

ISSN 1007-9572  
CN 13-1222/R  
CODEN ZQYHAK

# CHINESE GENERAL PRACTICE

# 中国 全科 医学®

Volume 24 Number 21  
July 2021

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



国家卫生健康委员会 主管  
中国医院协会 主办

ISSN 1007-9572



# 7.2021

2021年7月20日  
第24卷 第21期

# 中国全科医学<sup>®</sup>



订阅杂志  
赠送课程

ZHONGGUO QUANKE YIXUE

1998年6月创刊 总第684期 第24卷 第21期 2021年5月在线出版 2021年7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

祝瑋珠 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 Geroge 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

### 述 评 Review

新型生物制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来

*Clinical Application of New Biologics in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future Prospect*

..... 王英德 2629

### 临床热点·肠病 Hot Research: Bowel Disease

溃疡性结肠炎疾病活动病理组织学评价指标的应用现状

*Application of Histopathological Disease Activity Indices in Ulcerative Colitis* ..... 彭颖, 徐丽红 2634

难治性肠易激综合征诊治的研究进展

*Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome*

..... 谢欣, 陈敏, 叶坤, 赵俊, 魏庆双, 吴巧凤, 李志刚, 余曙光 2640

——附专家说: 炎症性肠病之溃疡性结肠炎的管理策略(见目次页)

### 指南解读 Guide Interpretation

2020年美国内分泌协会《临床实践指南: 内分泌疾病患者的血脂管理》解读

*Interpretation of Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice*

*Guideline Issued by The Endocrine Society in 2020* ..... 邓臣前, 陈树春 2646

### 论 著 Article

达格列净对超重2型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究

*Effects of Dapagliflozin on the Adiponectin Level, Body Fat Distribution and Bone Mineral Content of Overweight*

*Type 2 Diabetes Mellitus Patients* ..... 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 郝平, 吕肖锋 2655

2型糖尿病患者低血糖恐惧感发生情况及其影响因素分析

*Prevalence and Influencing Factors of Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

..... 李双, 陈雨晴, 胡旭, 房丽, 袁媛, 张瑜 2661

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: zgqkxy@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

Fried衰弱表型和FRAIL量表及埃德蒙顿衰弱评估量表在社区高龄老年人

衰弱筛查中一致性和适用性的比较研究

Comparison of Consistency and Validity of Fried Frailty Phenotype, FRAIL Scale and Edmonton Frailty Scale for Frailty Screening among Community-dwelling Older Adults..... 韩君, 王君俏, 谢博钦, 王悦 2669

不同糖代谢水平人群尿酸水平与体脂分布的相关性分析

Correlation of Serum Uric Acid Level and Body Fat Distribution in Individuals by Glucose Metabolism ..... 肖元元, 姜智峰, 蒋伏松, 祝超瑜, 高清歌, 魏丽 2675

镜像疗法联合减重平板步行训练对脑卒中偏瘫患者步行功能的改善效果研究

Effect of Mirror Therapy Combined with Body Weight Supported Treadmill Training on Walking Function in Post-stroke Hemiplegia Patients ..... 柳忠, 梁天佳 2680

多囊卵巢综合征患者参与决策的影响因素研究

Influencing Factors of Polycystic Ovarian Syndrome Patients' Participation in Shared Decision-making ..... 郭旭芳, 刘欢, 吴丽萍, 高川, 何仲 2685

实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系研究

Laboratory Test Indices and Survival Status in Patients with Advanced Cancer ..... 郝文恺, 陈健琳, 王建芳, 倪小蓉, 刘登, 潘菊美, 施永兴 2691

脑健康研究 Brain Health

双抗治疗轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作——从临床指南到真实世界研究

Dual Antiplatelet Therapy for Mild Stroke or Transient Ischemic Attack: from Clinical Guidelines to Real-world Evidence ..... 任静, 王永乐, 刘亭亭, 牛小媛 2696

抑郁症脑成像技术和核磁共振成像技术的研究进展

Research Progress in Brain Imaging and Nuclear Brain Imaging Technology of Depression ..... 王馨苑, 刘琰, 谭曦 2701

农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性及其对策分析

Self-perceived and Objective Recurrence Risk of Stroke in Rural Patients with Ischemic Stroke: Consistency Analysis and Countermeasures ..... 郭云飞, 张春慧, 张振香, 林蓓蕾, 薛利红, 刘晓, 刘清玄 2707

脊髓小脑共济失调2型患儿的康复治疗及社区智慧化延续性云康复模式的分析与思考

Analysis and Reflection on Hospital-based Rehabilitation and Postdischarge Community-based Intelligent Cloud Rehabilitation Mode for Spinocerebellar Ataxia Type 2 in a Child ..... 钱雪, 庄任, 何俊, 杨玲 2717

正念冥想治疗创伤后应激障碍有效性及安全性的系统评价再评价

Overview of Systematic Reviews on Efficacy and Safety of Mindfulness Meditation on Post-traumatic Stress Disorder ..... 谭香艺, 杨祎玲, 赵久波, 王宁, 史蕾 2721

产后创伤后应激障碍影响因素的Meta分析

Influencing Factors of Postpartum Post-traumatic Stress Disorder: a Meta-analysis ..... 陈颖, 钱红艳, 朱雨婷, 王圆圆, 钱丽华, 孔祥 2729

新进展 Cutting Edge

肝硬化患者中性粒细胞免疫功能障碍的研究进展

Recent Progress in Immune Dysfunction of Neutrophils in Patients with Cirrhosis ..... 张国远, 田彩云, 胡晗, 林世德 2734

二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制的研究进展

Recent Advances in Molecular Mechanism of Metformin against Gastrointestinal Cancer in Type 2 Diabetics ..... 谭志强, 何立, 江妍霞 2744

罕见病系列研究 Serial Research: Rare Diseases

EDA基因新发变异致少汗性外胚层发育不良一例报道并文献复习

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by a Novel Mutation of the EDA Gene: a Case Report and Literature Review ..... 祁婧, 裴玉英, 逯军 2749

脂蛋白酯酶基因突变致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎一例报道并文献复习

Hypertriglyceridemic Pancreatitis Caused by Lipoprotein Lipase Gene Mutation in Children: a Case Report and Literature Review ..... 许锦平, 白海涛, 姚拥华, 陈先睿 2752

《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\*21\*2021-21

专家说

——炎症性肠病之溃疡性结肠炎的管理策略

随着研究深入及多种生物制剂的广泛应用,炎症性肠病(IBD)的治疗目标从“改善症状、临床缓解”转变为“无激素临床缓解、黏膜愈合”,但令人遗憾的是,约40%达到临床缓解标准的IBD患者由于缺乏统一的管理而未达到黏膜愈合。2015年,国际炎症性肠病研究组织(IOIBD)针对成人IBD发布了《基于达标治疗的炎症性肠病治疗目标选择(STRIDE)共识》,其最终目的是对IBD进行长程管理并降低并发症发生风险、改变自然病程。

