泌尿系结石患者,任何年龄段均应行 24 h 尿液成分分析。PH1 患者的代谢指标是在无高草酸尿其他病因情况下,尿草酸水平 >50 mg/24 h。目前原发性与继发性高草酸尿症没有明确的界限,尿草酸水平 >70 mg/24 h 通常认为是代谢因素所致,但也有些继发性疾病,如克罗恩病、短肠综合征、胰腺功能不全等疾病患者尿草酸水平可以 >100 mg/24 h^[12]。尿草酸水平在 50~70 mg/24 h 也不能排除 PH,如果患者年龄较小、有复发性肾结石、肾钙质沉着症则应行进一步检查。如果肾功能正常,血浆草酸水平对诊断没有帮助,但随着 eGFR 的下降,血浆草酸水平会上升。血浆草酸水平 >100 μmol/L 可能来源于 PH1,但目前没有明确的方法来区分是 PH1 造成还是肾衰竭造成。结石成分中一水草酸钙 >95% 是 PH1 患者的另一重要特征^[13]。肝穿刺活检是诊断 PH1 的传统方法,也是诊断 PH1 的金标准^[14],但肝穿刺活检为有创性检查,大多数患者不能接受。分子基因检测已经逐渐取代肝穿刺活检成为首选的 PH1 诊断方法,目前已经发现 PH1 患者的 AGXT 基因至少有 178 个突变位点^[15],其中错义突变最为常见;AGXT 外显子及其剪切区直接测序是诊断 PH1 的重要和有效手段^[13],存在致病纯合或者杂合突变可以确诊^[16]。随着分子生物学和基因检测技术的发展,PH1 虽可以明确诊断,但是 PH1 的早期筛查仍至关重要。

本例患儿 6 岁发病,以发现泌尿系结石就诊于本院,尿液成分分析提示尿草酸水平 >100 mg/24 h,结石成分分析为一水草

酸钙 >95%,考虑患儿处于 PH1 高发病年龄段,且各项检查结果均比较典型,因此高度怀疑患儿为 PH1,遂进一步行基因测序,结果提示患儿存在引起 PH1 的两个 AGXT 基因突变(c.346G>A: p.Gly116Arg; c.864G>A: p.Trp288X),其中一个突变为新的无义突变(c.864G>A: p.Trp288X),而另一个突变(c.864G>A: p.Trp288X)为错义突变。本次对患儿进行基因测序检测到的这种新的无义突变可能对中国 PH1 患儿的治疗有重要意义。结合患儿的临床表现和基因测序结果,PH1 诊断明确,无须再行肝穿刺检查。

关于 PH1 的治疗,目前主要是根据 PH1 患者疾病发展阶段执行个体化治疗。在 PH1 发现早期以保守治疗为主,包括大量饮水 [2~3 L·(m²)⁻¹·d⁻¹] 以防止草酸过饱和^[17];口服维生素 B₆ 以减少草酸生物合成,推荐剂量为初始 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐渐增加剂量但不超过 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,且至少使用 3 个月^[17];口服枸橼酸盐 (100~150 mg·kg⁻¹·d⁻¹,早、中、晚服用) 以碱化尿液并减少尿钙排泄^[18]。当患者出现透析指征但又不能行肝肾联合移植时,推荐高效透析,血液透析、腹膜透析或者两者联合以及高通量透析均可^[19]。随着 PH1 病情进展,肾功能进一步恶化,到慢性肾脏病 4、5 期时,现有的透析方案已经不能快速清除患者体内产生的过量草酸,因此,器官移植成为治疗该疾病的另一种选择,目前肝肾联合移植的疗效最好^[19],不推荐单独的肾移植,因为单独的肾移植具有较高的复发风险^[20]。近年来,随着分子生物学技术以及基因技术的发展,关于 PH1 的治疗方案也层出不穷。利用肝细胞移植可以恢复 AGT 活性^[21];由于 PH1 是单基因致病,重组基因疗法寻找替代酶也可用于该病的治疗^[22]。未来可以通过联合各种治疗方案、早期干预以减少 PH1 患者肝脏草酸的产生、草酸在肾脏以及肾外器官的沉积,减轻患者痛苦,避免行器官移植术^[23]。本例患儿属于 PH1 早期,给予排石治疗后开始进行针对 PH1 的个体化治疗方案,包括大量饮水、口服枸橼酸钾以碱化尿液并减少尿钙排泄、逐渐增加维生素 B₆ 剂量以减少草酸生物合成,并且在治疗过程中尝试使用草酸降解酶以降解草酸,后发现草酸降解酶对该患儿降解草酸无明显作用,遂暂停应用草酸降解酶。在患儿治疗及随访过程中,其肾功能指标均在参考范围内,由于患儿的依从性较差,枸橼酸盐未按照要求服用,复查 24 h 尿液成分中枸橼酸水平波动较大,但随访期间 24 h 尿液成分中草酸水平波动在 30% 以内。

综上所述,对于儿童时期发现的泌尿系结石,均应行全面的代谢评估,当 24 h 尿草酸水平高于参考范围上限 (即 >50 mg/24 h),排除肠源性疾病后均应考虑到 PH^[19]。AGXT 基因测序目前已经取代肝穿刺活检成为诊断 PH1 的首选方法,应注意对已经确诊的患者家属进行基因测序^[20]。一旦基因测序诊断确诊为 PH1,应该积极制定个性化的治疗方案,并密切随访;如果患者的肾功能已经下降,则应该考虑合适的器官移植方案^[6]。

作者贡献:周旭东进行文章的构思与设计、可行性分析,

并负责论文撰写;周旭东、李武学、赵永立负责资料的收集与整理;赵兴华负责论文质量控制及校审,对文章整体负责、监督管理;许长宝负责论文的修订和质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HARAMBAT J, FARGUE S, BACCHETTA J, et al. Primary hyperoxaluria [J]. *Int J Nephrol*, 2011, 2011: 1-11. DOI: 10.4061/2011/864580.
- [2] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [3] DANPURE C J, JENNINGS P R. Deficiency of peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase in primary hyperoxaluria type 1 [M] // *Proceedings in Life Sciences*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1987: 374-378.
- [4] CREGEEN D P, WILLIAMS E L, HULTON S, et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22 (6): 497. DOI: 10.1002/humu.9200.
- [5] BELOSTOTSKY R, SEBOUN E, IDELSON G H, et al. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87 (3): 392-399. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.023.
- [6] RUMSBY G, COCHAT P. Primary hyperoxaluria [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (22): 2163. DOI: 10.1056/NEJMe1311606.
- [7] KOPP N, LEUMANN E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10 (12): 2224-2227. DOI: 10.1093/ndt/10.12.2224.
- [8] LORENZO V, ALVAREZ A, TORRES A, et al. Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: single-center experience [J]. *Kidney Int*, 2006, 70 (6): 1115-1119. DOI: 10.1038/sj.ki.5001758.
- [9] HOPPE B, LANGMAN C B. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18 (10): 986-991. DOI: 10.1007/s00467-003-1234-x.
- [10] COULTER-MACKIE M B, RUMSBY G. Genetic heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1: impact on diagnosis [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 83 (1/2): 38-46. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.08.009.
- [11] HERRMANN G, KRIEG T, WEBER M, et al. Unusual painful sclerotic plaques on the legs of a patient with late diagnosis of primary hyperoxaluria type I [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151 (5): 1104-1107. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06247.x.
- [12] HOPPE B, BECK B B, MILLINER D S. The primary hyperoxalurias [J]. *Kidney Int*, 2009, 75 (12): 1264-1271. DOI: 10.1038/ki.2009.32.
- [13] COCHAT P, GROOTHOFF J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (12): 2273-2281. DOI: 10.1007/s00467-013-2444-5.
- [14] 李国民, 沈茜, 徐虹, 等. 儿童原发性1型高草酸尿症1例并文献复习 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 30 (6): 453-457.
LI G M, SHEN Q, XU H, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in one child and literature review [J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2013, 30 (6): 453-457.
- [15] WILLIAMS E L, ACQUAVIVA C, AMOROSO A, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30 (6): 910-917. DOI: 10.1002/humu.21021.
- [16] NAGARA M, TIAR A, BEN HALIM N, et al. Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia: implication for diagnosis in North Africa [J]. *Gene*, 2013, 527 (1): 316-320. DOI: 10.1016/j.gene.2013.06.023.
- [17] COCHAT P, LIUTKUS A, FARGUE S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (8): 1075-1081. DOI: 10.1007/s00467-006-0124-4.
- [18] BOBROWSKI A E, LANGMAN C B. The primary hyperoxalurias [J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28 (2): 152-162. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.008.
- [19] COCHAT P, HULTON S A, ACQUAVIVA C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (5): 1729-1736. DOI: 10.1093/ndt/gfs078.
- [20] MOR E, NESHER E, BEN-ARI Z, et al. Sequential liver and kidney transplantation from a single living donor in two young adults with primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19 (6): 646-648. DOI: 10.1002/lt.23642.
- [21] KOUL S, JOHNSON T, PRAMANIK S, et al. Cellular transfection to deliver alanine-glyoxylate aminotransferase to hepatocytes: a rational gene therapy for primary hyperoxaluria-1 (PH-1) [J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25 (2): 176-182. DOI: 10.1159/000085410.
- [22] SALIDO E, RODRIGUEZ-PENA M, SANTANA A, et al. Phenotypic correction of a mouse model for primary hyperoxaluria with adeno-associated virus gene transfer [J]. *Mol Ther*, 2011, 19 (5): 870-875. DOI: 10.1038/mt.2010.270.
- [23] MARTIN-HIGUERAS C, TORRES A, SALIDO E. Molecular therapy of primary hyperoxaluria [J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40 (4): 481-489. DOI: 10.1007/s10545-017-0045-3.
(收稿日期: 2020-05-02; 修回日期: 2020-07-10)
(本文编辑: 毛亚敏)

• 新进展 •

骨量 - 肌量减少性肥胖综合征与 2 型糖尿病关系的研究进展



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

万家敏, 赵柯湘*, 孙悦, 邓紫丹, 罗成, 肖谦

【摘要】 随着人口老龄化进程加剧, 增龄性疾病发病率增高, 多病共存对老年人的健康造成极大危害, 探讨骨量 - 肌量减少性肥胖综合征与 2 型糖尿病之间的关系可为治疗老年人多病共存提供理论依据。本文就骨量 - 肌量减少性肥胖综合征与 2 型糖尿病的关系予以综述, 得出二者之间关系密切, 相互影响, 综合治疗可有效改善整体预后, 提高生存质量。

【关键词】 骨质疏松; 肌肉减少症; 肥胖; 糖尿病, 2 型; 骨量 - 肌量减少性肥胖综合征

【中图分类号】 R 681 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.062

万家敏, 赵柯湘, 孙悦, 等. 骨量 - 肌量减少性肥胖综合征与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1152-1157. [www.chinagp.net]

WAN J M, ZHAO K X, SUN Y, et al. Advances in the relationship between osteosarcopenic obesity syndrome and type 2 diabetes [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1152-1157.

Advances in the Relationship between Osteosarcopenic Obesity Syndrome and Type 2 Diabetes WAN Jiamin, ZHAO Kexiang*, SUN Yue, DENG Zidan, LUO Cheng, XIAO Qian

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 400016 Chongqing, China

*Corresponding author: ZHAO Kexiang, Associate chief physician; E-mail: 1287405922@qq.com

【Abstract】 The incidence of age-related diseases increases with rapid population aging. The coexistence of multiple diseases causes great harm to the health of the elderly, but the treatment for which may be assisted by the theoretical evidence derived from exploring the relationship between osteosarcopenic obesity syndrome and type 2 diabetes. This article reviews the relationship between osteosarcopenic obesity syndrome and type 2 diabetes, and concludes that the two have a close relationship and influence each other, so comprehensive treatment can effectively improve the overall prognosis and quality of life.

【Key words】 Osteoporosis; Sarcopenia; Obesity; Diabetes mellitus, type 2; Osteosarcopenic obesity

我国人口老龄化问题日益严峻, 预计到 2050 年, 我国老年人数将达约 4 亿, 老年人群的健康问题已引起广泛关注。肌肉减少症、骨质疏松、肥胖、2 型糖尿病、高血压、心脑血管疾病等发病率随增龄呈上升趋势, 多病共存对老年人群的健康造成了极大危害。2014 年 ORMSBEE 等^[1]首次提出了骨量 - 肌量减少性肥胖综合征 (osteosarcopenic obesity, OSO) 这一概念, 用以描述具有低肌肉量合并低骨量的肥胖人群。ZAMBONI 等^[2]提出 OSO 是指同时存在骨骼和肌肉质量及肌肉功能下降的肥胖人群。OSO 主要包括 3 个身体成分的改变: (1) 骨骼的变化, 主要为骨量减少和 / 或骨质疏松; (2) 肌肉的变化, 表现为肌肉质量的减少和肌肉力量的下降, 即肌肉减少症; (3) 脂肪的变化, 主要表现为脂肪成分的改变, 或体内脂肪重新分布, 脂肪组织渗入到肌肉和骨骼中^[3]。

本研究背景及价值:

我国是人口大国, 近年来人口老龄化问题日益严峻, 老年疾病的管理及治疗耗费了巨大的社会资源, 积极治疗增龄性疾病可提高患者生存率, 改善其生活质量。老年疾病具有多病共存的特点, 单一治疗其中一项疾病难以达到预期的治疗目标, 多病共治已成为首要目标。肌肉减少症、骨质疏松、肥胖、2 型糖尿病均为老年人常见疾病, 研究骨量 - 肌量减少性肥胖综合征与 2 型糖尿病之间的关系对老年慢性病的治疗具有重要意义。

1 OSO 的流行病学

OSO 是 3 种疾病相互关联的综合征, 是骨骼、肌肉、脂肪组织逐渐损伤、老化的结果。KIM 等^[4]对 5 980 例 (男 2 485 例, 女 3 423 例) 50 岁以上人群进行了研究, 结果显示男性 OSO 患病率为 13.5%, 女性 OSO 患病率为 25%。SZLEJF 等^[5]通过对 434 例 50 岁以上女性受试者进行研究发现, OSO 患病率约为 19%。OSO 患病率也与性别、种族、民族相关, 墨西哥一项研究发现, 中老年女性 OSO 患病率为 18.7%^[5],

400016 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院老年病科

*通信作者: 赵柯湘, 副主任医师;

E-mail: 1287405922@qq.com

本文数字出版日期: 2020-11-20

高于美国 ILICH 等^[6]报道的检出率,表明 OSO 可能存在种族差异。韩国 KIM 等^[4]研究发现,男性($n=2\ 485$)OSO 患病率为 13.5%,女性($n=3\ 423$)患病率为 25.0%,表明 OSO 患病率可能存在性别差异。2018 年 MO 等^[7]通过对我国广西地区 60 岁以上女性进行研究发现,广西毛南族、苗族、仫佬族女性 OSO 的患病率分别为 4.9%、11.5%、12.6%。韩国、美国 and 墨西哥等国家关于中老年女性人群的研究发现,OSO 的患病率分别为 5.4%、12.4% 和 18.7%^[5-6, 8]。OSO 也可发生于年轻人中,一项针对 2 551 例 18~21 岁志愿者的研究发现,肥胖组的骨量、肌量较非肥胖组显著减少,肥胖的年轻人更容易发展为 OSO^[9]。

2 OSO 的诊断

目前对 OSO 的相关研究尚处于起步阶段,OSO 暂无统一的诊断标准。OSO 主要的检测方法包括双能 X 线吸收测定法(DXA)、生物电阻抗测量法(BIA)、定量 CT(QCT)、磁共振(MRI)等。DXA 主要测定骨密度、肌肉及骨骼质量,BIA 主要测定身体成分、握力、步速测定、简易机体功能评估法(SPPB)、椅立试验、起立-行走试验等主要评估肌肉力量及身体活动能力。