包括溃疡性结肠炎(UC)在内的IBD管理原则为基于患者病情严重程度及进展风险评估而分层选择治疗方案。对于UC的管理,短期目标为症状缓解;中期目标为症状缓解,C反应蛋白恢复正常,粪钙卫蛋白(FC)降至可接受的范围;长期目标为提高患者生活质量、避免肠道损伤及致残,达到黏膜愈合。2021年更新的STRIDE-II共识将组织学愈合作为UC管理的可考虑的长期目标。对于达到管理目标的UC患者,应维持现有治疗方案并继续观察,未达到管理目标者则需重新评估治疗方案及药物剂量。

在疾病评估方面,UC的评估主要涉及临床症状和客观炎症指标,其中临床症状评估缓解目标为直肠出血停止、排便习惯正常、提高以患者为中心的生活质量(诱导期3个月评估1次,缓解期6~12个月评估1次);客观炎症指标评估主要通过内镜判断是否达到黏膜愈合[Mayo内镜评分或溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数(UCEIS)评分为0](治疗后3~6个月进行评估,缓解期1~2年评估1次)。此外,由于生物标志物FC可反映UC疾病活动度,因此其也可作为UC的客观炎症指标或UC的辅助诊断指标,临床常将FC<100 μg/g作为UC的低疾病活动度目标。需要注意的是,UC的管理须注意个体化,对于病情较重、病变范围广、不排除机会性感染者,疾病评估频率要高,甚至要随时进行。

总之,遵循基于STRIDE共识的UC管理策略并采取个体化治疗方案能够尽可能地避免UC反复发作,减少肠道损伤和并发症的发生,降低手术风险,改变UC自然病程,提高患者生活质量。

(大连医科大学附属第一医院毛靖伟)

官方投稿网址:

http://www.chinagp.net/magazine

# CHINESE GENERAL PRACTICE

Established in June 1998 Volume 24, Number 21 July 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](mailto: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](mailto: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

- 2629 **Clinical Application of New Biologics in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future Prospect**  
WANG Yingde
- 2634 **Application of Histopathological Disease Activity Indices in Ulcerative Colitis**  
PENG Ying, XU Lihong
- 2640 **Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome**  
XIE Xin, CHEN Min, YE Kun, ZHAO Jun, WEI Qingshuang, WU Qiaofeng, LI Zhigang, YU Shuguang
- 2646 **Interpretation of Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Issued by The Endocrine Society in 2020**  
DENG Chenqian, CHEN Shuchun
- 2655 **Effects of Dapagliflozin on the Adiponectin Level, Body Fat Distribution and Bone Mineral Content of Overweight Type 2 Diabetes Mellitus Patients**  
LIANG Yu, JIAO Xiumin, ZHANG Xingguang, HAO Ping, LYU Xiaofeng
- 2661 **Prevalence and Influencing Factors of Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**  
LI Shuang, CHEN Yuqing, HU Xu, FANG Li, YUAN Yuan, ZHANG Yu
- 2669 **Comparison of Consistency and Validity of Fried Frailty Phenotype, FRAIL Scale and Edmonton Frailty Scale for Frailty Screening among Community-dwelling Older Adults**  
HAN Jun, WANG Junqiao, XIE Boqin, WANG Yue
- 2675 **Correlation of Serum Uric Acid Level and Body Fat Distribution in Individuals by Glucose Metabolism**  
XIAO Yuanyuan, JIANG Zhifeng, JIANG Fusong, ZHU Chaoyu, GAO Qingge, WEI Li
- 2680 **Effect of Mirror Therapy Combined with Body Weight Supported Treadmill Training on Walking Function in Post-stroke Hemiplegia Patients**  
LIU Zhong, LIANG Tianjia
- 2685 **Influencing Factors of Polycystic Ovarian Syndrome Patients' Participation in Shared Decision-making**  
GUO Xufang, LIU Huan, WU Liping, GAO Chuan, HE Zhong
- 2691 **Laboratory Test Indices and Survival Status in Patients with Advanced Cancer**  
YU Wenkai, CHEN Jianlin, WANG Jianfang, NI Xiaorong, LIU Deng, PAN Jumei, SHI Yongxing
- 2696 **Dual Antiplatelet Therapy for Mild Stroke or Transient Ischemic Attack: from Clinical Guidelines to Real-world Evidence**  
REN Jing, WANG Yongle, LIU Tingting, NIU Xiaoyuan
- 2701 **Research Progress in Brain Imaging and Nuclear Brain Imaging Technology of Depression**  
WANG Xinyuan, LIU Yan, TAN Xi
- 2707 **Self-perceived and Objective Recurrence Risk of Stroke in Rural Patients with Ischemic Stroke: Consistency Analysis and Countermeasures**  
GUO Yunfei, ZHANG Chunhui, ZHANG Zhenxiang, LIN Beilei, XUE Lihong, LIU Xiao, LIU Qingxuan
- 2717 **Analysis and Reflection on Hospital-based Rehabilitation and Postdischarge Community-based Intelligent Cloud Rehabilitation Mode for Spinocerebellar Ataxia Type 2 in a Child**  
QIAN Xue, ZHUANG Ren, HE Jun, YANG Ling
- 2721 **Overview of Systematic Reviews on Efficacy and Safety of Mindfulness Meditation on Post-traumatic Stress Disorder**  
TAN Xiangyi, YANG Yiling, ZHAO Jiubo, WANG Ning, SHI Lei
- 2729 **Influencing Factors of Postpartum Post-traumatic Stress Disorder: a Meta-analysis**  
CHEN Ying, QIAN Hongyan, ZHU Yuting, WANG Yuanyuan, QIAN Lihua, KONG Xiang
- 2734 **Recent Progress in Immune Dysfunction of Neutrophils in Patients with Cirrhosis**  
ZHANG Guoyuan, TIAN Caiyun, HU Han, LIN Shide
- 2744 **Recent Advances in Molecular Mechanism of Metformin against Gastrointestinal Cancer in Type 2 Diabetics**  
TAN Zhiqiang, HE Li, JIANG Yanxia
- 2749 **Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by a Novel Mutation of the EDA Gene: a Case Report and Literature Review**  
QI Jing, PEI Yuying, LU Jun
- 2752 **Hypertriglyceridemic Pancreatitis Caused by Lipoprotein Lipase Gene Mutation in Children: a Case Report and Literature Review**  
XU Jinping, BAI Haitao, YAO Yonghua, CHEN Xianrui

【 Serial Parameters 】 CN13-1222/R \* 1998 \* t \* A4 \* 120 \* zh \* p \* ¥15.00 \* 21 \* 2021-21

· 述评 ·

【编者按】作为一种全球性疾病，炎症性肠病的演变分为四个流行病学阶段：疾病出现、发病加速、患病恶化和患病平衡。目前，多数发展中国家处于炎症性肠病演变的第一阶段（疾病出现），多数新兴工业化国家处于炎症性肠病演变的第二阶段（发病加速）并很可能在接下来的30年中过渡到第三阶段（患病恶化）。2014年中国疾病预防控制中心统计数据显示，我国2005—2014年间炎症性肠病总病例约为35万，预计到2025年炎症性肠病总病例将达到150万例。随着近年来新型生物制剂不断涌现，炎症性肠病的治疗进入生物制剂时代，而新型生物制剂有可能成为炎症性肠病药物治疗的主体。本期特邀王英德教授对新型生物制剂抗黏附分子制剂、抗白介素12/23因子制剂及JAK抑制剂在炎症性肠病中的应用现状、作用机制、疗效、安全性及应用前景进行述评，旨在为新型生物制剂在炎症性肠病患者中的规范、合理应用提供指导，敬请关注！

## 新型生物制剂在炎症性肠病中的临床应用： 现状与未来



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

王英德

【摘要】近年来，抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 制剂等生物制剂在炎症性肠病（IBD）治疗方面的应用逐年增多，但由于其安全性较低且继发性失应答率较高等，临床应用受限。随着新型生物制剂不断涌现，IBD的治疗进入生物制剂时代，而新型生物制剂有可能成为IBD药物治疗的主体。本文就新型生物制剂抗黏附分子制剂、抗白介素12/23因子制剂及JAK抑制剂在IBD中的应用现状、作用机制、疗效、安全性及应用前景进行评述，以期为新型生物制剂在IBD患者中的规范、合理应用提供参考。

【关键词】炎症性肠病；生物因子；炎症性肠病；新型生物制剂；维得利珠单抗；乌司奴单抗；托法替布；述评

【中图分类号】R 574 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.519

王英德. 新型生物制剂在炎症性肠病中的临床应用：现状与未来 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2629-2633. [www.chinagp.net]

WANG Y D. Clinical application of new biologics in inflammatory bowel disease: current status and future prospect [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2629-2633.

### Clinical Application of New Biologics in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future Prospect WANG Yingde

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

【Abstract】Biologics such as anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents have been increasingly used to treat inflammatory bowel disease (IBD) in recent years, but their clinical application are limited due to low safety and high rate of secondary loss of response. Currently, the treatment of IBD is entering into a biologics era as new types of biologics are emerging, in which they may become the main option in IBD pharmacological therapies. This paper reviewed the current application, mechanisms of action, therapeutic efficacy, safety and future prospect of new biologics for IBD, including anti-adhesion molecule agents, anti-IL-12/IL-23 agents and Janus kinase (JAK) inhibitors, providing a reference for the standardized and reasonable use of these new biologics in IBD.

【Key words】Inflammatory bowel diseases; Biological factors; Inflammatory bowel disease; New biologics; Vedolizumab; Ustekinumab; Tofacitinib; Editorial

在过去的十余年里，抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ ，TNF- $\alpha$ ）制剂等生物制剂在炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）治疗方面

的应用逐年增多。临床研究表明，抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗克罗恩病（Crohn's disease, CD）的4周临床应答率为64%，黏膜愈合率为33%<sup>[1]</sup>，提示抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗CD可以获得较高的临床应答率与黏膜愈合率。然而，也有研究表明，约1/3的CD患者采用抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗后会出现原发性<sup>[2]</sup>和继发失应

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81770551）  
116011 辽宁省大连市，大连医科大学附属第一医院消化科  
本文数字出版日期：2021-04-19

答<sup>[3-4]</sup>。此外,抗TNF- $\alpha$ 制剂还能够增加患者罹患机会性感染(如肺结核)、恶性肿瘤(如非黑素瘤皮肤癌)等不良事件的风险<sup>[5-7]</sup>。因此,抗TNF- $\alpha$ 制剂的临床应用存在一定局限性。

随着新型生物制剂不断涌现,IBD的治疗进入到“百花齐放”“百家争鸣”的生物制剂时代。目前,国内外用于治疗IBD的新型生物制剂主要包括抗黏附分子制剂、抗白介素12/23因子制剂及JAK抑制剂等。新型生物制剂具有疗效好、安全性高、给药方便等优点。近年来,我国相关部门陆续批准了多个新型生物制剂治疗IBD的适应证,国内外相关指南亦以较高证据等级推荐其用于IBD的一线或二线治疗。本文就包括抗黏附分子制剂、抗白介素12/23因子制剂及JAK抑制剂在内的新型生物制剂在IBD中的应用现状、作用机制、疗效、安全性及应用前景进行评述,以期为新型生物制剂在IBD患者中的规范、合理应用提供参考。

## 1 新型生物制剂在IBD中的应用现状

**1.1 抗黏附分子制剂** 抗黏附分子制剂可特异性地与淋巴细胞表达的整合素结合并阻断其与黏膜血管地址素细胞黏附分子1(mucosal addressin cellular adhesion molecule-1, MAdCAM-1)相互作用,进而阻止淋巴细胞从血液向炎症组织迁移和归巢,最终达到抑制肠道炎症的目的<sup>[3]</sup>。维得利珠单抗是抗黏附分子制剂的代表药物,具有肠道专一性,能够特异性拮抗肠道 $\alpha 4\beta 7$ 整合素异源二聚体,但其起效较为缓慢,达到临床应答的时间至少为2周。FEAGAN等<sup>[8]</sup>研究结果显示,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者采用维得利珠单抗治疗第6周临床缓解率为47.1%,黏膜愈合率为40.9%;SANDBORRN等<sup>[9]</sup>研究结果显示,CD患者采用维得利珠单抗治疗第6周临床缓解率为14.5%。上述两个临床研究表明,维得利珠单抗治疗IBD起效较慢,其原因可能与维得利珠单抗的作用机制有关:维得利珠单抗虽可特异性地结合 $\alpha 4\beta 7$ 整合素异源二聚体<sup>[10-11]</sup>,但作用靶点为炎症反应上游信号通路,对已经归巢的淋巴细胞及其分泌的细胞因子无抑制作用,因此无法在短期内发挥抗炎作用。然而,也正是因为上述作用机制,才使得维得利珠单抗的抗炎作用较为持久。此外,维得利珠单抗是唯一具有肠道高选择性的新型生物制剂,对于病变局限于肠道的中重度IBD患者具有更好的临床治疗效果,且诱发机会性感染的风险极低。

FEAGAN等<sup>[12]</sup>研究结果显示,既往未接受过抗

### 本文要点:

自从2006年首个生物制剂——抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )制剂英夫利昔单抗在我国获批用于治疗克罗恩病(CD),国内炎症性肠病(IBD)患者临床缓解率、黏膜愈合率均明显提高,但在治疗过程中患者继发性失应答率及机会性感染、恶性肿瘤等不良事件发生风险升高,临床应用存在一定局限性。