OSO 的诊断主要包括 3 个方面:(1)骨质疏松:世界卫生组织(WHO)建议对于绝经后女性和 ≥ 50 岁男性 T 值 ≤ -2.5 可诊断为骨质疏松^[10]。(2)肌肉减少症:骨骼肌质量指数低于参考范围下限的两个标准差(DXA:男性 $<7.0\text{ kg/m}^2$ 或女性 $<5.4\text{ kg/m}^2$,BIA:男性 $<7.0\text{ kg/m}^2$ 或女性 $<5.7\text{ kg/m}^2$)。《2018 年欧洲肌肉减少症共识》提出从肌肉力量、肌肉质量及身体活动能力 3 个方面来诊断肌肉减少症,其中身体活动能力包括步速、SPPB 评分、起立-行走试验及 6 米步速^[11]。肌力低是定义肌肉减少症的首要指标,肌力低合并肌肉质量减少可确诊为肌肉减少症,在此基础上合并机体功能低下则诊断重度肌肉减少症。(3)肥胖:既往多采用 WHO 的定义诊断肥胖,即体质指数(BMI) $\geq 30.0\text{ kg/m}^2$ ^[12]。但由于 BMI 将脂肪比例计算在内,老年人肌肉、脂肪含量不协调,可能会出现 BMI 在参考范围而脂肪含量却超标的现象。因此有学者建议根据体脂率(PBF)诊断肥胖,即男性 PBF $>24.0\%$,女性 $>31.4\%$ ^[13]。但由于 OSO 存在民族及种族等差异,因此仍需探索适合我国人群的 OSO 诊断标准。

3 OSO 的发病机制

OSO 的发生可能与增龄、体力活动减少、体内慢性炎症状态有关^[14]。青少年时期,成骨细胞和肌肉细胞活跃生长,肌肉和骨骼快速建立联系,脂肪细胞生长速率维持在较低水平。随着增龄,成骨细胞和肌肉细胞的生成逐渐下降,机体的骨骼和肌肉质量、肌肉力量随之下降,脂肪细胞的生长逐渐加快,脂肪含量增加,脂肪细胞逐渐进入骨骼、肌肉组织中,分化并替代骨细胞和肌细胞。

随着年龄的增大,体内炎症反应逐渐增多,诱导间充质干细胞(MSC)谱系转化^[3]。MSC 谱系根据生长因子和微环境中的整体条件可产生多种细胞类型,包括心肌细胞、脂肪细胞和成骨细胞。在低度慢性炎症的情况下,促炎脂质递质、前列腺素 E2(PGE2)、白三烯 B4(LTB4)、肿瘤坏死

因子 α (TNF- α)的合成增加以及活性氧的存在,通过抑制成骨细胞生成和上调过氧化物酶体增殖刺激激活受体(PPAR) γ 来刺激脂肪生成和抑制成骨细胞生成,同时 PPAR γ 抑制 RUNX2(一种主要的成骨细胞因子),TNF- α 促进破骨细胞生成。慢性高循环炎症标志物水平(白介素 6、C 反应蛋白和 TNF- α)又与老年人较低的肌肉质量有关。因此,过度肥胖会加剧炎症反应并增强脂肪信号,最终结果是骨质流失、肌肉减少,脂肪细胞增多。这种 MSC 谱系的转化可能导致多种慢性疾病,其中就包括骨质疏松、肥胖和组织功能下降。

体力活动的减少可导致骨骼、肌肉质量减少及脂肪增加,骨量、肌量的减少又进一步导致体力活动减少,从而形成恶性循环。缺乏体力锻炼时,机体摄入能量大于消耗的能量,从而导致脂肪增加,而骨骼和肌肉质量及功能受损可能与脂肪增加引起的慢性炎症密切相关。

4 OSO 与 2 型糖尿病的关系

糖尿病是全球最主要的慢性非传染病之一,近年来其患病率逐年上升,我国是糖尿病患者数量最多的国家,2019 年国际糖尿病联盟(IDF)统计显示,我国 65~99 岁糖尿病患者数量约为 1.356 亿,预计 2030 年和 2045 年将增长到 1.953 亿和 2.762 亿^[15]。我国糖尿病以 2 型糖尿病为主,全国流行病学调查显示 2 型糖尿病患病率为 10.4%,男性为 11.1%,女性为 9.6%^[16]。胰岛素抵抗被认为是导致 2 型糖尿病发生发展的主要原因,但 2 型糖尿病的具体发病机制尚不明确,目前仍在进一步研究中。我国 2 型糖尿病控制率仍不理想,未诊断糖尿病比例较高,占总数的 63%^[16],血糖的控制及其并发症的治疗消耗了大量的医疗资源,对家庭及社会造成了巨大的负担。

肌肉减少症、骨质疏松、肥胖均与代谢性疾病的发生发展具有密切联系,而 2 型糖尿病是典型的代谢性疾病,因此,研究 OSO 与 2 型糖尿病的关系可为 2 型糖尿病的临床防治提供更多理论依据。

4.1 骨质疏松与 2 型糖尿病的关系 骨质疏松是一种逐渐进展的骨代谢性疾病,主要表现为全身性骨量减少、骨组织微结构被破坏、骨脆性增加和易发生骨折。有研究显示,髋骨骨折后第 1 年内致残率为 50%,死亡率为 15%~33%^[17]。

骨质疏松是 2 型糖尿病最常导致的骨骼疾病。已有研究表明,2 型糖尿病是骨密度下降相关性骨折的危险因素,2 型糖尿病患者髋部骨折的发生风险较非糖尿病患者增加 1.7 倍^[18]。糖尿病患者体内晚期糖基化终产物(AGEs)增加,刺激破骨细胞分泌更多的细胞因子(如白介素 6),同时可以促进成骨细胞的凋亡,抑制骨形成,最终导致骨质疏松。2 型糖尿病患者长期处于高血糖状态,一方面长期高血糖可引起骨骼内某些蛋白质、I 型胶原纤维合成减少,导致骨基质合成减少,影响骨形成;另一方面高血糖可导致渗透性利尿,增加尿钙、尿磷、尿镁等的排泄,进一步影响骨代谢。此外,某些降糖药物的使用也会对骨骼产生影响,如格列酮类降糖药物可能导致骨质疏松的发生,而二甲双胍、胰升糖素样多肽-1(GLP-1)、二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)可能对骨骼具有保护作用^[19-20]。

在糖尿病病变过程中, 诸多代谢产物通过多种信号途径影响骨质和骨量, 引起骨质疏松的发生发展。反之骨骼作为一种内分泌器官, 参与调解机体多种生理过程, 与糖代谢之间存在共同的内分泌调节机制。成骨细胞可改善糖代谢, 提高胰岛素敏感性和增加机体能量消耗。由成骨细胞分泌的骨钙素是反映骨形成的指标, 骨钙素经过脱羧后形成的羧化不全骨钙素 (ucOC) 在糖代谢中起积极作用。骨骼对糖代谢的调节通过两个系统调控, 在正反馈调节系统中骨钙素通过骨吸收转化为活性形式, 并作用于胰岛 β 细胞以增加胰岛素的合成和分泌, 胰岛素又可作用于成骨细胞并增加骨钙素和 ucOC 的产生; 另一方面, 瘦素通过中枢神经系统增强交感神经的兴奋性, 而后者作用于成骨细胞, 可抑制骨钙素脱羧, 即瘦素控制的脂肪-脑-交感神经的负反馈控制系统^[21]。

4.2 肥胖与 2 型糖尿病的关系 老年人肥胖主要表现为以腹型肥胖为主的中心性肥胖, 而肥胖既是 2 型糖尿病的独立危险因素, 也是 2 型糖尿病发生发展的重要诱因。我国一项纳入了 24 万人的研究结果显示, 当男性腰围 ≥ 85 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm 时, 其患 2 型糖尿病的风险是腰围正常者的 2.0 倍和 2.7 倍^[22]。腰围是预测胰岛素抵抗的敏感指标, 腹部脂肪的增加可能引起肝脏、肌肉等组织的胰岛素抵抗, 导致高胰岛素血症 (HIS)。一项为期 24 年的研究结果显示, 较高水平的基础胰岛素是预测空腹血糖受损和糖耐量异常的一个重要指标, 高胰岛素水平与胰岛素抵抗、高血压、血脂升高、肥胖之间具有密切关系, 高胰岛素水平是导致 2 型糖尿病的一个最主要因素。同时, 较高的胰岛素水平也可以引起肥胖的发生, 一方面较高的胰岛素水平可以加快糖代谢、降低血糖, 引起人体饥饿感增加, 从而增加进食量; 另一方面高胰岛素可以加快肝脏组织中脂肪合成, 促使血液中的脂肪沉积在脂肪组织中, 同时抑制脂肪组织中脂肪的分解, 导致脂肪蓄积^[23]。

4.3 肌肉减少症与 2 型糖尿病的关系 肌肉减少症是一种与增龄相关的以肌肉质量减少、肌肉力量和/或躯体功能下降为主要表现的疾病。有研究显示, 70 岁以上老年人肌肉减少症的患病率高于 20%, 80 岁以上老年人该病患病率甚至高于 50%^[24]。肌肉减少症是 2 型糖尿病的常见并发症之一, 有研究发现老年 2 型糖尿病患者肌肉减少症的患病率是血糖正常人群的 2~4 倍, 老年 2 型糖尿病患者的四肢肌肉质量、腿部伸展力量较正常组明显降低, 而四肢肌肉质量及功能的减退又影响葡萄糖的代谢、吸收^[25]。

2 型糖尿病患者主要表现为胰岛素抵抗, 可引起体内胰岛素样生长因子 (IGF-1) 受抑制, 使磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 蛋白激酶活性降低, 并引起蛋白质合成减少, 同时促进叉头状转录因子 O1 (FOXO1) 的磷酸化, 使泛素 E3 连接酶肌肉降解因子 (atrogin-1) 和肌肉环指蛋白 1 (MuRF-1) 的表达增加, 最终导致肌肉蛋白降解增加。长期高血糖可增加 AGEs 的形成, 而 AGEs 沉积在糖尿病患者的骨骼肌中可诱导肌肉蛋白交联、分解, 引起肌肉僵硬并降低肌肉收缩力, 最终引起肌肉损伤。2 型糖尿病病程的长短也与肌肉减少症的发生有关, SEMBA 等^[26]的研究发现 2 型糖尿病患者的病程 >16 年

会引起肌肉减少、跌倒的风险增加。糖尿病并发症发生概率随着糖尿病病程的延长升高, 神经、血管的并发症可导致肌肉减少的发生。周围神经病变后神经营养因子 3 (NT-3) 降低, 导致远端骨骼肌无力和萎缩, 同时还导致肌肉脂肪量增加, 这与肌肉力量和功能下降密切相关^[27]。毛细血管舒张具有一氧化氮依赖性和胰岛素依赖性, 研究表明 2 型糖尿病患者毛细血管密度的下降会降低肌肉的血液灌注和氧气摄取, 从而导致肌肉能量供应不足^[28]。降糖药物的选择等也与肌肉减少症存在相关性, 如二甲双胍是一种胰岛素增敏剂, 但可能会诱导肌肉萎缩性基因 MuRF1 的表达^[29]。噻唑烷二酮类 (TZDs) 可通过减少骨骼肌中 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达而改善肌肉功能或减少肌肉的损失^[30]。

4.4 肌少性肥胖与 2 型糖尿病的关系 随着年龄的增长肌肉质量逐渐下降, 同时脂肪开始蓄积, 这一现象被定义为肌少性肥胖。肌少性肥胖的发生机制复杂, 可能与生活方式、激素和免疫因素相关。久坐肥胖及肌肉减少的一个重要危险因素, 老年肥胖者进行减肥治疗及饮食、运动疗法不仅可以降低脂肪含量, 也可增加肌肉质量及力量。在肌少性肥胖发生发展中起关键作用的是炎性因子, 在脂肪组织中脂肪细胞和浸润的巨噬细胞可产生炎性细胞因子 (白介素 6、TNF- α 等) 和脂肪细胞因子 (瘦素、脂联素等) 并加重炎症反应, 引起肌肉力量和肌肉质量下降。肌少性肥胖与慢性炎症密切相关, 而慢性炎症可导致胰岛素抵抗, 引起 2 型糖尿病的发生^[31]。由此推断, 肥胖症和肌肉减少症具有协同作用, 两者共存进一步加剧了 2 型糖尿病的发生。一项针对韩国老年人群的研究显示, 肌少性肥胖人群的血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数高于正常、单纯肥胖或肌肉减少症人群, 提示肌少性肥胖与胰岛素抵抗有密切关系^[32]。一项荟萃分析显示, 在成年人中肌少性肥胖的患病率女性为 43%, 男性为 42%, 肌少性肥胖者患 2 型糖尿病的风险增加 38%^[33]。

4.5 肌少-骨质疏松与 2 型糖尿病的关系 肌肉和骨骼共同组成骨骼肌系统, 二者在解剖位置上相互毗邻, 拥有共同的旁分泌及内分泌调节机制, 有相似的信号通路及共同的治疗靶点。BINKLEY 等^[34]结合骨骼和肌肉的相关性, 将在骨质疏松的基础上伴有肌肉质量减少和/或功能降低的一类疾病称为肌少-骨质疏松。在生长发育中肌量和骨量密切相关, 肌肉生长稍快于骨骼生长, 肌肉的收缩可对骨骼产生机械刺激, 促进骨生成, 影响骨密度, 因此老年人体力活动下降可能导致肌肉萎缩及骨量丢失。此外, 肌肉还可释放多种化学物质 (如胰岛素样生长因子-1、白介素 6、白介素 7、肌肉生长抑制素等), 通过内分泌和旁分泌途径作用于破骨细胞、成骨细胞, 从而引起骨量的变化^[35]。在 2 型糖尿病患者中, 由于胰岛素抵抗及某些特定激素浓度降低, 可能导致 IGF-1/PI3K/Akt 通路激活减少, 进一步导致骨代谢改变和肌肉萎缩^[36]。因此, 肌肉减少症和骨质疏松同时发生可能加快 2 型糖尿病的发生发展。老年糖尿病及骨质疏松患者多存在潜在的营养不良情况, 营养摄入失衡、蛋白质补充不足可进一步加重肌肉的流失。研究发现, 短期蛋白质摄入不足可以提高外周组织对胰岛素的

的敏感性,但会降低氨基酸的合成代谢,加快2型糖尿病合并骨质疏松患者肌肉减少症的发生^[37]。

目前,国内外对OSO的研究尚处于起步阶段,陈恒亨等^[38]研究发现,骨质疏松、肌肉减少症及肥胖均为骨折发生的危险因素,3者并存时骨折风险更是极大地增加,因此单一重视其中一个因素并不能有效减低骨折风险,更应重视3种疾病的共同治疗。OSO与血脂异常之间也存在密切关系,陈兴才等^[39]研究发现,OSO患者具有较高水平的低密度脂蛋白;60岁以上的女性中骨质疏松组、肌肉减少症组或肥胖组发生血脂异常的风险低于肌少性肥胖组,而肌少性肥胖组发生血脂异常的风险低于OSO组。

5 OSO的综合管理

目前针对OSO的管理主要还是依靠个体生活方式的改变,如均衡的饮食模式、适当的活动等方式,适当辅以药物治疗,达到维持机体代谢稳定的目的。

有研究发现,蛋白质、钙、长链多不饱和脂肪酸和富含抗氧化剂的食物(蔬菜、水果)摄入不足可使老年人患OSO的风险增加^[40]。膳食蛋白质参与肌肉的合成代谢,但蛋白质摄入过多会增加钙的排泄,钙质的丢失可对骨骼健康产生不利影响,因此需增加富含抗氧化剂的食物摄入来降低低钙的影响。有研究显示1,25-二羟基维生素D₃、活性维生素D也对骨质疏松和肌肉减少症有防治作用^[41]。此外,适当的蛋白质摄入(推荐摄入量 $0.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、减少反式脂肪酸摄入、增加不饱和脂肪酸的摄入、增高膳食纤维摄入、补充微量营养素也有助于2型糖尿病患者血糖的控制,合理的膳食可以降低患2型糖尿病风险约20%^[42]。

目前尚无有效治疗OSO的药物,主要以综合治疗3种要素疾病为主。骨质疏松患者需足够的骨健康基本补充剂,如钙剂、维生素D,同时需要辅以抗骨质疏松药物,如双膦酸盐类、降钙素类、激素、选择性雌激素受体调节剂、甲状旁腺类似物、锆盐、活性维生素D及其类似物、维生素K类等药物。肌肉减少症暂无有效的药物治疗,主要以运动及饮食疗法为主,药物治疗尚处于研究阶段。肥胖症主要以饮食控制及运动治疗为主,某些降糖药物如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、GLP-1既可降低体质量,也可控制血糖,可作为2型糖尿病合并OSO患者的首选降糖方案。