随着新型生物制剂陆续在国内获批上市,IBD的治疗进入到生物制剂时代。维得利珠单抗是唯一具有肠道高选择性的新型生物制剂,可作为包括溃疡性结肠炎(UC)和CD在内的中重度IBD患者的一线治疗药物,并处于新型生物制剂“安全金字塔”的顶层;乌司奴单抗起效快、安全性高,可作为中重度CD患者尤其是伴有肠外表现及全身表现的活动期CD患者的一线治疗药物,且给药方式为首剂静脉滴注、之后皮下注射,有利于增加患者长期用药依从性;JAK-1抑制剂托法替布为口服小分子制剂,对于UC也有较好疗效,但在国内尚未获批上市,而由于其可增加患者血栓栓塞症及疱疹病毒感染发生风险,因此国外指南仅推荐其作为UC患者的二线治疗药物。

可以预见,随着国内用药经验不断增加及药物价格不断下调,新型生物制剂在临床上将被广泛应用,甚至会取代传统治疗药物而成为IBD药物治疗的主体。

TNF- $\alpha$ 制剂治疗的UC患者使用维得利珠单抗和安慰剂第6周临床应答率分别为53.1%和26.3%〔相对危险度(RR)=2.0, 95%CI(1.3, 3.0)〕,第52周临床缓解率分别为46.9%和19.0%〔RR=2.5, 95%CI(1.5, 4.0)〕;经抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗失败的UC患者使用维得利珠单抗和安慰剂第6周临床应答率分别为39.0%和20.6%〔RR=1.9, 95%CI(1.1, 3.2)〕,第52周临床缓解率分别为36.1%和5.3%〔RR=6.6, 95%CI(1.7, 26.5)〕。上述研究结果提示维得利珠单抗对于经抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗失败的UC患者仍有效,且既往未接受过抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗的UC患者短期临床应答率及长期缓解率明显高于经抗TNF- $\alpha$ 制剂治疗失败者。

在安全性方面,维得利珠单抗处于新型生物制剂“安全金字塔”的顶层。COLOMBEL等<sup>[13]</sup>通过综合分析6项临床研究发现,采用维得利珠单抗治疗的

2 380 例 IBD 患者在用药期间及 52 周随访过程中仅 18 例 (<0.1%) 发生恶性肿瘤, 发生梭状芽孢杆菌感染、脓毒血症、肺结核等严重感染者占比亦很低 (约为 0.6%)。

总之, 维得利珠单抗作用持久、安全性高, 国内外相关专家共识 / 意见均推荐其作为治疗 IBD 的一线药物, 而最新的欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) 及美国胃肠病学会 (American College of Gastroenterology, ACG) 指南均推荐其作为治疗中重度 IBD 的一线药物。

1.2 抗白介素 12/23 因子制剂 研究表明, 白介素 12 和白介素 23 不仅存在于肠黏膜组织, 而且存在于全身多个器官系统, 并能够通过刺激辅助性 T 细胞 (Th) 1 和 Th17 细胞增殖而发挥促炎作用<sup>[14]</sup>。乌司奴单抗是抗白介素 12/23 因子制剂的代表药物, 能够阻断白介素 12 和白介素 23 的生物学功能。此外, 由于乌司奴单抗对肠道及肠外炎性反应均具有抑制作用, 因此其对伴有肠外及全身表现的中重度 CD 患者的治疗效果优于其他新型生物制剂。FEAGAN 等<sup>[15]</sup>进行的 UNITI-1 研究结果显示, 741 例对生物制剂失应答或出现不良反应的中重度 CD 患者使用不同剂量乌司奴单抗 (130 mg/kg 或 6 mg/kg) 治疗第 6 周临床应答率分别为 34.3%、33.7%, 均明显高于使用安慰剂者 (21.5%) ( $P \leq 0.003$ ); UNITI-2 研究结果显示, 628 例经传统治疗药物 (激素、免疫抑制剂) 治疗失败或出现不良反应的中重度 CD 患者使用不同剂量乌司奴单抗 (130 mg/kg 或 6 mg/kg) 治疗第 6 周临床应答率分别为 51.7%、55.5%, 亦均明显高于使用安慰剂者 (28.7%) ( $P < 0.001$ )。LEE 等<sup>[16]</sup>研究表明, 23% 的 CD 合并肛瘘患者在使用乌司奴单抗治疗 1 年内肛瘘愈合。

SANDBORN 等<sup>[17]</sup>研究结果显示, 儿童及青年 CD 患者使用乌司奴单抗治疗 36 周期间严重不良反应发生率为 17.1%, 与使用安慰剂者严重不良反应发生率相似。BAR-GIL SHITRIT 等<sup>[18]</sup>通过为期 24 周的随访发现, 106 例 CD 患者使用乌司奴单抗治疗期间不良反应发生率仅为 2.8%, 提示乌司奴单抗安全性亦很高。

乌司奴单抗起效快、安全性高, 除可作为中重度 CD 患者尤其是伴有肠外表现及全身表现的活动期 CD 患者的一线治疗药物外, 也可作为其他新型生物制剂治疗效果不佳时的转换治疗药物。荷兰的一项前瞻性临床试验结果显示, 经维得利珠单抗治疗失败

的中重度 CD 患者转用乌司奴单抗治疗第 52 周临床缓解率为 46%, 明显高于使用维得利珠单抗者 (27%) ( $P=0.004$ ), 提示经维得利珠单抗治疗失败的中重度 CD 患者转用乌司奴单抗的疗效可能更优<sup>[19]</sup>。

一项随机、双盲、III 期临床试验共纳入 961 例中重度 UC 患者以评估乌司奴单抗诱导和维持治疗中重度 UC 的有效性和安全性, 结果显示: 不同剂量乌司奴单抗 (130 mg/kg 或 6 mg/kg) 诱导治疗 (8 周) 的临床应答率分别为 51.3%、61.8%, 明显高于使用安慰剂者 (31.3%) ( $P < 0.001$ ); 在维持治疗阶段, 使用乌司奴单抗 (90 mg/12 周或 90 mg/8 周) 第 52 周患者临床缓解率分别为 38.4%、43.8%, 亦明显高于使用安慰剂者 (24.0%) ( $P=0.002$ 、 $<0.001$ ), 证实了乌司奴单抗治疗中重度 UC 的有效性<sup>[20]</sup>。一项真实世界研究发现, 采用乌司奴单抗进行挽救治疗的 19 例难治性 UC 患者中 10 例达到临床缓解标准<sup>[21]</sup>。因此, 乌司奴单抗可作为伴有肠外表现及全身表现的 IBD 患者的首选治疗药物, 也可作为经其他新型生物制剂治疗失败的 IBD 患者的挽救治疗药物。

需要指出的是, 乌司奴单抗的给药方式为首剂静脉滴注、之后皮下注射, 有利于增加患者长期用药依从性。目前我国批准的乌司奴单抗的适应证仅为 CD, 相信随着临床研究的不断深入, 乌司奴单抗在不久的将来亦能获批用于治疗 UC。