综上,OSO是一种增龄性疾病,主要表现为骨骼、肌肉及脂肪3种机体成分的改变,易导致跌倒、骨折、生活自理能力减退等不良后果,严重影响老年人群的身心健康和生活质量,其发病机制尚未完全明确,与生活习惯、代谢性因素、炎性细胞因子等关系密切。骨质疏松、肌肉减少症及肥胖分别与2型糖尿病关系密切,但目前对OSO与2型糖尿病的关系研究尚少,研究二者之间的关系对肌肉减少症、骨质疏松、肥胖、2型糖尿病等老年常见慢性疾病多病共存状态的综合防治策略的制定、改善老年人群整体预后、提高老年人生存质量均具有重要的临床价值和社会意义。

作者贡献:万家敏负责文章的构思与设计,并撰写论文;

万家敏、赵柯湘负责文章的可行性分析,对文章整体负责,监督管理;万家敏、孙悦、邓紫丹进行文献检索;万家敏、赵柯湘、罗成进行论文修订;赵柯湘、肖谦负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ORMSBEE M J, PRADO C M, ILICH J Z, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2014, 5 (3): 183-192. DOI: 10.1007/s13539-014-0146-x.
- [2] ZAMBONI M, MAZZALI G, FANTIN F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008, 18 (5): 388-395. DOI: 10.1016/j.numecd.2007.10.002.
- [3] ILICH J Z, KELLY O J, INGLIS J E, et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels [J]. Ageing Res Rev, 2014, 15: 51-60. DOI: 10.1016/j.arr.2014.02.007.
- [4] KIM J, LEE Y, KYE S, et al. Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010 [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8 (2): 259-266. DOI: 10.1002/jesm.12154.
- [5] SZLEJF C, PARRA-RODRÍGUEZ L, ROSAS-CARRASCO O. Osteosarcopenic obesity: prevalence and relation with frailty and physical performance in middle-aged and older women [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18 (8): 733.e1-5. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.023.
- [6] ILICH J Z, INGLIS J E, KELLY O J, et al. Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2015, 26 (11): 2587-2595. DOI: 10.1007/s00198-015-3186-y.
- [7] MO D, HSIEH P, YU H, et al. Osteosarcopenic obesity and its relationship with dyslipidemia in women from different ethnic groups of China [J]. Arch Osteoporos, 2018, 13 (1): 65. DOI: 10.1007/s11657-018-0481-1.
- [8] WOO T, YU S, VISVANATHAN R. Systematic literature review on the relationship between biomarkers of sarcopenia and quality of life in older people [J]. J Frailty Aging, 2016, 5 (2): 88-99. DOI: 10.14283/jfa.2016.93.
- [9] STEFANAKI C, PEPPA M, BOSCHIERO D, et al. Healthy overweight/obese youth: early osteosarcopenic obesity features [J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46 (9): 767-778. DOI: 10.1111/eci.12659.
- [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10 (5): 413-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- [11] 于宝海, 吴文娟. 2018年欧洲肌少症共识解读 [J]. 河北医

- 科大学学报, 2019, 40 (4): 373-379, 384. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.04.001.
- [12] OLIVEROS E, SOMERS V K, SOCHOR O, et al. The concept of normal weight obesity [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56 (4): 426-433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
- [13] HUNG S P, CHEN C Y, GUO F R, et al. Combine body mass index and body fat percentage measures to improve the accuracy of obesity screening in young adults [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2017, 11 (1): 11-18. DOI: 10.1016/j.orep.2016.02.005.
- [14] LI Z P, HEBER D. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70 (1): 57-64. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00453.x.
- [15] HUANG Y, KARURANGA S, MALANDA B, et al. Call for data contribution to the IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 140: 351-352. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.033.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38 (4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [17] FRIEDLAENDER G E. The role of the orthopaedic surgeon in minimizing mortality and morbidity associated with fragility fractures [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010, 18 (9): 515. DOI: 10.5435/00124635-201009000-00001.
- [18] KOH W P, WANG R, ANG L W, et al. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese health study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (8): 1766-1770. DOI: 10.2337/dc10-0067.
- [19] STYNER M, PAGNOTTI G M, GALIOR K, et al. Exercise regulation of marrow fat in the setting of PPAR γ agonist treatment in female C57BL/6 mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (8): 2753-2761. DOI: 10.1210/en.2015-1213.
- [20] MARYCZ K, TOMASZEWSKI K A, KORNICKA K, et al. Metformin decreases reactive oxygen species, enhances osteogenic properties of adipose-derived multipotent mesenchymal stem cells in vitro, and increases bone density in vivo [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9785890. DOI: 10.1155/2016/9785890.
- [21] 刘冬梅, 刘建民, 陈名道. 骨骼对维持血糖稳态的作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 12: 1015-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.008.
LIU D M, LIU J M, CHEN M D. The regulatory role of skeleton in maintaining glucose homeostasis [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2016, 32 (12): 1015-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.008.
- [22] ZHOU B. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population [J]. *Chin J Epidemiol*, 2002, 23 (1): 5.
- [23] BUETTNER C. Is hyperinsulinemia required to develop overeating-induced obesity? [J]. *Cell Metab*, 2012, 16 (6): 691-692. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.009.
- [24] 范利. 老年肌少症与衰弱综合征之间的关系 [J]. *中华保健医学杂志*, 2014, 16 (6): 415-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2014.06.001.
- [25] KIM K S, PARK K S, KIM M J, et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14: 115-121. DOI: 10.1111/ggi.12189.
- [26] SEMBA R D, BANDINELLI S, SUN K, et al. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 108 (1): 191-195. DOI: 10.1007/s00421-009-1192-5.
- [27] YAU R K, STROTMEYER E S, RESNICK H E, et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (12): 3985-3991. DOI: 10.2337/dc13-0429.
- [28] TUTTLE L J, SINACORE D R, CADE W T, et al. Lower physical activity is associated with higher intermuscular adipose tissue in people with type 2 diabetes and peripheral neuropathy [J]. *Phys Ther*, 2011, 91 (6): 923-930. DOI: 10.2522/ptj.20100329.
- [29] AGHILI R, MALEK M, VALOJERDI A E, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13: 88. DOI: 10.1186/s40200-014-0088-z.
- [30] CETRONE M, MELE A, TRICARICO D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2014, 10 (4): 231-237. DOI: 10.2174/1573399810666140918121022.
- [31] MRAZ M, HALUZIK M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation [J]. *J Endocrinol*, 2014, 222 (3): R113-127. DOI: 10.1530/joe-14-0283.
- [32] KIM T N, PARK M S, LIM K I, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78 (4): 525-532. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04433.x.
- [33] KHADRA D, ITANI L, TANNIR H, et al. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Diabetes*, 2019, 10 (5): 311-323. DOI: 10.4239/wjd.v10.i5.311.
- [34] BINKLEY N, BUEHRING B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia" [J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12 (4): 413-416. DOI: 10.1016/j.jocd.2009.06.004.
- [35] TAGLIAFERRI C, WITTRANT Y, DAVICCO M J, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 55-70. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.002.
- [36] TERRACCIANO C, CELI M, LECCE D, et al. Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24 (3): 1095-

1100. DOI: 10.1007/s00198-012-1990-1.
- [37] LABONTE C C, CHEVALIER S, MARLISS E B, et al. Effect of 10% dietary protein intake on whole body protein kinetics in type 2 diabetic adults [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (6): 1115-1121. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.022.
- [38] 陈恒亨, 马剑雄, 卢斌, 等. 骨量-肌量减少性肥胖综合征与骨折关系的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37 (3): 347-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.03.026.
- CHEN H T, MA J X, LU B, et al. Research progress on the relationship between osteosarcopenic obesity syndrome and fracture [J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2018, 37 (3): 347-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.03.026.
- [39] 陈兴才, 孔存青, 徐林, 等. 骨质疏松性少肌性肥胖综合征的诊断、治疗及相关影响因素[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (11): 1777-1782. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2432.
- CHEN X C, KONG C Q, XU L, et al. Osteosarcopenic obesity syndrome: diagnosis, treatment and related influencing factors [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24 (11): 1777-1782. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2432.
- [40] KIM J, LEE Y, KYE S, et al. Diet quality and osteosarcopenic obesity in community-dwelling adults 50 years and older [J]. *Maturitas*, 2017, 104: 73-79. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.007.
- [41] TANAKA K I, KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, et al. Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450 (1): 482-487. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.05.145.
- [42] ESPOSITO K, CHIODINI P, MAIORINO M I, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (1): 107-116. DOI: 10.1007/s12020-014-0264-4.
- (收稿日期: 2020-08-05; 修回日期: 2020-09-29)
(本文编辑: 毛亚敏)
-
- (上接第 1143 页)
- [6] MULA-ABED W A S, PAMBINEZHUTH F B, AL-KINDI M K, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency presenting with hypertension and pseudohermaphroditism: first case report from Oman [J]. *Oman Med J*, 2014, 29 (1): 55-59. DOI: 10.5001/omj.2014.12.
- [7] MIKAMI Y, TAKAI Y, OBATA-YASUOKA M, et al. Diagnosis of female 17 α -hydroxylase deficiency after gonadectomy: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13 (1): 235. DOI: 10.1186/s13256-019-2166-9.
- [8] TAKEDA Y, YONEDA T, DEMURA M, et al. Genetic analysis of the cytochrome P-450c17alpha (CYP17) and aldosterone synthase (CYP11B2) in Japanese patients with 17alpha-hydroxylase deficiency [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54 (6): 751-758. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01272.x.
- [9] CHORMANSKI D, MUZIO M R C 17 Hydroxylase Deficiency [M/OL]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020 [2020-06-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546644/>.
- [10] FONTENELE R, COSTA-SANTOS M, KATER C E. 17 α -hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: high frequency of misdiagnoses in a large cohort of brazilian patients [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24 (2): 170-178. DOI: 10.4158/EP171987.OR.
- [11] WANG M, WANG H, ZHAO H, et al. Prevalence of CYP17A1 gene mutations in 17 α -hydroxylase deficiency in the Chinese Han population [J]. *Clin Hypertens*, 2019, 25: 23. DOI: 10.1186/s40885-019-0128-6.
- [12] 蒋建发, 邓燕, 薛薇, 等. 46, XY17 α -羟化酶缺乏 30 例手术治疗分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38 (5): 559-562. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.05.012.
- JIANG J F, DENG Y, XUE W, et al. Surgical therapy of 17 α -hydroxylase deficiency in 30 patients [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2016, 38 (5): 559-562. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.05.012.
- [13] SCHWAB K O, MOISAN A M, HOMOKI J, et al. 17alpha-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency due to novel compound heterozygote mutations: treatment for tall stature in a female with male pseudohermaphroditism and spontaneous puberty in her affected sister [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005, 18 (4): 403-411. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.4.403.
- [14] TURAN S, BEREKET A, GURAN T, et al. Puberty in a case with novel 17-hydroxylase mutation and the putative role of estrogen in development of pubic hair [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160 (2): 325-330. DOI: 10.1530/EJE-08-0632.
- [15] MATSUZAKI S, YANASE T, MURAKAMI T, et al. Induction of endometrial cycles and ovulation in a woman with combined 17alpha-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency due to compound heterozygous mutations on the p45017alpha gene [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73 (6): 1183-1186. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00500-8.
- [16] LEES B, STEVENSON J C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone [J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12 (4): 251-258. DOI: 10.1007/s001980170113.
- (收稿日期: 2020-05-25; 修回日期: 2020-07-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)

• 新进展 •

肝源性糖尿病的诊断研究进展

田彩云, 胡晗, 张国远, 林世德*



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 肝硬化是与进行性肝纤维化相关的慢性肝病的最后阶段, 而继发于肝硬化的糖代谢紊乱被称为肝源性糖尿病 (HD)。HD 不仅会增加肝性脑病、上消化道出血、自发性腹膜炎、腹腔积液及感染等肝硬化常见并发症发生率, 还会增加肝硬化进展为肝癌的风险及肝癌患者死亡率。由于控制血糖可有效改善 HD 患者预后, 因此 HD 的早期识别及干预具有重要临床意义。目前, HD 的临床诊断较困难, 国内亦未系统地提出 HD 的诊断策略。本文对近年来关于 HD 诊断的研究进展进行了综述, 以期帮助临床早期识别 HD, 减少肝硬化患者不良预后。

【关键词】 肝硬化; 糖尿病; 肝源性糖尿病; 糖耐量受损; 胰岛素抵抗; 葡萄糖耐量实验; 诊断; 综述

【中图分类号】 R 575.23 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.068

田彩云, 胡晗, 张国远, 等. 肝源性糖尿病的诊断研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1158-1164. [www.chinagp.net]

TIAN C Y, HU H, ZHANG G Y, et al. Recent developments in the diagnosis of hepatogenous diabetes [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1158-1164.

Recent Developments in the Diagnosis of Hepatogenous Diabetes TIAN Caiyun, HU Han, ZHANG Guoyuan, LIN Shide*
Department of Infection Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

*Corresponding author: LIN Shide, Professor; E-mail: linshade6@hotmail.com

【Abstract】 Hepatogenous diabetes (HD) can be defined as a kind of glucose metabolic disorders secondary to impaired liver functions caused by liver cirrhosis, the final stage of chronic liver disease associated with progressive liver fibrosis. HD may increase the risk of common complications of liver cirrhosis, such as hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding, spontaneous peritonitis, ascites and infection, as well as the risk of progression from cirrhosis to liver cancer and the mortality of liver cancer. As glycemic control is an effective means to improve the prognosis of HD, early identifying and intervening HD are of great clinical significance. At present, it is still difficult to make a clinical diagnosis of HD, and there are no systematic diagnostic strategies for HD in China. In this paper, we reviewed the recent developments in HD diagnosis, with a view to helping early clinical identification of HD to improve the prognosis of patients with liver cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Diabetes mellitus; Hepatogenous diabetes; Impaired glucose tolerance; Insulin resistance; Glucose tolerance test; Diagnosis; Review

肝硬化、糖尿病在全球范围内的致残率和致死率均较高, 并造成了极大的社会、经济负担^[1-2]; 此外, 肝硬化还是与进行性肝纤维化相关的慢性肝病的最后阶段, 并因较高的发病率和死亡率而成为重要公共卫生问题之一^[3]。作为人体最大的代谢器官, 肝脏参与了糖代谢的多个环节, 因此肝脏疾病可引起糖代谢紊乱, 而糖代谢紊乱会进一步加重肝脏负担、导致肝功能进一步恶化^[4-6]。肝源性糖尿病 (hepatogenous diabetes, HD) 是指继发于肝脏疾病的糖代谢紊乱。

研究表明, 糖尿病除会增加慢性肝病患者进展为肝硬化及其失代偿风险外^[7-11], 还是肝硬化患者不良预后的独立危

险因素, 同时会增加肝性脑病^[12-13]、消化道出血^[14-15]、自发性腹膜炎^[16]、腹腔积液及感染^[17]等肝硬化常见并发症发生风险, 也会增加肝硬化进展为肝癌的风险^[18-19]及肝移植患者死亡风险^[20], 降低肝硬化及肝癌患者 5 年生存率^[21]。此外, NISHIDA 等^[21]还发现经口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 检测出的糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 也会对肝硬化患者的预后产生不良影响, 同时 IGT 和 Child-Pugh 分级为 B、C 级及高级别的终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分均可作为肝硬化患者不良预后的预测因子^[22]。由于控制血糖可有效改善肝硬化患者预后^[23], 因此早期识别 HD 并进行干预具有重要临床意义。本文主要对 HD 与 2 型糖尿病的鉴别要点、HD 的发病机制及诊断进行了综述。

1 HD 与 2 型糖尿病的鉴别要点

HD 与 2 型糖尿病患者的临床表现有一定相似性, 二者鉴

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860114) ——肝硬化患者中性粒细胞功能受损与内质网应激的相关性研究