1.3 JAK 抑制剂 JAK 共有 4 种亚型, 即 JAK-1、JAK-2、JAK-3、酪氨酸激酶 2 (TYK-2)。JAK 抑制剂是一种全新的小分子口服制剂, 可通过阻断细胞内炎症通路而发挥抗炎作用<sup>[22]</sup>; 严格意义上讲, JAK 抑制剂不属于生物制剂范畴, 但学界习惯将 JAK 抑制剂与新型生物制剂一起探讨。目前上市的 JAK 抑制剂主要包括托法替布和非戈替尼, 其中托法替布主要抑制 JAK-1/JAK-3, 而非戈替尼则选择性抑制 JAK-1<sup>[23-24]</sup>。关于托法替布的 III 期临床试验结果显示, 1 139 例中重度 UC 患者使用托法替布 (10 mg/次, 2 次/d) 治疗第 8 周临床缓解率为 18.5%, 明显高于使用安慰剂者 (8.2%) ( $P=0.007$ ); 在维持治疗阶段, 随机给予对托法替布有临床应答的 593 例中重度 UC 患者两种剂量托法替布 (5 mg/次, 2 次/d 或 10 mg/次, 2 次/d) 治疗 44 周, 结果显示其临床缓解率分别为 40.6%、34.3%, 均明显高于使用安慰剂者 (11.1%) ( $P < 0.001$ )<sup>[25]</sup>。

WINTHROP 等<sup>[26]</sup>根据托法替布剂量将 1 157 例 UC 患者分为高剂量组 (10 mg/次, 2 次/d,  $n=196$ )

和低剂量组(5 mg/次, 2次/d, n=198)并分析其治疗1年内不良反应发生情况,结果显示:高剂量组患者中出现带状疱疹者占比为5.1%(10/196)[每100例患者年带状疱疹发病率(IR)=6.64, 95%CI(3.19, 12.22)],明显高于低剂量组的1.5%(3/198)[IR=2.05, 95%CI(0.42, 6.00)]和安慰剂组的0.5%[IR=0.97, 95%CI(0.02, 5.42)]。此外,托法替布用以治疗UC患者还存在发生严重感染、血栓栓塞、心血管事件、胃肠道穿孔、血脂异常及恶性肿瘤等风险<sup>[26-27]</sup>。由上可知,虽然托法替布对中重度UC有一定治疗效果,但不良反应较多,且不良反应发生率与其剂量呈正相关,因此不建议将其作为UC的一线治疗药物。另外,已有研究证实JAK抑制剂对CD疗效不佳<sup>[28]</sup>,但JAK-1选择性抑制剂非戈替尼对CD可能有一定疗效<sup>[29]</sup>。

目前,部分国家已批准托法替布用于治疗UC,但我国尚未批准JAK抑制剂用于治疗IBD。因此,JAK抑制剂治疗IBD患者的临床疗效还需进一步深入研究。就IBD患者依从性而言,托法替布和非戈替尼均为新型小分子口服生物制剂,是需长期维持治疗患者较为方便的选择。

**1.4 其他新型生物制剂** 研究表明,SMAD7蛋白可通过与转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )结合而抑制下游炎症通路、引发肠道炎症,因此,肠道炎症的发生也可能与SMAD7基因过表达有关<sup>[30]</sup>。孟格森(Mongersen)是一种新型反义小链寡核苷酸口服制剂,可通过有效降解SMAD7转录产物mRNA而抑制SMAD7蛋白的表达,进而发挥抗炎作用。一项随机、双盲、安慰剂对照、II期临床试验结果显示,活动期CD患者分别接受10、40、160 mg/d的孟格森治疗28 d后临床应答率分别为37%、58%、72%,明显高于使用安慰剂者(17%)( $P=0.04$ 、 $<0.001$ 、 $<0.001$ )<sup>[31]</sup>,但由于之后的III期临床试验证实该药对活动性CD疗效不明显,因此对该药的进一步研发已停止<sup>[32]</sup>。虽然SMAD7蛋白及TGF- $\beta 1$ 介导的肠道炎症通路还有待进一步探讨,但以上研究无疑为治疗IBD的新型生物制剂的研发提供了新思路,而小分子口服靶向药物或将成为新型生物制剂未来的研发方向。

## 2 小结与展望

随着关于IBD的基础及临床研究不断深入,尤其是近年来生物制剂的广泛使用,IBD的治疗目标逐渐从“临床缓解”向“黏膜缓解”和“透壁愈合”“组

织学愈合”转变,近期有学者提出将“改变疾病进程”作为IBD治疗目标<sup>[33]</sup>。IBD的治疗策略强调综合性及个体化,涉及药物治疗(包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等)和非药物治疗(包括白细胞吸附治疗、粪菌移植、营养治疗等),而新型生物制剂仅是IBD药物治疗的一部分。与糖皮质激素、免疫抑制剂等传统治疗药物相比,新型生物制剂因作用于特定靶点、具有不同抗炎机制而能够有效降低IBD患者住院率及手术率,具有疗效好、不良反应发生率低、安全性高等优势。目前,新型生物制剂在国际上的应用已日趋成熟,国内相关用药经验也在不断增加,相信随着国内药物价格的不断下调,新型生物制剂将在临床上得以广泛应用,甚至会取代传统治疗药物而成为IBD药物治疗的主体。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] TARGAN S R, HANAUER S B, VAN DEVENTER S J, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group* [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(15): 1029-1035. DOI: 10.1056/NEJM199710093371502.
- [2] KARMIRIS K, PAINTAUD G, NOMAN M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1628-1640. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.062.
- [3] BEN-HORIN S, CHOWERS Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(9): 987-995. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x.
- [4] DANESE S, FURFARO F, VETRANO S. Targeting S1P in inflammatory bowel disease: new avenues for modulating intestinal leukocyte migration [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(suppl\_2): S678-686. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx107.
- [5] DASSOPOULOS T, SULTAN S, FALCK-YTTER Y T, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1464-1478.e1-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.046.
- [6] LICHTENSTEIN G R, FEAGAN B G, COHEN R D, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATM registry [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1409-1422. DOI: 10.1038/ajg.2012.218.
- [7] LICHTENSTEIN G R, RUTGEERTS P, SANDBORN W J, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(7): 1051-1063. DOI: 10.1038/ajg.2012.89.
- [8] FEAGAN B G, RUTGEERTS P, SANDS B E, et al.

- Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (8): 699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734.
- [9] SANDBORN W J, FEAGAN B G, RUTGEERTS P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (8): 711-721. DOI: 10.1056/NEJMoa1215739.
- [10] SOLER D, CHAPMAN T, YANG L, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330 (3): 864-875. DOI: 10.1124/jpet.109.153973.
- [11] WYANT T, LEACH T, SANKOH S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results [J]. *Gut*, 2015, 64 (1): 77-83. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307127.
- [12] FEAGAN B G, RUBIN D T, DANESE S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (2): 229-239.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.044.
- [13] COLOMBEL J, SANDS B E, RUTGEERTS P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gut*, 2017, 66 (5): 839-851. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079.
- [14] NEURATH M F. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 45: 1-8. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002.
- [15] FEAGAN B G, SANDBORN W J, GASINK C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (20): 1946-1960. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.
- [16] LEE M J, PARKER C E, TAYLOR S R, et al. Efficacy of medical therapies for fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (12): 1879-1892. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.030.
- [17] SANDBORN W, GASINK C, GAO L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (16): 1519-1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1203572.
- [18] BAR-GIL SHITRIT A, BEN-YA'ACOV A, SITERMAN M, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: a multicenter Israeli study [J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8 (4): 418-424. DOI: 10.1177/2050640620902956.
- [19] BIEMANS V B C, VAN DER WOUDE C J, DIJKSTRA G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52 (1): 123-134. DOI: 10.1111/apt.15745.
- [20] SANDS B E, SANDBORN W J, PANACCIONE R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (13): 1201-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1900750.
- [21] OCHSENKÜHN T, TILLACK C, SZOKODI D, et al. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis [J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8 (1): 91-98. DOI: 10.1177/2050640619895361.
- [22] FERRANTE M, SABINO J. Efficacy of JAK inhibitors in ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (Supplement\_2): S737-745. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz202.
- [23] GHORESCHI K, JESSON M I, LI X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550) [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (7): 4234-4243. DOI: 10.4049/jimmunol.1003668.
- [24] GHORESCHI K, LAURENCE A, O'SHEA J J, et al. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228 (1): 273-287. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
- [25] SANDBORN W J, SU C, PANES J, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 496-497. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910.
- [26] WINTHROP K L, MELMED G Y, VERMEIRE S, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (10): 2258-2265. DOI: 10.1093/ibd/izy131.
- [27] SANDBORN W J, PANES J, D'HAENS G R, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (8): 1541-1550. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
- [28] SANDBORN W J, GHOSH S, PANES J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (9): 1485-1493.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029.
- [29] VERMEIRE S, SCHREIBER S, PETRYKA R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10066): 266-275. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 32537-5.
- [30] MONTELEONE G, KUMBEROVA A, CROFT N M, et al. Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108 (4): 601-609. DOI: 10.1172/JCI12821.
- [31] MONTELEONE G, PALLONE F. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2461. DOI: 10.1056/NEJMcl504845.
- [32] SANDS B E, FEAGAN B G, SANDBORN W J, et al. Mongersen (GED-0301) for active Crohn's disease: results of a phase 3 study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (5): 738-745. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000493.
- [33] DANESE S, RODA G, PEYRIN-BIROULET L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (1): 1-2. DOI: 10.1038/s41575-019-0211-1.

(收稿日期: 2021-03-02; 修回日期: 2021-03-30)

(本文编辑: 鹿飞飞)

· 临床热点 · 肠病 ·

## 溃疡性结肠炎疾病活动病理组织学评价指标的应用现状

彭颖<sup>1</sup>, 徐丽红<sup>1, 2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 目前,显微镜下肠黏膜病理组织学缓解作为评估溃疡性结肠炎(UC)治疗疗效及患者预后的指标已被广泛认可。现有多种评分系统可用于评估 UC 患者肠黏膜病理组织学状况,但哪一种评分系统能更准确地反映 UC 患者的疾病状态,能更准确地判断 UC 患者的预后,评估结论的一致性更好,尚存在争议。针对这一问题,本文就目前常用的评估 UC 疾病活动的病理组织学评价指标进行综述,旨在为临床医生准确判断 UC 患者的疾病状态及疾病转归提供帮助。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎;显微镜检查;肠黏膜;病理学;组织学

**【中图分类号】** R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.550

彭颖, 徐丽红. 溃疡性结肠炎疾病活动病理组织学评价指标的应用现状 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2634-2639. [www.chinagp.net]

PENG Y, XU L H. Application of histopathological disease activity indices in ulcerative colitis [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2634-2639.

### Application of Histopathological Disease Activity Indices in Ulcerative Colitis PENG Ying<sup>1</sup>, XU Lihong<sup>1, 2\*</sup>

1. Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, China

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Fifth People's Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 611130, China

\*Corresponding author: XU Lihong, Master supervisor; E-mail: xueli\_2006@126.com

**【Abstract】** At present, the histopathological remission of the intestinal mucosa under the microscope has been widely recognized as a means for evaluating the efficacy and prognosis of ulcerative colitis (UC). There are a variety of scoring systems that can be used to assess the histopathological status of the intestinal mucosa of UC patients, but it is still controversial that which one is superior to the other in terms of accurately assessing the disease activity and prognosis, and obtaining higher consensus. On this issue, this article reviews the histopathological disease activity indices commonly used in UC, aiming to provide help for clinicians to accurately determine the disease activity and outcome of UC patients.

**【Key words】** Colitis, ulcerative; Microscopy; Intestinal mucosa; Pathology; Histology

既往溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)的活动度主要是通过临床症状和内镜观察进行评估,忽略了黏膜完整性良好的 UC 患者的肠道黏膜可能存在持续显微镜下病理组织学炎症。研究提示,持续显微镜下病理组织学炎症可能和 UC 患者的疾病复发存在一定的关联<sup>[1-2]</sup>, 现临床已将显微镜下肠黏膜病理组织学缓解作为评估 UC 治疗疗效及患者预后的指标之一。目前,有多种用于描述 UC 患者肠黏膜病理组织学改变的评分系统,主要包括 True-love and Richard's 评价指数、RILEY

评分(RS)、Geboes 分级标准、Nancy 组织病理学指数、Robarts 组织病理学指数(RHI)以及简化的 Geboes 分级标准,但临床医生对各评分系统的临床运用价值及如何合理应用尚未达成共识,因此本文收集大量临床证据,对上述评分系统逐一进行评述,旨在为临床医生的应用提供帮助。

#### 1 True-Love and Richard's 评价指数

1956年 TRUELOVE 等<sup>[3]</sup>为了解 UC 患者疾病状态与乙状结肠镜下表现和病理组织学特点之间的关系而对 42 例 UC 患者和 24 例非 UC 患者进行了对比分析,通过分析 111 个 UC 患者活检标本发现,临床缓解的患者中有半数以上的患者存在内镜下或显微镜下组织病理学疾病活动,37% 的乙状结肠镜检查正常的患者存在着持续性的组织学炎症,并以此研究制定了第一个 UC 病理组织学评分系统——True-Love and Richard's 评价指数,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660095)

1.832000 新疆石河子市, 石河子大学医学院

2.611130 四川省成都市, 成都中医药大学附属第五人民医院消化内科

\*通信作者: 徐丽红, 硕士生导师;

E-mail: xueli\_2006@126.com

本文数字出版日期: 2021-04-30

**专家点评:**

溃疡性结肠炎是一种长期、慢性、反复发作的肠道非特异性炎症性疾病,若出现大出血、中毒性巨结肠等并发症则可危及患者生命,严重者需行全结肠切除术,因此判断其缓解程度对于后续治疗及预后均具有重要意义。既往研究表明内镜下黏膜愈合程度越高则溃疡性结肠炎患者临床结局和预后越好,因此临床多以症状消失和内镜下黏膜愈合作为溃疡性结肠炎治疗目标。近年研究表明,持续的组织学炎症与溃疡性结肠炎复发、手术风险及结肠癌变等密切相关。