563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院感染科

*通信作者: 林世德, 教授; E-mail: linshade6@hotmail.com

本文数字出版日期: 2020-11-16

别要点主要包括以下几个方面: (1) HD 患者存在明显的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 但 IR 及胰岛 β 细胞功能会随着肝功能的恢复而得以改善^[24-26]; (2) HD 与糖尿病家族史、年龄、高体质指数、高脂血症等传统 2 型糖尿病危险因素相关性不大, 而与肝功能损伤程度及肝纤维化程度呈正相关^[27-28], 且 HD 发病率随肝功能恶化程度加重而不断升高^[21], 但 HD 能否作为肝衰竭的标志尚需进一步研究证实; (3) 部分 HD 患者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 及糖化血红蛋白 (hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 水平正常^[27], 但其餐后血糖与 FPG 比值、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 明显高于 2 型糖尿病患者, IR 程度亦明显重于 2 型糖尿病患者^[29]; (4) 与 2 型糖尿病患者相比, HD 患者常无多饮、多食、多尿及体重减轻等糖尿病典型表现, 微血管及大血管病变也较少见^[21, 30], 但由于肝糖原储备减少, 因此 HD 患者低糖血症尤其是夜间低糖血症发生风险更高^[5, 31]。

2 HD 的发病机制

肝脏是人体进行糖代谢的重要器官, 各种原因引起的肝功能损伤均可导致糖代谢异常。由于外周组织 IR 及高胰岛素血症是导致 HD 的主要原因且 HD 患者存在明显的 IR, 因此多数学者认为 IR 是导致 HD 的关键因素^[32-33]。近年研究发现 IR 是导致肝硬化患者 IGT 的主要原因, 而胰岛 β 细胞功能障碍则是肝硬化患者 IGT 向 HD 转化的关键因素^[24, 34]。肝硬化患者 IR 涉及以下几种机制: (1) 肝功能减退及门静脉分流导致肝脏对胰岛素清除能力减弱, 继而引发高胰岛素血症; (2) 肝细胞损伤时分布于肝细胞膜上的与胰岛素结合的特异性受体数量减少、亲和力下降, 进而导致胰岛素代谢障碍并进一步诱发 IR^[35-37]; (3) 肝硬化导致晚期糖基化终产物和低氧诱导因子等生物因子水平升高并进一步加重 IR。此外, 部分细胞因子 (如胰岛素样生长因子、肿瘤坏死因子、脂肪细胞因子等) 水平改变也可加重肝硬化患者 IR。

近年研究表明, 肝功能损伤可影响肝酶活性并导致糖原合成减少, 同时肝脏灭活能力下降造成胰高血糖素、生长激素、糖皮质激素、游离脂肪酸等胰岛素拮抗因子增加并进一步导致糖原合成减少、分解加速^[38]; 丙型肝炎病毒感染可直接损伤胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) / 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 通路并引起 IR, 进而引发糖尿病^[39]。

3 HD 的诊断

3.1 HD 的诊断标准及诊断步骤 虽然 HD 具有很多不同于 2 型糖尿病的临床特征, 但美国糖尿病协会至今仍未将其从 2 型糖尿病中独立出来^[40], 而由于 HD 的诊断标准及患者肝功能损伤程度不同, 因此不同研究报道的 HD 发病率差异较大: GARCÍA-COMPEÁN 等^[41] 研究结果显示 72.9% 的肝硬化患者存在糖代谢紊乱, 但仅有 21.5% 的肝硬化患者表现出明显的 HD 症状; HOLSTEIN 等^[30] 研究结果显示 HD 发病率为 71.0%; JEON 等^[15]、GRANCINI 等^[28]、PETIT 等^[32] 研究结果分别显示 HD 发病率为 55.4%、48.6%、38.5%。

鉴于不同的诊断标准下 HD 发病率差异较大, 因此为早期识别 HD 并积极改善 HD 患者预后, 深入探讨 HD 的诊断标

准是很有必要的。目前国内外尚无 HD 诊断指南, 但根据 HD 的定义可知肝脏疾病进展在 HD 的发病过程中具有主导作用, 因此以下诊断标准得到广大学者认可: (1) 慢性肝病及肝硬化诊断明确; (2) 符合糖尿病的诊断标准; (3) 既往无糖尿病病史及糖尿病家族史; (4) 糖尿病发生在慢性肝病及肝硬化之后或与之同时发生^[27, 42-43]。在临床实际工作中按发病的先后顺序来区分 2 型糖尿病与 HD 是很困难的, 因此, HD 的诊断应严格执行肝功能评价、胰岛素功能评价及血糖评价 3 个步骤。

3.1.1 肝功能评价 临床研究表明肝硬化患者 HD 患病率明显高于非肝硬化慢性肝病患者^[44], 且 Child-Pugh 分级为 B、C 级的肝硬化患者 HD 患病率明显高于 Child-Pugh 分级为 A 级的肝硬化患者^[28], 提示 HD 的发病与肝纤维化程度密切相关, 因此在诊断 HD 时应首先对肝功能及肝纤维化程度进行评价, 若患者无肝功能损伤, 则应慎重考虑 HD 的诊断。

3.1.2 胰岛功能评价 明显的 IR 及高胰岛素血症是 HD 区别于 2 型糖尿病的重要特征^[29], 但由于早期 HD 患者可能仅表现为 IR 且 IR 较难察觉并可能进一步发展为糖尿病, 因此即使是血糖正常的肝硬化患者也应计算稳态模型评价的胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、稳态模型评价的 β 细胞功能指数 (homeostasis model assessment of β -cell function, HOMA- β)、稳态模型评价的胰岛素分泌指数 (homeostasis model assessment of insulin secretion, HOMA-IS) 以评估其 IR 及胰岛 β 细胞功能, 对于存在明显 IR 但 FPG 正常的肝硬化患者, 则不能除外 HD 的诊断。

3.1.3 血糖评价 有研究发现约 62% 的 HD 患者 FPG 正常, 因此在血糖评价过程中仅依赖 FPG 诊断 HD 将严重低估其发病率^[15], 而由于 IR 的存在, HD 患者餐后血糖与 FPG 比值明显大于 2 型糖尿病, 这或可为区分 HD 与 2 型糖尿病提供帮助。此外, 临床发现 FPG 正常但 OGTT 2 h 血糖异常的肝硬化患者时也应警惕 HD^[45-46]。

3.2 HD 的常用诊断指标 由于在糖尿病的评价及管理过程中常用到 FPG、OGTT、HbA_{1c}、糖化白蛋白 (glycated albumin, GA)、果糖胺及 1, 5-脱水葡萄糖醇 (1, 5-anhydroglucitol, 1, 5-AG) 等指标, 因此 HD 的诊断亦常用到以上指标。

3.2.1 FPG 及 OGTT 对于糖代谢紊乱, 相关指南推荐 FPG 或 OGTT 2 h 血糖作为 HbA_{1c} 检测结果不可靠情况下的最佳选择^[47-48], 而 FPG 虽然在大量文献报道中作为诊断糖尿病的金标准, 但 FPG 对 HD 的诊断准确性仍较低: 由于肝脏及外周肌肉组织对葡萄糖的摄取能力存在不同程度下降, 因此进展期肝硬化患者糖原储备减少, FPG 低于正常人^[49-50]; JEON 等^[15] 研究发现 62% 的 HD 患者 FPG 正常, 而 GARCÍA-COMPEÁN 等^[51] 研究则发现 90% 的 FPG 正常的肝硬化患者经 OGTT 证实存在 IGT 或 HD, 提示根据 FPG 诊断 HD 将严重低估其发病率, 且有多项关于 HD 的研究佐证了该结论^[28, 30, 41]。

对于肝硬化患者而言, IGT 的早期识别非常重要, 但在临床实际工作中 IGT 的识别却很难, 部分临床医生可能会因为 FPG 正常而不进一步行糖代谢指标检测^[52]。NISHIDA 等^[21] 进行的一项前瞻性研究表明 OGTT 可用于预测肝硬化患

者预后,同时该研究结果还显示血糖正常的肝硬化患者5年生存率为94.7%,而合并IGT、糖尿病的肝硬化患者5年生存率则分别下降为68.8%、56.6%,且血糖正常的肝硬化患者与HD患者5年生存率存在明显差异。近年研究表明自我血糖监测(self monitoring of blood glucose, SMBG)及连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)有助于早期HD的诊断及监测^[31],但由于医疗设备及成本限制,SMBG及CGM尚难以大规模开展。OGTT不仅可以检出FPG正常的HD,还可以用于预测肝硬化患者预后,且价格低廉、操作方便,是临床诊断HD的最佳选择;为早期识别HD并改善肝硬化患者预后,已有学者推荐OGTT作为肝硬化患者除肝功能检查之外的常规检查项目^[38, 53]。

3.2.2 HbA_{1c} HbA_{1c}是红细胞中高浓度血红蛋白与血清中糖类物质通过糖化反应相结合的产物,其形成过程受血糖与血红蛋白 $t_{1/2}$ 的影响,其水平取决于血糖及血糖与血红蛋白接触时间^[54]。由于血红蛋白 $t_{1/2}$ 长达120 d,因此HbA_{1c}可有效反映糖尿病患者近2~3个月血糖控制效果,临床常将其作为糖尿病患者血糖控制效果日常评估及管理的金标准^[55]。此外,由于HbA_{1c}将血糖与糖尿病长期并发症发生风险联系了起来,因此其也可用于评估微血管、大血管并发症及严重低糖血症发生风险^[56]。既往研究表明,长期HbA_{1c}水平>7%的糖尿病患者慢性并发症发生风险增高,因此HbA_{1c}水平维持在7%以下被认为是血糖控制的主要目标之一^[57-58],但近年研究发现HbA_{1c}对HD患者血糖的评估并不准确^[43, 59]。

贫血^[60-61]、尿毒症透析治疗^[62]、高三酰甘油血症(血三酰甘油>1.75 mg/L)^[63]、严重高胆红素血症(血胆红素>20 mg/dl)^[64]、肝硬化等均会影响HbA_{1c}水平,使其出现虚高或虚低的现象。KOGA等^[65]通过对82例血糖稳定的HD患者进行检测发现其平均HbA_{1c}水平为5.7%,提示HD患者HbA_{1c}水平有下降趋势;NOMURA等^[66]研究发现肝硬化合并糖尿病患者FPG高于正常人但其HbA_{1c}水平则与正常人相似,肝硬化合并糖尿病者、非肝硬化慢性肝病合并糖尿病者及糖尿病患者虽然均存在糖耐量异常但肝硬化合并糖尿病患者HbA_{1c}水平明显低于后两者,且非肝硬化慢性肝病对HbA_{1c}水平似乎无影响,分析导致这一结果的可能原因是肝硬化患者常伴有的脾功能亢进加快了红细胞凋亡并导致HbA_{1c}水平下降;SEHRAWAT等^[67]通过对100例肝硬化患者进行研究发现HbA_{1c}诊断门诊患者糖尿病的灵敏度(87.0%)明显高于住院患者(58.3%),其原因可能与门诊患者肝功能损伤程度、肝纤维化程度、贫血程度低于住院患者有关。

目前,导致肝硬化患者HbA_{1c}水平降低的具体原因尚不完全清楚,从病理学角度来看,贫血、门静脉高压、脾功能亢进及静脉曲张破裂出血等肝硬化常见并发症均可影响血红蛋白 $t_{1/2}$ ^[68-69],进而导致HbA_{1c}水平变化,因此HbA_{1c}并不是失代偿期肝硬化患者血糖控制效果的可靠预测因子,尤其是伴有严重贫血的失代偿期肝硬化患者^[70]。

3.2.3 GA GA是临床诊断糖尿病和监测血糖的常用指标之一^[71-72],源于日本的一项研究表明其可作为糖尿病筛查的有效指标^[73]。由于白蛋白的 $t_{1/2}$ (约为17 d)明显短于血红蛋白,

因此GA反映的血糖控制期(2~3周)较HbA_{1c}短^[74],但在评价血糖控制效果方面有如下两个优点:(1)不受异常红细胞寿命或变异血红蛋白的影响,在合并血液系统疾病的糖尿病患者中具有较高的灵敏度;(2)由于GA的糖基化速度是HbA_{1c}的10倍,因此GA对于血糖的变化更加敏感,在调整药物降糖方案及反映餐后血糖变化方面价值更大^[71, 75]。IKEZAKI等^[73]进行的一项大样本量横断面研究结果显示,通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)评估的HbA_{1c}诊断糖尿病的特异度(66.7%)略高于GA(61.2%),但二者诊断糖尿病的灵敏度相似,其中GA诊断糖尿病的最佳临界值为15.2%,IKEZAKI等^[73]也据此推荐GA作为HbA_{1c}检测结果不可靠时血糖筛查的有效指标。

需要指出的是,GA虽是白蛋白与血糖通过糖基化形成的产物且不受贫血的影响,但所有影响白蛋白代谢的因素均可影响GA水平,如肾病综合征、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、肥胖等导致白蛋白代谢增加的疾病可能使GA水平降低,而甲状腺功能减退症、肝硬化等导致白蛋白代谢减少的疾病则可能使GA水平升高^[76-79]。慢性肝病患者尤其是肝硬化患者由于白蛋白合成能力下降而导致白蛋白 $t_{1/2}$ 延长,因此其真实血糖常会被GA高估^[79]。

鉴于HbA_{1c}和GA均与平均血糖有较强相关性、慢性肝病患者HbA_{1c}偏低而GA偏高,因此为更客观地反映慢性肝病患者真实血糖控制效果,KOGA等^[65]建立了一个新的评估指标,即慢性肝病(chronic liver diseases, CLD)-HbA_{1c}。CLD-HbA_{1c}为HbA_{1c}与GA/3的平均值,其与HbA_{1c}相比对慢性肝病患者血糖控制效果的评估准确性更高,且受肝功能影响较小,但由于白蛋白的 $t_{1/2}$ 较血红蛋白短、血糖迅速改变时GA会在短期内发生变化,因此CLD-HbA_{1c}并不能准确反映血糖控制不稳定患者的血糖控制效果,因而对于血糖波动较大的慢性肝病患者,需谨慎使用该指标。

3.2.4 果糖胺 果糖胺是糖类物质与白蛋白通过非酶化反应形成的产物,可反映患者近2~3周血糖控制效果^[80]。在HbA_{1c}敏感性下降或不能准确反映血糖控制效果时,GA、果糖胺均可作为评估血糖控制效果的有效指标^[81]。LAHOUSEN等^[45]研究发现约40%的HD患者HbA_{1c}水平低于其诊断糖尿病的参考范围下限,而果糖胺在反映肝硬化患者血糖控制效果方面似乎较HbA_{1c}更准确,且更接近于真实血糖,TRENTI等^[82]研究也得出了相似结论,但仍需行多中心、大样本量研究进一步证实。

由于GA、果糖胺均受白蛋白影响,因此所有影响白蛋白代谢的因素均可影响GA、果糖胺水平,但GA水平指的是GA占总蛋白的百分比、有一定矫正作用,因此白蛋白代谢改变对果糖胺的影响要大于GA^[83]。由于低蛋白血症(白蛋白<30 g/L)是肝硬化患者常见并发症、果糖胺水平在HD患者中差异较大^[81],因而对于并发低蛋白血症的进展期肝硬化患者,应谨慎使用该指标。

3.2.5 1, 5-AG 1, 5-AG是一种天然的膳食多元醇,而由于葡萄糖会竞争性地抑制肾脏对1, 5-AG的重吸收,因此

人体内 1, 5-AG 含量与血糖呈负相关。有研究表明血糖 >10 mmol/L 时 1, 5-AG 水平变化与血糖变化密切相关, 因此 1, 5-AG 可作为评估短期血糖变化的有效指标^[84]。此外, 由于 1, 5-AG 对血糖变化的反应灵敏而迅速, 因此可将其用于反映餐后血糖变化^[85-86]及评价降糖方案效果^[87], 但与 HbA_{1c} 相比, 1, 5-AG 与血糖的相关性较弱, 评估血糖控制效果的灵敏度较低^[88]且受肾血流影响较大, 临床应用价值有限^[77]。YAMAGISHI 等^[89]研究发现肝硬化患者血清 1, 5-AG 水平明显低于年龄和性别匹配的健康对照者, 且血清 1, 5-AG 水平与血清胆碱酯酶、白蛋白水平呈正相关, 但由于肝硬化患者血清胆碱酯酶、白蛋白水平均有不同程度改变, 因此在评价肝硬化患者血糖控制效果时应谨慎使用 1, 5-AG^[85]。