本文介绍了目前常用的溃疡性结肠炎患者肠黏膜病理组织学改变评分系统,比较、分析了各评分系统的优缺点并指出应进一步制定全面的、符合临床要求的评分系统,对临床医生根据研究和治疗目的而选用合适的肠黏膜病理组织学评分系统及制定患者治疗和监测方案有一定指导意义。

(北京大学第一医院消化科 迟雁)

该评分系统从黏膜结构、上皮细胞完整性、炎性细胞浸润程度、糜烂和隐窝脓肿等方面对黏膜组织学炎症严重程度进行评价,并分为3个等级:(1)无炎症;(2)轻度至中度炎症;(3)重度炎症(详见表1)。

**表1 True-Love and Richard's 评价指数内容**  
**Table 1 Truelove and Richard's index (TRI)**

等级分类	组织学特征
无炎症	无明显炎症反应,黏膜无活动性炎症,无糜烂或隐窝脓肿;表面和腺体上皮细胞完整,但黏膜的一般结构紊乱,腺体数量减少,发育迟缓和萎缩
轻度至中度炎症	腺小管排列不规则,常表现为增殖活性增强,但上皮细胞通常完整;固有层出现水肿,血管充血和间质出血;淋巴细胞、浆细胞和嗜酸粒细胞数量增加,中性粒细胞浸润明显,但数量少于受影响较严重的标本
重度炎症	黏膜间质中有严重的淋巴细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞浸润;黏膜表面常因固有层水肿、间质出血或炎性渗出物而显得不规则;上皮完整性破坏,一些标本中有明显的糜烂,可见脓性渗出物;中性粒细胞和嗜酸粒细胞穿过受损的上皮,在糜烂附近可发现扁平立方上皮;腺体异常包括中性粒细胞侵袭小管,上皮细胞局灶性变性、坏死和活细胞脱落进入腺腔

该评分系统分类简单,虽对结肠黏膜炎症定义进行了比较详细的描述,但仅粗略评估了UC患者肠黏膜组织炎症的严重程度,未对黏膜病理组织学缓解做出定义,且不能得出一个评分数值来直观反映患者的疾病状态。同时,其可靠性、有效性、与临床的相关性目前也并未得到验证<sup>[4]</sup>。所以,该评分系统临床运用价值尚需进一步评估。

**2 RILEY 评分**

1991年RILEY等<sup>[4]</sup>为判断UC患者直肠显微镜下炎症是否与其疾病预后密切相关而分析了82例处于内

镜下缓解状态的UC患者的显微镜下组织学炎症状态,并建立了一个包含急性炎性细胞浸润、隐窝炎症、黏蛋白耗竭、表面上皮完整性、慢性炎性细胞浸润、隐窝结构不规则6个评价指标的评分系统,称为RILEY评分。该评分系统的每个评价指标均设立了4个等级,分别为无、轻度、中度、重度(详见表2)。

与True-Love and Richard's评价指数相比,RILEY评分观察的内容较为全面,评价等级较为详细,但其等级评价无客观分级标准、由病理学专家主观判断,且并未进行临床广泛验证,故其与临床和内镜评分的相关性亦未可知。同时,RILEY评分的形成虽是以缓解期UC为基础,但只观察了与疾病活动相关的指标,并未探索与疾病长期缓解相关的指标,故其临床应用具有局限性。

**3 Geboes 分级标准**

2000年GEBOES等<sup>[5]</sup>为了制定重复性较好且能反映慢性UC炎症活动状态的标准而建立了评估量表——Geboes分级标准(详见表3)。目前,该评分系统是临床上最常用的针对UC的组织学评分系统,其首次明确提出要使用活检中病变最严重的区域来进行评价。Geboes分级标准包括主级别和子级别两部分,其中

**表2 RILEY 评分内容**  
**Table 2 RILEY score**

项目	评价标准
急性炎性细胞浸润(固有层中性粒细胞浸润)	无
	轻度
	中度
隐窝炎症	轻度
	中度
	重度
黏蛋白耗竭	无
	轻度
	中度
表面上皮完整性	轻度
	中度
	重度
慢性炎性细胞浸润(固有层中的圆形细胞)	无
	轻度
	中度
隐窝结构不规则	轻度
	中度
	重度

表3 Geboes 分级标准内容  
Table 3 Geboes scale

主级别	子级别
0级: 结构变化	0.0 没有异常
	0.1 轻度异常
	0.2 轻度 / 中度弥漫性或多灶性异常
	0.3 严重的弥漫性或多灶性异常
1级: 慢性炎症性浸润	1.0 没有增加
	1.1 轻度但明确的增加
	1.2 中度增加
2A级: 固有层嗜酸粒细胞浸润	2A.0 没有增加
	2A.1 轻度但明确的增加
	2A.2 中度增加
2B级: 固有层中性粒细胞浸润	2B.0 没有增加
	2B.1 轻度但明确的增加
	2B.2 中度增加
3级: 上皮中性粒细胞浸润	3.0 没有
	3.1 浸润 <5%的隐窝
	3.2 浸润 6%~50%的隐窝
	3.3 浸润 >50%的隐窝
4级: 隐窝破坏	4.0 没有
	4.1 部分隐窝中局部范围的中性粒细胞过量
	4.2 可能标记的衰减
	4.3 明确的隐窝破坏
5级: 糜烂和溃疡	5.0 无侵蚀, 溃疡或肉芽组织
	5.1 恢复上皮细胞 + 邻近炎症
	5.2 可能的侵蚀 - 局部剥离
	5.3 明确的侵蚀
	5.4 溃疡或肉芽组织

主级别含有黏膜结构变化、慢性炎症性浸润、固有层嗜酸粒细胞浸润、固有层中性粒细胞浸润（与固有层嗜酸粒细胞浸润合并为2级）、上皮中性粒细胞浸润、隐窝破坏、糜烂和溃疡等评估指标。随着各指标组织病理学变化与疾病严重程度或活动度的权重性的增加，主级别分级逐级增加，同时依据各主级别病变严重程度设立子级别，对应得出量化的 Geboes 分级。现一般将 Geboes 分级 <3.2 定义为组织学缓解，但也有文献提出更严格的 Geboes 分级的临界值，即将 Geboes 分级 <2B.0 定义为组织学缓解<sup>[6]</sup>。

Geboes 分级标准和 RILEY 评分的不同之处在于 Geboes 分级标准在隐窝病变、黏膜完整性方面进行了逐步评估和更详细的分级，对固有层炎性细胞浸润也进行也更详细的分类，且明确定义了 UC 的组织学缓解，能够给临床医务工作者一个更直观的数值来反映患者是否达到了组织学缓解标准。有研究显示，Geboes 分级

标准与 RILEY 评分有很强的相关性<sup>[7]</sup>，这可能意味着 Geboes 分级标准在评价炎症活动方面能得到与 RILEY 评分相似的结果，但由于其评估指标更加详细和全面，故 Geboes 分级标准较 RILEY 评分更加适用于临床。