4 小结与展望

HD 是由肝功能损伤引起的糖代谢紊乱, 患者糖代谢紊乱程度与肝功能损伤程度密切相关, 并会随着肝功能的好转而好转; IGT 及 HD 均是肝硬化患者预后的重要影响因素, 早期识别 IGT 及 HD 并进行干预可有效改善肝硬化患者预后。目前, HD 的临床诊断较困难, 需兼顾肝功能评价、胰岛功能评价及血糖评价, 而由于部分 HD 患者 FPG、HbA_{1c} 水平正常, 因此根据 FPG、HbA_{1c} 水平诊断 HD 将明显低估其发病率; 为早期识别 IGT 及 HD, 建议肝硬化患者常规行 OGTT。虽然近些年关于 HD 诊断的研究取得了一些进展, 但 FPG、HbA_{1c}、GA、果糖胺、1, 5-AG 等指标对 HD 的诊断准确性有待提高, 而新的 HD 诊断指标也有待进一步研究发现。

作者贡献: 田彩云、胡晗、张国远进行文章的构思与设计; 田彩云负责撰写论文、文献/资料的收集及整理; 胡晗、张国远进行论文修订; 林世德负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

以“肝硬化”“糖尿病”“肝源性糖尿病”“糖耐量受损”“胰岛素抵抗”“葡萄糖耐量实验”为中文关键词, 以“Liver cirrhosis”“Diabetes mellitus”“Hepatogenous diabetes”“Impaired glucose tolerance”“Insulin resistance”“Glucose tolerance test”为英文关键词检索 PubMed、万方数据知识服务平台、中国知网等数据库, 并手工检索纳入文献的参考文献; 检索时限为建库至 2020 年 7 月; 阅读摘要及全文后纳入与本文主题相关的文献, 排除信息量少等无法有效参考的文献。

参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1513-1530.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- [2] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1459-1544.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- [3] MOKDAD A A, LOPEZ A D, SHAHRAZ S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [J]. BMC Med, 2014, 12: 145.DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y.
- [4] BECHMANN L P, HANNIVOORT R A, GERKEN G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases [J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 952-964.DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.025.
- [5] GARCIA-COMPEAN D, JAQUEZ-QUINTANA J O, GONZALEZ-GONZALEZ J A, et al. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(3): 280-288.DOI: 10.3748/wjg.15.280.
- [6] HSIEH P S, HSIEH Y J. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(48): 5240-5245.DOI: 10.3748/wjg.v17.i48.5240.
- [7] HUANG Y W, YANG S S, FU S C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study [J]. Hepatology, 2014, 60(3): 807-814.DOI: 10.1002/hep.27212.
- [8] HUANG Y W, WANG T C, LIN S C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(12): 1695-1702.DOI: 10.1093/cid/cit603.
- [9] LI X, GAO Y, XU H, et al. Diabetes mellitus is a significant risk factor for the development of liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9087.DOI: 10.1038/s41598-017-09825-7.
- [10] MAKOL A, KANTHAJE S, DHIMAN R K, et al. Association of liver cirrhosis severity with type 2 diabetes mellitus in hepatocellular carcinoma [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(4): 323-326.DOI: 10.1177/1535370217744511.
- [11] DESBOIS A C, CACOUB P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: a contemporary review [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(9): 1697-1711.DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1697.
- [12] JEPSEN P, WATSON H, ANDERSEN P K, et al. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients [J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1133-1138.DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.007.
- [13] BUTT Z, JADOON N A, SALARIA O N, et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups [J]. J Diabetes, 2013, 5(4): 449-455.DOI: 10.1111/1753-0407.12067.
- [14] QI X, PENG Y, LI H, et al. Diabetes is associated with an increased risk of in-hospital mortality in liver cirrhosis with acute upper gastrointestinal bleeding [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(4): 476-477.DOI: 10.1016/j.eurjhep.2015.07.007.

- 10.1097/MEG.0000000000000324.
- [15] JEON H K, KIM M Y, BAIK S K, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58 (11) : 3335-3341. DOI: 10.1007/s10620-013-2802-y.
- [16] WLAZLO N, VAN GREEVENBROEK M M, CURVERS J, et al. Diabetes mellitus at the time of diagnosis of cirrhosis is associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis, but not with increased mortality [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125 (7) : 341-348. DOI: 10.1042/CS20120596.
- [17] MOREAU R, DELÈGUE P, PESSIONE F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites [J]. *Liver Int*, 2004, 24 (5) : 457-464. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0991.x.
- [18] GOH G B B, PAN A, CHOW W C, et al. Association between diabetes mellitus and cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (2) : 251-258. DOI: 10.1111/liv.13241.
- [19] EL-SERAG H B, TRAN T, EVERHART J E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (2) : 460-468. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
- [20] LIEBER S R, LEE R A, JIANG Y, et al. The impact of post-transplant diabetes mellitus on liver transplant outcomes [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33 (6) : e13554. DOI: 10.1111/ctr.13554.
- [21] NISHIDA T, TSUJI S, TSUJII M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (1) : 70-75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00307.x.
- [22] GARCÍA-COMPEÁN D, JÁQUEZ-QUINTANA J O, LAVALLE-GONZÁLEZ F J, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (22) : 7011-7018. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.7011.
- [23] ELKRIEF L, CHOUINARD P, BENDERSKY N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (3) : 823-831. DOI: 10.1002/hep.27228.
- [24] GRANCINI V, TROMBETTA M, LUNATI M E, et al. Central role of the β -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients [J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (5) : 954-962. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.015.
- [25] RAMOS-PROL A, HERVÁS-MARÍN D, RODRÍGUEZ-MEDINA B, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in cirrhotic patients before and after liver transplant [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110 (2) : 123-128. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.002.
- [26] SALOMONE F, CATANIA M, MONTINERI A, et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1 [J]. *Liver Int*, 2018, 38 (7) : 1206-1211. DOI: 10.1111/liv.13669.
- [27] ORSI E, GRANCINI V, MENINI S, et al. Hepatogenous diabetes: is it time to separate it from type 2 diabetes? [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (7) : 950-962. DOI: 10.1111/liv.13337.
- [28] GRANCINI V, TROMBETTA M, LUNATI M E, et al. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: role of severity of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (6) : 1484-1490. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.011.
- [29] KIM M G, CHOI W C. Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus [J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12 (4) : 524-529.
- [30] HOLSTEIN A, HINZE S, THIESSEN E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 (6) : 677-681. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02755.x.
- [31] HONDA F, HIRAMATSU A, HYOGO H, et al. Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring [J]. *PloS one*, 2018, 13 (4) : e0195028. DOI: 10.1371/journal.pone.0195028.
- [32] PETIT J M, HAMZA S, ROLLOT F, et al. Impact of liver disease severity and etiology on the occurrence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (3) : 455-460. DOI: 10.1007/s00592-013-0538-y.
- [33] HICKMAN I J, MACDONALD G A. Impact of diabetes on the severity of liver disease [J]. *Am J Med*, 2007, 120 (10) : 829-834. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.03.025.
- [34] PICARDI A, D'AVOLA D, GENTILUCCI U V, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22 (4) : 274-283. DOI: 10.1002/dmrr.636.
- [35] DHAHBI J M, MOTE P L, CAO S X, et al. Hepatic gene expression profiling of streptozotocin-induced diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2003, 5 (3) : 411-420. DOI: 10.1089/152091503765691910.
- [36] KAWAGUCHI T, TANIGUCHI E, ITOU M, et al. Insulin resistance and chronic liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2011, 3 (5) : 99-107. DOI: 10.4254/wjh.v3.i5.99.
- [37] SHANIK M, XU Y, SKRHA J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? [J]. *Diabetes care*, 2008, 33 (Suppl 2) : S262-268. DOI: 10.2337/dc08-s264.
- [38] ELKRIEF L, RAUTOU P E, SARIN S, et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (7) : 936-948. DOI: 10.1111/liv.13115.
- [39] AYTUG S, REICH D, SAPIRO L E, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased

- prevalence of type 2 diabetes [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (6): 1384-1392.DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.012.
- [40] American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 Suppl: S8-16.DOI: 10.2337/dc15-S005.
- [41] GARCÍA-COMPEÁN D, JÁQUEZ-QUINTANA J O, LAVALLE-GONZÁLEZ F J, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study [J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11 (2): 240-248.
- [42] ELKRIEF L, RAUTOU P E, SARIN S, et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (7): 936-948.DOI: 10.1111/liv.13115.
- [43] HAMED A E, ELSAHAR E, ELWAN N M, et al. Managing diabetes and liver disease association [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2018, 19 (4): 166-179.DOI: 10.1016/j.ajg.2018.08.003.
- [44] PAPTAEODORIDIS G V, CHRYSANTHOS N, SAVVAS S, et al. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis [J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13 (5): 303-310.DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00677.x.
- [45] LAHOUSEN T, HEGENBARTH K, ILLE R, et al. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (15): 2284-2286.DOI: 10.3748/wjg.v10.i15.2284.
- [46] KUMAR R. Hepatogenous diabetes: an underestimated problem of liver cirrhosis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22 (4): 552-559.DOI: 10.4103/ijem.IJEM_79_18.
- [47] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (Suppl 1): S11-61.DOI: 10.2337/dc10-S011.
- [48] NATHAN D M, BALKAU B, BONORA E, et al. International Expert Committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (7): 1327-1334. DOI: 10.2337/dc09-9033.
- [49] IMANO E, KANDA T, NAKATANI Y, et al. Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 1999, 31 (3): 469-473.DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80039-7.
- [50] SHMUELI E, WALKER M, ALBERTI G, et al. Normal splanchnic but impaired peripheral insulin-stimulated glucose uptake in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1993, 18 (1): 86-95. DOI: 10.1002/hep.1840180115.
- [51] GARCÍA-COMPEÁN D, JÁQUEZ-QUINTANA J O, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ J A, et al. Diabetes in liver cirrhosis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 36 (7): 473-482.DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.012.
- [52] IMANO E, NISHIDA T, SHIBATA M, et al. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis [J]. *Intern Med*, 1999, 38 (11): 918.DOI: 10.2169/internalmedicine.38.918.
- [53] NISHIDA T. Diagnosis and clinical implications of diabetes in liver cirrhosis: a focus on the oral glucose tolerance test [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1 (7): 886-896.DOI: 10.1210/js.2017-00183.
- [54] LENTERS-WESTRA E, SCHINDHELM R K, BILO H J, et al. Haemoglobin A_{1c}: historical overview and current concepts [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99 (2): 75-84.DOI: 10.1016/j.diabres.2012.10.007.
- [55] BUNN H F, HANEY D N, KAMIN S, et al. The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo [J]. *J Clin Invest*, 1976, 57 (6): 1652-1659.DOI: 10.1172/JCI108436.
- [56] MARSHALL S M. Standardization of HbA_{1c}: good or bad? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6 (7): 408-411.DOI: 10.1038/nrendo.2010.66.
- [57] American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (Suppl 1): S33-50.DOI: 10.2337/diacare.26.2007.s33.
- [58] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853.
- [59] HAMED A E, ELWAN N, NAGUIB M, et al. Diabetes association with liver diseases: an overview for clinicians [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19 (3): 274-280.DOI: 10.2174/187153031866618111611945.
- [60] ENGLISH E, IDRIS I, SMITH G, et al. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA_{1c} analysis: a systematic review [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (7): 1409-1421.DOI: 10.1007/s00125-015-3599-3.
- [61] RADIN M S. Pitfalls in hemoglobin A_{1c} measurement: when results may be misleading [J]. *J Gen Intern Med*, 2014, 29 (2): 388-394.DOI: 10.1007/s11606-013-2595-x.
- [62] FREEDMAN B I, SHENOY R N, PLANER J A, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A_{1c} concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis [J]. *Perit Dial Int*, 2010, 30 (1): 72-79.DOI: 10.3747/pdi.2008.00243.
- [63] FALKO J M, O'DORISIO T M, CATALAND S. Spurious elevations in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) secondary to hypertriglyceridemia [J]. *Arch Intern Med*, 1982, 142 (7): 1370-1371.DOI: 10.1001/archinte.142.7.1370.
- [64] HOMA K, MAJKOWSKA L. Difficulties in interpreting HbA_{1c} results [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120 (4): 148-154.
- [65] KOGA M, KASAYAMA S, KANEHARA H, et al. CLD (chronic liver diseases) -HbA_{1c} as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases [J]. *Diabetes*

- Res Clin Pract, 2008, 81 (2): 258–262.DOI: 10.1016/j.diabres.2008.04.012.
- [66] NOMURA Y, NANJO K, MIYANO M, et al. Hemoglobin A1 in cirrhosis of the liver [J]. Diabetes Res, 1989, 11 (4): 177–180.DOI: 10.2337/diabetes.38.8.1072.
- [67] SEHRAWAT T, JINDAL A, KOHLI P, et al. Utility and limitations of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with liver cirrhosis as compared with oral glucose tolerance test for diagnosis of diabetes [J]. Diabetes Ther, 2018, 9 (1): 243–251.DOI: 10.1007/s13300-017-0362-4.
- [68] MORSE E E.Mechanisms of hemolysis in liver disease [J]. Ann Clin Lab Sci, 1990, 20 (3): 169–174.
- [69] GONZALEZ-CASAS R, JONES E A, MORENO-OTERO R.Spectrum of anemia associated with chronic liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (37): 4653–4658.DOI: 10.3748/wjg.15.4653.
- [70] NADELSON J, SATAPATHY S K, NAIR S.Glycated hemoglobin levels in patients with decompensated cirrhosis [J]. Int J Endocrinol, 2016, 2016: 8390210.DOI: 10.1155/2016/8390210.
- [71] TAKAHASHI S, UCHINO H, SHIMIZU T, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control [J]. Endocr J, 2007, 54 (4): 139–144.DOI: 10.1507/endocrj.k06-103.
- [72] FURUSYO N, KOGA T, AI M, et al. Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) [J]. Diabetologia, 2011, 54 (12): 3028–3036. DOI: 10.1007/s00125-011-2310-6.
- [73] IKEZAKI H, FURUSYO N, IHARA T, et al. Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population [J]. Metabolism, 2015, 64 (6): 698–705.DOI: 10.1016/j.metabol.2015.03.003.
- [74] TAHARA Y, SHIMA K.Kinetics of HbA_{1c}, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level [J]. Diabetes Care, 1995, 18 (4): 440–447.DOI: 10.2337/diacare.18.4.440.
- [75] SUWA T, OHTA A, MATSUI T, et al. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM) [J]. Endocr J, 2010, 57 (2): 135–140.DOI: 10.1507/endocrj.k09e-234.
- [76] KOGA M.Glycated albumin; clinical usefulness [J]. Clin Chim Acta, 2014, 433: 96–104.DOI: 10.1016/j.cca.2014.03.001.
- [77] LEE J E.Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1, 5-anhydroglucitol [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20 (2): 74–78.DOI: 10.6065/apem.2015.20.2.74.
- [78] DOZIO E, DI GAETANO N, FINDEISEN P, et al. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice [J]. Endocrine, 2017, 55 (3): 682–690.DOI: 10.1007/s12020-016-1091-6.
- [79] ISODA H, TAKAHASHI H, EGUCHI Y, et al. Re-evaluation of glycated hemoglobin and glycated albumin with continuous glucose monitoring system as markers of glycemia in patients with liver cirrhosis [J]. Biomed Rep, 2017, 7 (3): 286.DOI: 10.3892/br.2017.928.
- [80] GOLDSTEIN D E, LITTLE R R, LORENZ R A, et al. Tests of glycemia in diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (7): 1761–1773.DOI: 10.2337/diacare.27.7.1761.
- [81] DANESE E, MONTAGNANA M, NOUVENNE A, et al. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes [J]. J Diabetes Sci Technol, 2015, 9 (2): 169–176.DOI: 10.1177/1932296814567227.
- [82] TRENTI T, CRISTANI A, CIONI G, et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis [J]. Ric Clin Lab, 1990, 20 (4): 261–267. DOI: 10.1007/BF02900711.
- [83] RODRIGUEZ-SEGADE S, LOJO S, CAMIÑA M F, et al. Effects of various serum proteins on quantification of fructosamine [J]. Clin Chem, 1989, 35 (1): 134–138.
- [84] SEOK H, HUH J H, KIM H M, et al. 1, 5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39 (2): 164–170. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.2.164.
- [85] KOGA M.1, 5-anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia [J]. Adv Clin Chem, 2014, 64: 269–301.DOI: 10.1016/b978-0-12-800263-6.00007-0.
- [86] DUNCAN K M, BUSE J B, LARGAY J, et al. 1, 5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29 (6): 1214–1219. DOI: 10.2337/dc06-1910.
- [87] MCGILL J B, COLE T G, NOWATZKE W, et al. Circulating 1, 5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S.trial of the GlycoMark assay [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (8): 1859–1865.DOI: 10.2337/diacare.27.8.1859.
- [88] BECK R, STEFFES M, XING D, et al. The interrelationships of glycemic control measures: HbA_{1c}, glycated albumin, fructosamine, 1, 5-anhydroglucitol, and continuous glucose monitoring [J]. Pediatr Diabetes, 2011, 12 (8): 690–695. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00764.x.
- [89] YAMAGISHI S, OHTA M.Serum 1, 5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis [J]. Acta Diabetol, 1998, 35 (1): 65–66. DOI: 10.1007/s005920050104.

(收稿日期: 2020-08-20; 修回日期: 2020-10-16)

(本文编辑: 鹿飞飞)

· 新进展 ·

肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展

肖懿瑶¹, 张纾难^{2*}



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 肠道菌群是定植在肠道内的庞大微生物群落。研究表明,肠道菌群在生物体内的新陈代谢、免疫系统发育、炎症反应等方面发挥着重要作用,与消化系统、免疫系统、神经系统、呼吸系统等疾病密切相关。随着微生物分析技术的发展,肠道菌群与呼吸系统疾病之间的关系受到越来越多的关注和重视,“肠-肺轴”的提出更为呼吸系统疾病的发病机制研究和治疗手段提供了新的思路。本文综述了肠道和呼吸道菌群的相关性以及肠-肺轴之间的交互作用,重点介绍了肠道菌群与呼吸道感染性疾病、气道过敏性疾病、慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化、肺结核、肺癌等呼吸系统疾病之间的关系和作用机制,以期为呼吸系统疾病的发病机制研究和治疗提供新的思路。

【关键词】 肠道菌群;微生物群落;肠道微生态;呼吸系统疾病;肠-肺轴;综述

【中图分类号】 R 378.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.003

肖懿瑶,张纾难. 肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1165-1172. [www.chinagp.net]

XIAO S Y, ZHANG S N. Recent advances in the relationship between intestinal flora and respiratory diseases [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(9): 1165-1172.

Recent Advances in the Relationship between Intestinal Flora and Respiratory Diseases XIAO Siyao¹, ZHANG Shunan^{2*}

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. No.1 Pulmonary Department of Traditional Chinese Medicine, Center for Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Ministry of Health, Beijing 100029, China

*Corresponding author: ZHANG Shunan, Professor, Doctoral supervisor, Chief physician; E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

【Abstract】 Intestinal flora is a large microbial community inhabiting in the intestinal tract. Studies have shown that intestinal flora plays an important role in metabolism, immune system development and inflammation in the human body, and is closely associated with diseases of digestive, immune, nervous, and respiratory systems. With the development of technologies for microbial analysis, the relationship between intestinal flora and respiratory diseases has drawn increasing attentions and concerns. The proposal of gut-lung axis provides a new idea for studying the pathogenesis and treatment of respiratory diseases. This paper reviews the correlation between intestinal and respiratory flora and their interaction with gut-lung axis, focusing on the relationship and mechanism of action of intestinal flora with respiratory diseases such as respiratory infectious diseases, airway allergic diseases, chronic obstructive pulmonary diseases, cystic fibrosis, pulmonary tuberculosis, lung cancer and so on, providing new insights into the pathogenesis research and treatment of respiratory diseases.

【Key words】 Intestinal microflora; Microbial consortia; Gastrointestinal microbiome; Respiratory diseases; Gut-lung axis; Review

微生物群落由细菌、真菌、病毒和原生生物组成,分布在人体的口腔、呼吸道、胃肠道、泌尿道、阴道及皮肤等体表与体腔部位,与其寄生的宿主共同构成共生体,与其生存的微环境构成微生态系统。共生菌群主要为拟杆菌门、厚壁菌门、变形杆菌门、放线菌门、梭杆菌门和蓝细菌门,其受

宿主遗传影响,并随时间、环境发生变化^[1];其中,肠道微生物群非常重要且数量庞大,人体的肠道含有近100万亿个微生物,由1000多种不同的细菌组成,占人体总细菌量的80%左右。巨大数量和种类的肠道菌群基因组包含的遗传信息又被称为“人类第二基因组”^[2-4]。

随着微生物分析技术和生物信息学的发展,如高通量微生物16S rRNA基因测序技术极大地丰富了微生物的检测手段,微生物研究进入一个新的阶段。肠道是重要的免疫器官,是免疫细胞发育的关键部位^[5]。肠道菌群及其代谢物通过调节远端器官的免疫功能影响疾病的发生发展是目前研究的热点

1. 100029 北京市,北京中医药大学研究生院

2. 100029 北京市,中日友好医院呼吸中心中医肺病科一部

*通信作者:张纾难,教授,博士生导师,主任医师;

E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

本文数字出版日期:2020-09-23

本文要点:

(1) 总结了肠道菌群和呼吸道菌群的组成、结构、来源, 以及其在疾病发生过程中可能的作用机制; (2) 分别从中西医角度探讨了肠道菌群与多种呼吸系统疾病之间的交互影响, 深入阐述了人体“肠-肺轴”在生理、病理上的联系; (3) 对多系统之间的交互作用和中医药的作用机制提出了展望。

问题之一, 如“菌群-肠-脑轴”^[6]、“菌群-肠-肝轴”^[7]的提出说明肠道菌群和脑、肝脏等器官及相关疾病存在密切联系。近年来, “肠-肺轴”越来越受到人们的关注, 研究表明, 呼吸系统疾病和抗生素的使用常导致肠道菌群多样性和菌群结构的改变, 而多种肠道疾病如溃疡性结肠炎等同样会引起呼吸系统症状和呼吸道菌群改变, 肠道微生物制剂的应用有助于减轻肺部症状和预防肺部疾病^[8-11]。本文检索了中英文数据库 2015-01-01 至 2020-06-10 有关“肠道菌群”“肠道微生物群”“肠道微生态”“肺-肠轴”的文献, 将最新研究进展进行综述, 以期对呼吸系统疾病的发病机制研究和治疗提供新的思路。

1 肠道菌群和呼吸道菌群概述

肠道菌群的数量和种类极其丰富, 其生物群特征通过简易取材的粪便分析即可得到, 是目前对于微生态系统研究最深入的领域。肠道菌群的相对丰度在门水平上相对保守, 最常见的 4 个细菌门为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门; 在种属水平上, 肠道菌群则存在显著的个体差异, 其中拟杆菌属、双歧杆菌属、粪杆菌属、梭菌属、梭状芽孢杆菌属和乳酸菌属则是最常见的细菌属^[3]。肠道菌群的组成和微生物群结构受到宿主基因、分娩方式、年龄、饮食、环境空气暴露、抗生素、肥胖和过敏等一系列因素影响^[4, 12-15], 健康人肠道菌群维持动态平衡, 微生态环境相对稳定, 为生命体的能量供给、免疫系统发育等生理过程提供支持。

目前认为肠道菌群参与疾病发生的机制包括影响肠道屏障功能、肠道黏膜免疫以及肠道微生物代谢物短链脂肪酸的调节作用。位于结肠隐窝入口处的杯状细胞激活 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 和核苷酸寡聚化结构域样受体 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLR) 的配体触发相邻杯状细胞 (goblet cell, GC) 中黏蛋白 MUC2 的分泌和释放, 产生细胞间缝隙连接信号, 形成具有两层黏液层的物理屏障, 将肠腔内微生物群与宿主上皮隔开, 保护结肠隐窝不受穿透内黏液层的细菌侵袭^[16], 肠道菌群紊乱导致肠道内杯状细胞产生的黏蛋白 MUC2、紧密连接蛋白 ZO-1 减少, 肠道黏膜通透性升高, 物理屏障破裂, 肠道共生菌及代谢产物透过黏膜屏障发生移位, 诱发炎症反应和黏膜损伤^[17]。受到病原微生物侵袭时, 可以观察到肠黏膜的一系列免疫反应, 如自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 对病原体的识别杀伤, 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 或巨噬细胞吞噬病原体并转移到肠系膜淋巴结 (mesenteric lymph node, MLN), 而 MLN 促进 T、B 淋巴细胞增殖分化, T 淋巴细胞通过释放白介素 (interleukin, IL)-10、转化生长因子

(transforming growth factor, TGF)- β 等下调免疫反应的细胞因子, 肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, iEC)、杯状细胞、浆细胞释放分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, SIgA) 等, 共同抑制肠黏膜炎症反应^[9]。此外, 肠道微生物的代谢物短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 是由肠道的有益菌分解、消化纤维时释放的物质, 其中乙酸、丙酸、丁酸对人体免疫调节作用更为显著, 且 SCFA 可通过直接抑制组蛋白去乙酰化酶调节基因表达和 G 蛋白耦连受体传递信号两条途径而调节宿主免疫反应, 不仅参与肠黏膜局部免疫, 也参与介导肠外 T 淋巴细胞的分化, 维持辅助性 T 淋巴细胞 (helper T cell, Th) 1/Th2、Th17/Treg 平衡。SCFA 受到肠道菌群比例和数量的影响, 当肠道菌群紊乱时免疫平衡也会受到不同程度的破坏^[18]。

对于呼吸道菌群的研究尚处于起步阶段, 由于支气管纤毛的清洁作用和肺部自身免疫功能, 过去人们长期认为健康的肺脏是无菌的环境, 随着近年来高通量测序技术的应用, 研究者们发现呼吸道同样定植着微生物群^[19]。呼吸道作为开放性器官而与外界直接相通, 与口咽、消化道等器官相邻, 空气、饮食、胃食管反流等因素均会使微生物到达呼吸道。健康成年人下呼吸道最常见的细菌门为包括链球菌属和韦荣球菌属在内的厚壁菌门、包括普雷沃菌属在内的拟杆菌门、变形菌门和放线菌门, 呼吸道菌群数量明显少于肠道菌群, 且种类组成与口咽微生物十分相似, 因此认为健康成年人呼吸道菌群主要来源于口咽部。呼吸道菌群并非长期稳定存在, 而是随着呼吸运动、气体不断与外界进行交换, 在黏液、纤毛以及呼吸道免疫反应的作用下, 呼吸道菌群只在呼吸道中短暂停留^[20]。呼吸道微生物组成被证实与宿主的基线天然免疫激活有关, 并可以促进肺部巨噬细胞的极化和促进 Th17 细胞及 IL-17 的产生^[5]。肺部疾病的发生与呼吸道菌群的改变存在关联, 已发现婴儿出生后 1 个月肺部特定的定植菌对其长大后发生哮喘的风险有预测作用, 且是发生喘息的危险因素, 而在不同表型的哮喘患者中可以观察到呼吸道菌群组成结构的差异^[21], 但由于呼吸道微生物群是高度可变的, 因此这种改变是疾病发生的原因还是结果尚不能明确, 与肠道菌群之间如何相互影响也是目前亟待解决的问题之一。

2 肠-肺轴

肠-肺轴是指肠道和肺部通过共生微生物而对免疫功能产生远距离交互影响, 是一种双向轴, 即呼吸道菌群、肠道菌群和呼吸系统疾病、消化系统疾病之间相互串扰^[22]。组织胚胎学为肠-肺轴提供了理论依据, 研究证实肺和肠在胚胎上有共同的起源, 原肠的前肠分化为喉以下的肺与气管, 原肠内胚层分化为呼吸道上皮与腺体, 原肠的中肠和后肠则分化为大肠等组织; 结构上, 肠道和呼吸道均由柱状上皮细胞组成, 均有具有分泌功能的杯状细胞。肠道和呼吸道的微生物群互相关联又相互影响, 在慢性支气管炎大鼠中, 肠道和呼吸道微生态系统呈现同步动态紊乱^[23], 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者的肺部菌群富含肠杆菌科细菌^[24]。肠道和呼吸道共生菌对远端器官交互调节, 肠道的分节丝状菌 (segmented filamentous bacteria,

SFB) 通过促进肺 Th17 免疫调节作用而增加 IL-22 的产生, 有利于增强肺对金黄色葡萄球菌和真菌的抵抗力^[25-26]; 肺炎克雷伯菌感染的小鼠经植物乳杆菌治疗后, 肺固有免疫细胞巨噬细胞和中性粒细胞数量与细胞因子角质细胞趋化因子 (keratinocyte chemoattractant, KC)、IL-6 水平降低^[27]; 在自身免疫性关节炎模型中, SFB 会诱导肠道 T 滤泡辅助 (T follicular helper, Tfh) 细胞增强抗体的产生, 从而远程调节系统性疾病^[28]。

综上所述, 肠-肺轴现象不仅存在, 更在免疫调节作用中彰显出巨大潜力, 当肠道物理屏障被打破后, 病原体随淋巴循环或血液循环迁移到肺部, 引起肺部免疫反应, 但对于呼吸道菌群如何影响肠道菌群和肠道疾病的发生尚不清楚。

3 肠道菌群与呼吸系统疾病

3.1 呼吸道感染性疾病 微生物侵袭是呼吸道感染最常见的病因, 呼吸道承担着与外界进行气体交换的生理功能, 时刻暴露在外界环境的刺激中, 细菌、真菌、病毒等微生物突破呼吸道免疫防线即会引起宿主呼吸道感染。呼吸道感染与肠道菌群之间有着密切的联系, 表现为双向的交互影响, 呼吸道感染会引起肠道菌群改变和肠道功能变化, 而肠道菌群失调会通过改变肺部微生物群而加重呼吸道疾病, 甚至成为呼吸系统疾病的不良预后因素^[24]。呼吸道合胞病毒、H1N1 流感病毒感染均可导致小鼠肠道微生物群多样性显著改变, 表现为拟杆菌门数量增加、厚壁菌门中毛螺菌属和乳杆菌属的相对丰度显著下降, 引起肺炎脓毒症的革兰阴性杆菌假膜腺伯克霍尔德菌感染过程中出现变形菌门明显增加, 放线菌门减少; 此外, 病毒性肺部感染还导致与肠道炎症相关的指标粪便 Lipocalin-2 水平和黏蛋白 MUC5AC 水平显著升高^[29-30]。H9N2 呼吸道感染小鼠出现体内葡萄球菌属、链球菌属和棒状杆菌属显著增加, 而作为有益菌的乳杆菌属则显著降低, 肠道上皮细胞中的 ZO-1、Occludin 等紧密连接蛋白明显下调, 肠壁通透性增强, 黏膜屏障被破坏^[31]。临床研究存在类似结果, 反复呼吸道感染的儿童与健康儿童相比, 表现为大肠埃希菌、肠球菌数量升高, 乳酸菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属细菌数量降低, 而真菌数量间无明显差异^[32]。以抗生素诱导的菌群失调小鼠出现拟杆菌门菌量减少和厚壁菌门菌量增多, 炎性因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 表达水平以及肠屏障相关基因 ZO-1 和 Occludin 的表达均明显降低, 小鼠感染肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, Mp) 后肺组织 Mp 载量和炎症病理评分增加, 脾淋巴细胞中分泌干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 的 CD4⁺T 细胞减少, 表明菌群失调会引起免疫失调, 加重肺部感染^[33-34]。

肠道菌群对呼吸道具有保护作用, 其中 SFB 是定植在回肠末端的肠道共生菌, 在调节宿主免疫、保护肺组织过程中发挥着重要作用。研究发现, SFB 可促进肺炎链球菌感染后中性粒细胞分解, 为免疫缺陷小鼠提供肺保护^[35], 缺少肠道微生物群的宿主则缺失这种保护, 如肠道菌群缺失的鸡在感染 H9N2 流感病毒后, 呼吸道和胃肠道 I 型干扰素反应均显著下调^[36]; 当接受同样的细菌或真菌刺激时, 肠道菌群缺失的小鼠与常规小鼠相比更易出现感染, 具有免疫调节作用

的 IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-17 水平和 NF- κ Bp65 磷酸化程度降低, 巨噬细胞吞噬能力降低, 病菌传播、炎症、器官损伤和死亡率明显增加; 进行粪便微生物区系移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 重建肠道微生物群的结构后, 肺部细菌真菌计数、TNF- α 和 IL-10 水平恢复正常, 而 FMT 发挥作用与 TGF β 1/Smads/ERK 信号通路相关^[37-39]。对于物理性损伤, 如放疗引起的放射性肺炎中同样观察到肠道菌群对肺组织的保护性调节作用^[40]。益生菌干预对呼吸道感染性疾病具有预防作用, 预防性气道内注射乳酸菌可使支气管肺泡灌洗液中 IL-6 和 TNF- α 的分泌量显著减少, 有助于预防铜绿假单胞菌肺炎^[41]。肠道微生物奥氏梭状芽孢杆菌产生的代谢物脱氨基酪氨酸 (desaminotyrosine, DAT) 可以通过增强 I 型 IFN 信号预防流感^[42]。一项超过 10 000 人的关于预防呼吸道感染的系统综述和荟萃分析显示, 联合使用合生素补充剂使呼吸道感染的比例降低了 16%^[43]。

3.2 气道过敏性疾病 (airway allergic disease, ADD) 支气管哮喘、过敏性咳嗽等均属于 ADD, 近年来随着环境污染加重 ADD 发病率逐渐升高。致敏使小鼠肠道中拟杆菌门的紫单胞菌科和普雷沃菌科以及厚壁菌门的毛螺菌科减少, 且这种改变与年龄增长和 BMI 增加表现出一致性^[44-45]。研究显示, 哮喘的严重程度与厚壁菌门疣微菌科的艾克曼菌有关, 补充艾克曼菌后气道炎性反应减轻^[46]。在哮喘患者中, 链球菌和大肠埃希菌-志贺菌的聚集与哮喘固定性气道阻塞相关^[47]。肠道菌群有影响宿主先天免疫系统发育和肺内免疫反应的作用, 如肠道细菌分泌的组胺可以抑制致敏小鼠肺内炎性细胞浸润和炎性因子的分泌^[48], 而肠道假丝酵母菌的过度生长则会加剧小鼠的 ADD^[49-50]。肠道菌群中的鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌对过敏性气道炎症具有保护作用, 可以预防哮喘小鼠气道功能恶化和促进肠道微生物组成恢复, 其免疫机制包括抑制 Th2 相关反应、增加 Th1 细胞因子的表达和肠道黏膜 Treg 的蓄积^[51-53]。研究发现, 膳食纤维的摄入和土壤暴露支持免疫耐受, 如膳食纤维增加拟杆菌门和放线菌门的比例, 降低厚壁菌门和变形菌门的比例, 使乳酸菌、双歧杆菌等益生菌数量明显升高; 土壤暴露使肠道拟杆菌门比例高于厚壁菌门, 且这种改变促进了 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡^[54-55], 有望为未来 ADD 的预防和治疗提供新的策略。

3.3 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) COPD 是以气流受限为特征的中老年常见慢性呼吸系统疾病, COPD 患者发生炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 和肠道症状的概率增高, 而 IBD 也是 COPD 和哮喘的危险因素之一^[10]。吸烟和空气粗、细颗粒物是 COPD 的重要病因, 香烟烟雾和空气污染中的有害气体和有害颗粒可导致肠道细菌多样性降低, 菌群结构变化, 表现为梭状芽孢杆菌数量升高、毛螺菌科细菌数量下降, 拟杆菌门与厚壁菌门比例在不同环境暴露中发生不同改变; 同时在上呼吸道可以检测到空气粗、颗粒物的沉积, 其通过黏液、纤毛的运动从气道输送到胃肠道引发肠黏膜炎症, 引起肠道黏蛋白 MUC2 和紧密连接蛋白表达减少、炎性标志物表达显著增加等一系列改变, 这也是 IBD 发生的机制之一^[56-58]。与戒烟前相比, 戒烟后宿主拟杆菌门和变形菌门增加, 厚壁

菌门和放线菌门减少^[59]。服用干酪乳杆菌有助于增强吸烟者NK细胞活性,抵抗吸烟引起的不适症状^[60]。COPD患者常伴随功能性胃肠疾病,一项多中心前瞻性研究显示,肠道系统症状的严重程度与COPD严重程度具有高度一致性,体现了肠-肺轴的紧密联系^[61]。COPD患者肠道和肺部菌群发生变化,而这种变化打破了宿主原有的动态免疫平衡,使呼吸道更易受到病原微生物的侵袭,通过对COPD急性加重期和稳定期患者进行研究发现肠道微生物群结构组成与宿主炎症因子及肺功能存在相关性,霍氏真杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、*Anaerostipes*菌可减轻COPD患者炎症,而普雷沃菌-9、肠球菌、*Lachnospirillum*菌等则与COPD急性加重和临床指标的恶化有关^[62-63]。目前对于COPD患者尚缺乏确切的肠道微生物群落研究,COPD的发生与肠道菌群改变的因果关系尚不明确,而采用益生菌联合治疗能否缓解COPD等问题值得更进一步的探讨。

3.4 囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) CF是一种常染色体隐性遗传病,主要累及胃肠道和呼吸道,易造成呼吸道反复感染和营养不良,病死率极高。研究表明,患有CF的婴儿出生后1年后的个体内细菌多样性(α 多样性)没有达到预期标准,拟杆菌门在出生后6周即明显降低,1年内持续出现罗斯菌属的减少和韦荣球菌属的增加,并与气道恶化呈显著相关^[64]。以韦荣球菌、链球菌、双歧杆菌、拟杆菌组合的一组细菌在CF患儿上呼吸道和肠道表现出较高的相对丰度,在铜绿假单胞菌定植和首次气道恶化前可以观察到拟杆菌、双歧杆菌在肠道标本中的显著减少和沙门菌在呼吸道中的显著增加;母乳喂养的CF患儿肠道微生物多样性显著增加,且首次气道恶化时间延长,说明肠道菌群组合可预测CF的早期临床结局,而母乳喂养对改善肠道菌群结构是一种保护因素^[65-66]。维生素D(vitamin D, VD)缺乏是CF患者气道炎症加重的危险因素之一,VD缺乏的CF患者表现出 γ -变形菌纲的增加,且存在大量潜在致病菌种,VD充足者的肠道富含拟杆菌门,补充VD₃后肠道菌群中乳杆菌属显著增加,韦荣球菌属大幅减少^[67]。

慢性呼吸道感染是导致CF患者死亡的直接原因,而胃肠道并发症是CF患者早期就诊的主要原因,粪钙保护素(fecal calprotectin, Fc)是反映肠道炎症状态的指标,CF患者因呼吸恶化经抗生素治疗后Fc水平下降,这一过程反映了抗生素可通过改善肠道菌群而减轻炎症反应^[68]。

综上所述,CF作为以呼吸道症状和消化道症状为临床特征的疾病,潜在体现了肺和肠道的相关性,这种相关性与特定的肠道菌群组成而非呼吸道菌群有关,通过早期改善肠道微生物群结构可能是未来防止CF患者呼吸恶化的治疗方式之一。

3.5 肺结核 肺结核是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的具有传染性的肺部疾病,研究发现Mtb会引起肠道菌群的改变,肠道菌群失调也会使宿主对Mtb的易感性增加^[69-70]。与健康人相比,肺结核患者具有肠道微生物群落多样性降低的特点,表现为厚壁菌门的减少和变形菌门的增加,菌属水平上为促炎细菌普雷沃菌属、条件致病菌肠球菌属的上调,以及瘤胃球菌科、双歧杆菌科、

普拉梭菌、罗氏菌、罗斯拜瑞菌等SCFA产生菌和相关代谢途径的显著减少,说明Mtb通过减少SCFA的产生而对机体的免疫调节和炎症反应产生影响^[69, 71]。早期感染肝螺旋杆菌(*helicobacter hepaticus*, HH)致肠道微生物群改变的小鼠对Mtb致病敏感性显著增加,肺组织观察到更为严重的炎症细胞聚集和免疫应答降低,导致宿主失去对Mtb的保护;肺损伤与活化的T淋巴细胞聚集之间存在相关性,HH感染小鼠结肠IL-10 mRNA的表达增加,抗IL-10受体抗体对Mtb的攻击具有保护性^[72-73]。关于Mtb感染的免疫机制一直是研究者们关注的问题,研究发现抗生素诱导的肠道菌群失调降低了肺微粒体的表达,参与Mtb感染免疫应答的DC功能和表达受损,激活CD₄⁺T细胞的能力降低,效应T细胞和记忆T细胞的数量减少,肺中Treg水平提高,对Mtb的易感性增加^[70]。此外,一项关于活动性肺结核患者T细胞免疫应答的队列研究结果显示,机体对Mtb做出免疫反应与黏膜相关的恒定T细胞(mucosal associated invariant T cells, MAIT)的积聚有关,而MAIT的丰度和功能又受到肠道微生物丰度的影响^[74]。传统抗结核药物会明显降低肠道菌群丰度^[69],接受乳酸菌治疗对肺微粒体的刺激有增强作用,补充乳酸菌可以恢复肺DC的表达以及抗Mtb的免疫应答^[70],故探究肠道微生物组成与Mtb免疫机制之间的联系可能是未来结核病防治的研究方向。

3.6 肺癌 肺癌是起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,死亡率居于我国恶性肿瘤第一位,近年来其发病率和死亡率不断增长^[75]。通过对肺癌患者肠道微生物的检测发现,与健康人相比,肺癌患者肠道菌群的个体内微生物多样性(α 多样性)没有降低,而群组间微生物多样性(β 多样性)有显著差异;肺癌患者肠道微生物生态系统呈密度降低和细菌多样性丧失的特点,菌群结构的变化为酸杆菌门和厚壁菌门丰度降低,变形菌门和疣微菌门丰度升高,并在科属水平上体现出更大的差异,表现为肠杆菌科、链球菌属、普雷沃菌属、肠球菌数量增加,布劳特菌属、粪球菌属、双歧杆菌属、毛螺菌科和等益生菌属较少^[76]。另一项针对非小细胞肺癌的临床研究发现患者肠道中包括普拉梭菌、柔嫩梭菌、梭状芽孢杆菌I群、瘤胃球菌、梭菌群XIVa和罗氏菌属在内的大多数丁酸产生菌明显减少^[77]。肠道菌群结构的改变与肿瘤标志物之间也存在关联,分别以神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)升高为表现的肺癌患者菌群结构有各自的特征,如NSE升高者主要表现为拟杆菌门的减少与肠杆菌科、梭杆菌科和疣微菌门的丰度增加,CEA升高者的拟杆菌和链球菌含量较高,CYFRA21-1升高者则是普雷沃菌科和韦荣球菌科的相对富集^[78]。对肺癌患者呼吸道菌群的研究结果显示,不同肺癌类型具有不同的呼吸道菌群,以呼吸道菌群作为生物标志物可区分肺鳞状细胞癌和肺腺癌^[79-80],但不同肺癌类型与肠道菌群之间是否存在类似的联系尚缺乏相关研究支持。SCFA在肺癌发生过程中对宿主具有保护作用,SCFA中的丙酸可诱导肺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,对肺癌具有治疗作用^[77, 81]。

4 中医学与肠-肺轴

中医学早在几千年前就已认识到肺与肠之间的紧密联系,《黄帝内经》在经脉循行中记载手太阴肺经与手阳明大肠经互为表里,《灵枢·本输》所云“肺合大肠”即是肺与大肠相表里的来源。古代医学虽限于时代背景和科技手段没有认识到肠道菌群的存在,但已从生理到病理角度认识到呼吸道和肠道之间有着密不可分的联系,在临床中观察到肺病及肠和肠病及肺的现象。五行学说是中医学的理论基础,土生金是五行生化的规律,古人依据五行关系制定的培土生金治法至今仍广泛应用,古籍中亦记载了许多肺肠同治的著名方剂,如健脾益肺的参苓白术散、治疗肺热下移大肠所致泄泻的葛根芩连汤、阳明温病中宣肺泄腑的宣白承气汤等,在历史的长河中已充分证明了其临床有效性。古代医学家更在千年前便使用多种动物粪便作为中药治疗有关疾病,可视为现代FMT技术的最早起源。

随着现代医学的发展,研究者们以现代科学技术研究中医药治疗疾病的靶点途径,希望阐明中药的作用机制以便更有针对性地应用于临床。全小林院士团队采用葛根芩连汤治疗2型糖尿病即是通过调整肠道菌群的机制实现的^[82]。黄芩、鱼腥草等中药在中医学中认为有清肺热的作用,黄芩有效成分黄芩黄酮通过抑制体内补体系统的过度激活,可以改善甲型流感病毒诱导的小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[83];鱼腥草提取物鱼腥草多糖可以逆转甲型流感病毒感染引起的肠道菌群变化,减少肠道黏液物质的分泌,恢复肠道屏障系统,维持肠道内环境的稳定,抑制肺和肠道炎症反应^[84-86]。葛根芩连汤有解表清里之功效,实验证明葛根芩连汤通过减轻肺水肿和微血管通透性,对脂多糖诱导的ALI模型小鼠的肺组织具有保护作用,免疫组化显示抑制磷脂酰肌醇三激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K/Akt)信号通路是葛根芩连汤抑制ALI细胞凋亡的主要途径^[87]。在分别采用治肺、治肠和肺肠合治3种治法治疗过敏性哮喘合并菌群失调的动物实验中,发现肺肠合治法对模型大鼠的肺功能和肠道菌群恢复效果优于单纯治肠或治肺法^[88],这从治疗角度说明了呼吸道和肠道之间的交互作用。目前对于肠道菌群和呼吸系统疾病的关系虽受到越来越多的关注,但中医药在其中处于何种地位、通过何种机制发挥何种作用仍有大片空白,需要更多的实验和临床研究支持。

5 小结与展望

肠道菌群及其代谢物在人体免疫系统发育和成熟过程中发挥着重要作用,参与多种呼吸系统疾病的免疫反应过程,肠道菌群和呼吸系统疾病之间的关系正在被逐渐揭示,肠-肺轴的理念和人体不同系统之间的交互作用体现了中医学的整体观念,中医药在其中大有可为。肠道菌群与呼吸系统疾病的交互影响及对肠-肺轴之间的作用靶点已受到研究者的关注,但仍然存在许多尚未解决的问题,如肠道菌群改变与呼吸系统疾病之间的因果关系、两者串扰作用的时效性、COPD患者肠道菌群的生物学特征、微生物制剂发挥呼吸道保护作用所需的时间和剂量、中医药作用的通路机制等,值得进一步探索研究,以为呼吸系统疾病的防治提供新的治疗途径。

本文文献检索策略:

计算机检索PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台2015-01-01至2020-06-10的相关文献。英文检索关键词为:intestinal flora、gut microbiota、intestinal microecology、gastrointestinal microbiome、respiratory system、gut-lung axis;中文检索关键词为:肠道菌群、肠道微生物、呼吸系统、肠-肺轴。

作者贡献:肖懿瑶负责文献/资料收集和整理、撰写和修订论文;张纾难负责文章的质量控制和审校,对文章整体负责,监督管理;肖懿瑶和张纾难负责文章的构思和设计。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MOELLER A H, LI Y, NGOLE E M, et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution[J]. PNAS, 2014, 111(46): 16431-16435. DOI: 10.1073/pnas.1419136111.
- [2] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell, 2014, 159(4): 789-799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- [3] BÄUMLER A J, SPERANDIO V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut[J]. Nature, 2016, 535(7610): 85-93. DOI: 10.1038/nature18849.
- [4] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379. DOI: 10.1056/nejmra1600266.
- [5] MCALEER J P, KOLLS J K. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(1): 39-49. DOI: 10.1002/eji.201646721.
- [6] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(5): 305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- [7] DELZENNE N M, KNUDSEN C, BEAUMONT M, et al. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis[J]. Proc Nutr Soc, 2019, 78(3): 319-328. DOI: 10.1017/s0029665118002756.
- [8] SAMUELSON D R, CHARLES T P, DE LA RUA N M, et al. Analysis of the intestinal microbial community and inferred functional capacities during the host response to *Pneumocystis pneumonia* [J]. Exp Lung Res, 2016, 42(8/9/10): 425-439. DOI: 10.1080/01902148.2016.1258442.
- [9] SEKIROV I, RUSSELL S L, ANTUNES L C M, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. Physiol Rev, 2010, 90(3): 859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- [10] VUTCOVICI M, BITTON A, ERNST P, et al. Inflammatory bowel disease and risk of mortality in COPD[J]. Eur Respir J, 2016, 47(5): 1357-1364. DOI: 10.1183/13993003.01945-2015.
- [11] BELKACEM N, BOURDET-SICARD R, TAHA M K. *Lactobacillus paracasei* feeding improves the control of secondary experimental meningococcal infection in flu-infected mice[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12879-018-3086-9.

- [12] WYPYCH T P, MARS LAND B J. Diet hypotheses in light of the microbiota revolution: new perspectives [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (6): 537. DOI: 10.3390/nu9060537.
- [13] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (5): 690-703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
- [14] YALLAPRAGADA S G, NASH C B, ROBINSON D T. Early-life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults [J]. *Pediatr Ann*, 2015, 44 (11): e265-269. DOI: 10.3928/00904481-20151112-09.
- [15] FUJIMURA K E, DEMOOR T, RAUCH M, et al. House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection [J]. *PNAS*, 2014, 111 (2): 805-810. DOI: 10.1073/pnas.1310750111.
- [16] BIRCHENOUGH G M H, NYSTROM E E L, JOHANSSON M E V, et al. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion [J]. *Science*, 2016, 352 (6293): 1535-1542. DOI: 10.1126/science.aaf7419.
- [17] KNOOP K A, GUSTAFSSON J K, MCDONALD K G, et al. Antibiotics promote the sampling of luminal antigens and bacteria via colonic goblet cell associated antigen passages [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8 (4): 400-411. DOI: 10.1080/19490976.2017.1299846.
- [18] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease [J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119. DOI: 10.1016/b978-0-12-800100-4.00003-9.
- [19] CHELLAPPAN D K, SZE NING Q L, SU MIN S K, et al. Interactions between microbiome and lungs: paving new paths for microbiome based bio-engineered drug delivery systems in chronic respiratory diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 310: 108732. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108732.
- [20] MASCHIROW L, SUTTORP N, OPITZ B. Microbiota-dependent regulation of antimicrobial immunity in the lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61 (3): 284-289. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0101tr.
- [21] BARCIK W, BOUTIN R C T, SOKOLOWSKA M, et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma [J]. *Immunity*, 2020, 52 (2): 241-255. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.01.007.
- [22] HE Y, WEN Q, YAO F, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43 (1): 81-95. DOI: 10.1080/1040841x.2016.1176988.
- [23] ZHENG X L, YANG Y, WANG B J, et al. Synchronous dynamic research on respiratory and intestinal microflora of chronic bronchitis rat model [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23 (3): 196-200. DOI: 10.1007/s11655-016-2731-7.
- [24] DICKSON R P, SCHULTZ M J, VAN DER POLL T, et al. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (5): 555-563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487oc.
- [25] GAUGUET S, D'ORTONA S, AHNGER-PIER K, et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2015, 83 (10): 4003-4014. DOI: 10.1128/iai.00037-15.
- [26] MCALEER J P, NGUYEN N L, CHEN K, et al. Pulmonary Th17 antifungal immunity is regulated by the gut microbiome [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (1): 97-107. DOI: 10.4049/jimmunol.1502566.
- [27] VAREILLE-DELARBRE M, MIQUEL S, GARCIN S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on inflammatory response induced by *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Immun*, 2019, 87 (11). DOI: 10.1128/iai.00570-19.
- [28] TENG F, KLINGER C N, FELIX K M, et al. Gut microbiota drive autoimmune arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T follicular helper cells [J]. *Immunity*, 2016, 44 (4): 875-888. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.013.
- [29] GROVES H T, CUTHBERTSON L, JAMES P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 182. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00182.
- [30] LANKELMA J M, BIRNIE E, WEEHUIZEN T A F, et al. The gut microbiota as a modulator of innate immunity during melioidosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11 (4): e0005548. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005548.
- [31] 谢青梅, 陆浩然, 张露萱, 等. H9N2 AIV 对小鼠肠道菌群结构及黏膜屏障功能的影响研究 [J]. *中国家禽*, 2017, 39 (20): 18-22. DOI: 10.16372/j.issn.1004-6364.2017.20.004.
- [32] 何玉姝, 李慧玲, 王瑾, 等. 肠道微生态变化与小兒反复呼吸道感染的相关研究 [J]. *世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊*, 2019, 19 (7): 107-108. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.07.074.
- [33] 曾莞薇, 余澜, 丁伟艳, 等. 抗生素诱导的肠道菌群失调加重小鼠肺炎支原体感染 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40 (1): 68-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2020.01.012.
- [34] 郭宏伟, 张妮妮, 张伟, 等. 抗生素诱导的菌群紊乱对幼鼠结肠黏膜屏障及免疫反应的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (7): 505-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.07.007.
- [35] GUO H W, ZHANG N N, ZHANG W, et al. Effect of antibiotic-induced microbiota dysbiosis on colonic mucosal barrier and immune response in juvenile mice [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2019, 34 (7): 505-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.07.007.
- [36] FELIX K M, JAIMEZ I A, NGUYEN T V, et al. Gut microbiota contributes to resistance against pneumococcal pneumonia in immunodeficient rag (-/-) mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 118. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00118.
- [37] YITBAREK A, ALKIE T, TAHA-ABDELAZIZ K, et al. Gut microbiota modulates type I interferon and antibody-mediated immune responses in chickens infected with influenza virus subtype H9N2 [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9 (3): 417-427. DOI: 10.3920/bm2017.0088.
- [37] LI B, YIN G F, WANG Y L, et al. Impact of fecal microbiota

- transplantation on TGF- β 1/Smads/ERK signaling pathway of endotoxic acute lung injury in rats [J]. *Biotech*, 2020, 10 (2): 52. DOI: 10.1007/s13205-020-2062-4.
- [38] COSTA M C, SANTOS J R, RIBEIRO M J, et al. The absence of microbiota delays the inflammatory response to *Cryptococcus gattii* [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016, 306 (4): 187-195. DOI: 10.1016/j.jimm.2016.03.010.
- [39] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. *Gut*, 2016, 65 (4): 575-583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
- [40] NIE X, LI L, YI M, et al. The intestinal microbiota plays as a protective regulator against radiation pneumonitis [J]. *Radiat Res*, 2020, 194 (1): 52-60. DOI: 10.1667/rr15579.1.
- [41] FANGOUS M S, ALEXANDRE Y, HYMERY N, et al. *Lactobacilli* intra-tracheal administration protects from *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection in mice—a proof of concept [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10 (8): 893-900. DOI: 10.3920/bm2019.0069.
- [42] STEED A L, CHRISTOPHI G P, KAIKO G E, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon [J]. *Science*, 2017, 357 (6350): 498-502. DOI: 10.1126/science.aam5336.
- [43] CHAN C K Y, TAO J, CHAN O S, et al. Preventing respiratory tract infections by synbiotic interventions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11 (4): 979-988. DOI: 10.1093/advances/nmaa003.
- [44] BARFOD K K, ROGGENBUCK M, AL-SHUWELI S, et al. Alterations of the murine gut microbiome in allergic airway disease are independent of surfactant protein D [J]. *Heliyon*, 2017, 3 (3): e00262. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00262.
- [45] VITAL M, HARKEMA J R, RIZZO M, et al. Alterations of the murine gut microbiome with age and allergic airway disease [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 1-8. DOI: 10.1155/2015/892568.
- [46] MICHALOVICH D, RODRIGUEZ-PEREZ N, SMOLINSKA S, et al. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 5711. DOI: 10.1038/s41467-019-13751-9.
- [47] BUENDÍA E, ZAKZUK J, SAN-JUAN-VERGARA H, et al. Gut microbiota components are associated with fixed airway obstruction in asthmatic patients living in the tropics [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 9582. DOI: 10.1038/s41598-018-27964-3.
- [48] BARCIK W, PUGIN B, BRESOĆ M S, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung [J]. *Allergy*, 2019, 74 (5): 899-909. DOI: 10.1111/all.13709.
- [49] SKALSKI J H, LIMON J J, SHARMA P, et al. Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14 (9): e1007260. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007260.
- [50] KIM Y G, UDAYANGA K G S, TOTSUKA N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE2 [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15 (1): 95-102. DOI: 10.1016/j.chom.2013.12.010.
- [51] RAFTIS E J, DELDAY M I, COWIE P, et al. *Bifidobacterium breve* MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 12024. DOI: 10.1038/s41598-018-30448-z.
- [52] ZHANG J, MA J Y, LI Q H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota [J]. *Cell Immunol*, 2018, 332: 77-84. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.08.002.
- [53] SPACOVA I, VAN BEECK W, SEYS S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* probiotic prevents airway function deterioration and promotes gut microbiome resilience in a murine asthma model [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (6): 1729-1744. DOI: 10.1080/19490976.2020.1766345.
- [54] ZHANG Z, SHI L, PANG W, et al. Dietary fiber intake regulates intestinal microflora and inhibits ovalbumin-induced allergic airway inflammation in a mouse model [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0147778. DOI: 10.1371/journal.pone.0147778.
- [55] OTTMAN N, RUOKOLAINEN L, SUOMALAINEN A, et al. Soil exposure modifies the gut microbiota and supports immune tolerance in a mouse model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (3): 1198-1206.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.024.
- [56] ALLAIS L, KERCKHOF F M, VERSCHUERE S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18 (5): 1352-1363. DOI: 10.1111/1462-2920.12934.
- [57] FITCH M N, PHILLIPPI D, ZHANG Y, et al. Effects of inhaled air pollution on markers of integrity, inflammation, and microbiota profiles of the intestines in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Environ Res*, 2020, 181: 108913. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108913.
- [58] VIGNAL C, PICHAVANT M, ALLEMAN L Y, et al. Effects of urban coarse particles inhalation on oxidative and inflammatory parameters in the mouse lung and colon [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2017, 14 (1): 46. DOI: 10.1186/s12989-017-0227-z.
- [59] BIEDERMANN L, ZEITZ J, MWINYI J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e59260. DOI: 10.1371/journal.pone.0059260.
- [60] REALE M, BOSCOLO P, BELLANTE V, et al. Daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota increases natural killer cell activity in smokers [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108 (2): 308-314. DOI: 10.1017/s0007114511005630.
- [61] OJHA U C, SINGH D P, CHOUDHARI O K, et al. Correlation of severity of functional gastrointestinal disease symptoms with that of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter study [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8 (2): 83-88. DOI: 10.4103/ijabmr.ijabmr_258_17.
- [62] 吴永红, 陈军, 罗洲. 慢性阻塞性肺疾病肠道微生态与炎症因子及临床指标的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36 (5): 634-638, 644. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.05.018.
- [63] 邓素敏, 朱涛峰, 陈如华, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肠道菌群状态与炎性指标及肺功能的相关性分析 [J]. *中*

- 国全科医学, 2020, 23 (17): 2137-2141. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.644.
- [64] ANTOSCA K, CHERNIKOVA D A, RUOFF K L, et al. Altered stool microbiota of infants with cystic fibrosis shows a reduction in genera associated with immune programming [J]. J Bacteriol, 2019, 201 (16): e00274-19. DOI: 10.1128/JB.00274-19.
- [65] HOEN A G, LI J, MOULTON L A, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis [J]. J Pediatr, 2015, 167 (1): 138-147, e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049.
- [66] ENAUD R, HOOKS K B, BARRE A, et al. Intestinal inflammation in children with cystic fibrosis is associated with Crohn's-like microbiota disturbances [J]. J Clin Med, 2019, 8 (5): 645. DOI: 10.3390/jcm8050645.
- [67] KANHERE M, HE J, CHASSAING B, et al. Bolus weekly vitamin D3 supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (2): 564-574. DOI: 10.1210/je.2017-01983.
- [68] SCHNAPP Z, HARTMAN C, LIVNAT G, et al. Decreased fecal calprotectin levels in cystic fibrosis patients after antibiotic treatment for respiratory exacerbation [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68 (2): 282-284. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002197.
- [69] LI W, ZHU Y, LIAO Q, et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis [J]. BMC Pediatr, 2019, 19 (1): 445. DOI: 10.1186/s12887-019-1782-2.
- [70] NEGIS, PAHARIS, BASHIR H, et al. Gut microbiota regulates mucle mediated activation of lung dendritic cells to protect against Mycobacterium tuberculosis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01142.
- [71] HU Y F, FENG Y Q, WU J N, et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 90. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00090.
- [72] MAJLESSI L, SAYES F, BUREAU J F, et al. Colonization with helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of mycobacterium tuberculosis [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (5): 1178-1189. DOI: 10.1038/mi.2016.140.
- [73] ARNOLD I C, HUTCHINGS C, KONDOVA I, et al. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against M.tuberculosis [J]. Vaccine, 2015, 33 (15): 1808-1814. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.02.041.
- [74] VORKAS C, WIPPERMAN M, LI K, et al. Mucosal-associated invariant and $\gamma\delta$ T cell subsets respond to initial mycobacterium tuberculosis infection [J]. JCI Insight, 2018, 3 (19): e121899. DOI: 10.1172/jci.insight.121899.
- [75] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [76] ZHUANG H, CHENG L WANG Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer [J]. Frontiers Media SA, 2019, 9: 112. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00112.
- [77] GUI Q, LI H, WANG A, et al. The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (6): e23318. DOI: 10.1002/jcla.23318.
- [78] LIU F, LI J J, GUAN Y B, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15 (11): 2381-2392. DOI: 10.7150/ijbs.35980.
- [79] YU G, GAIL M H, CONSONNI D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features [J]. Genome Biol, 2016, 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s13059-016-1021-1.
- [80] YAN X, YANG M, LIU J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5 (10): 3111-3122.
- [81] KIM K, KWON O, RYU T Y, et al. Propionate of a microbiota metabolite induces cell apoptosis and cell cycle arrest in lung cancer [J]. Mol Med Rep, 2019, 20 (2): 1569-1574. DOI: 10.3892/mmr.2019.10431.
- [82] XU J, LIAN F M, ZHAO L H, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9 (3): 552-562. DOI: 10.1038/ismej.2014.177.
- [83] ZHI H, JIN X, ZHU H, et al. Exploring the effective materials of flavonoids-enriched extract from Scutellaria baicalensis roots based on the metabolic activation in influenza A virus induced acute lung injury [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 177: 112876. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112876.
- [84] CHEN M Y, LI H, LU X X, et al. Houltuynia cordata polysaccharide alleviated intestinal injury and modulated intestinal microbiota in H1N1 virus infected mice [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17 (3): 187-197. DOI: 10.1016/s1875-5364 (19) 30021-4.
- [85] ZHU H, LU X, LING L, et al. Houltuynia cordata polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 218: 90-99. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.016.
- [86] SHI C C, ZHU H Y, LI H, et al. Regulating the balance of Th17/Treg cells in gut-lung axis contributed to the therapeutic effect of houltuynia cordata polysaccharides on H1N1-induced acute lung injury [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 158: 52-66. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.211.
- [87] DING Z H, ZHONG R X, YANG Y N, et al. Systems pharmacology reveals the mechanism of activity of Ge-Gen-Qin-Lian decoction against LPS-induced acute lung injury: a novel strategy for exploring active components and effective mechanism of TCM formulae [J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104759. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104759.
- [88] 付雯, 刘兴隆, 张琰琼, 等. 3种方法治疗肠道菌群失调合并过敏性哮喘大鼠对肠道菌群的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46 (25): 3477-3479, 3483. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.007.

(收稿日期: 2020-07-11; 修回日期: 2020-09-09)

(本文编辑: 毛亚敏)