近年来，许多研究者认为基底浆细胞增多症是能预测 UC 复发的因素<sup>[8-12]</sup>，但 Geboes 分级标准并未纳入这一评估标准，这可能是 Geboes 分级标准的不足之处。不过，目前还是有学者指出，当 Geboes 分级 ≥ 3.1 时，UC 的临床复发增加和缓解期缩短，提示 Geboes 分级标准在一定程度上可用于预测患者的远期预后<sup>[13]</sup>；另有研究显示，结肠黏膜中嗜酸粒细胞增多可能预示着患者较低的住院率和手术率<sup>[14-15]</sup>，故 Geboes 分级标准可预测药物治疗的疗效和为临床缓解期 UC 患者的临床治疗决策提供帮助。现有循证证据表明，Geboes 分级标准具有较高的可重复性，并与患者疾病状态和内镜下分级具有较高的一致性<sup>[5]</sup>。由于 Geboes 分级标准的分级复杂，非病理学专业人士使用困难，故其难以在一些基层医疗单位推广应用。

#### 4 改良版 RILEY 评分

2005 年 FEAGAN 等<sup>[16]</sup>为了评估韦多单抗用于治疗活动性 UC 的临床效果，对 RILEY 评分进行了修改，提出了改良版 RILEY 评分（详见表 4）<sup>[17]</sup>。改良版 RILEY 评分中炎症的等级分级给出了客观的评价标准，并将肠黏膜整体炎症状态划分为从 0（无炎症）到 7（严重急性炎症）的 8 个等级，这使得改良版 RILEY 评分较 RILEY 评分更具可行性，可更加直观地反映炎症的严重程度。但是该评分系统观察指标仅包含了中性粒细胞浸润、隐窝炎症、黏膜完整性，剔除了隐窝结构等指标，相较于 RILEY 评分的观察内容略不全面。

表4 改良版 RILEY 评分内容  
Table 4 Modified Riley score

等级分类	组织学特征
无	0: 上皮中无中性粒细胞浸润
轻微的	1: 上皮中中性粒细胞浸润 <25% 的隐窝
	2: 25% 的隐窝 ≤ 上皮的中性粒细胞浸润 ≤ 75% 的隐窝
	3: 上皮中中性粒细胞浸润 >75% 的隐窝
中等的	4: 固有层中性粒细胞轻度增加
	5: 固有层中性粒细胞中度增加
	6: 固有层中性粒细胞显著增加
严重的	7: 存在侵蚀或溃疡

整体而言，改良 RILEY 评分较 RILEY 评分更易于在临床运用，但与 RILEY 评分有同样的问题，未进行临床验证，其可靠性、有效性、临床一致性未知，也未对 UC 黏膜组织病理学缓解做出定义，且系统未观察与临床远期缓解相关的指标，后期临床运用亦具有较大的

局限性。

### 5 Nancy 组织病理学指数

2017年 Marchal-Bressenot 等为了建立一个能有效评估 UC 疾病活动的评分系统而通过多元线性回归和 bootstrap 创建了一个与全视野评估 (GVE) 最匹配的指数——Nancy 病理学指数 (详见表 5), 并对其有效性、可靠性、反映性、与临床的相关性进行了验证<sup>[18]</sup>。Nancy 组织病理学指数包括溃疡、急性炎性细胞浸润、慢性炎性细胞浸润 3 个组织学评价指标, 并根据急慢性炎性细胞的浸润程度和溃疡是否存在把疾病的活动程度划分为从 0 (没有组织学炎症活动) 到 4 (严重活动性炎症) 的 5 个疾病活动级别, 将 Nancy 指数 ≤ 1 定义为组织学缓解。

表 5 Nancy 组织病理学指数内容  
Table 5 Nancy histological index

预测的 GVE	溃疡	急性炎性细胞浸润	慢性炎性细胞浸润	新分数
0	无 (0分)	无 (0分)	无 (0分)	0 级
1	无 (0分)	无 (0分)	轻度 (1分)	
2	无 (0分)			1 级
3	无 (0分)	无 (0分)	中度或显著增加 (3分)	
4	无 (0分)			2 级
5	无 (0分)	轻度 (2分)	中度或显著增加 (3分)	
6	无 (0分)	中等 (3分)	中度或显著增加 (3分)	3 级
7	无 (0分)	严重 (4分)	中度或显著增加 (3分)	
8	是 (2分)	中等 (3分)	中度或显著增加 (3分)	4 级
9	是 (2分)	严重 (4分)	中度或显著增加 (3分)	

注: GVE= 全视野评估, 预测的 GVE 是序数, 包含 8 个等级

Nancy 组织病理学指数与 Geboes 分级标准相比, 其指标相对简单, 未对浸润的炎性细胞进行分类描述, 且不包含对隐窝结构改变的观察, 只从急、慢性炎性细胞浸润及黏膜完整性 3 个方面进行评估分级。尽管如此, MAGRO 等<sup>[19]</sup>利用队列研究发现, 在评判组织学缓解/疾病活动性时, Nancy 组织病理学指数和 Geboes 分级标准之间有很强的相关性, 两个评分系统的临床一致性是很好的。

与 Geboes 分级标准相比, Nancy 组织病理学指数的主要优势是其可靠性、相关性和有效性已经过验证<sup>[18-19]</sup>, 且 Nancy 组织病理学指数能够比较直观地反映 UC 患者肠黏膜炎症的严重程度, 临床应用相对简单、易行, 具有较高的临床实用性。但 Nancy 指数未对各评估指标的分级进行详细的界定, 指标评级由专业人士进行主观判断, 故其临床可靠性仍需要进一步探究。

### 6 Robarts 组织病理学指数 (RHI)

MOSLI 等<sup>[20]</sup>认为 Geboes 分级标准和改良 RILEY 评分的有效性、反映性、临床相关性存在缺陷, 在大规

模的临床研究中不利于不同专家对同一疾病状态的评判和对患者药物治疗效果的评判, 易造成临床决策的不一致, 故其以 Geboes 分级标准为基础, 于 2017 年建立了 Robarts 组织病理学指数 (详见表 6), 并对其有效性、反映性、临床相关性进行了充分的验证。Robarts 组织病理学指数将慢性炎性细胞浸润、固有层中性粒细胞浸润、上皮层中性粒细胞浸润以及糜烂或溃疡划分为 4 个等级, 并将各指标分级进行计算, 其计算公式为: Robarts 组织病理学指数 = 1 × 慢性炎性细胞浸润 (4 个等级) + 2 × 固有层中性粒细胞浸润 (4 个等级) + 3 × 上皮层中性粒细胞浸润 (4 个等级) + 5 × 糜烂或溃疡 (结合 Geboes 分级标准 5.1 和 5.2 后 4 个等级), 总分范围从 0 (无疾病活动) 到 33 (严重疾病活动)。Robarts 组织病理学指数 ≤ 6 定义为组织学缓解。

表 6 Robarts 组织病理学指数内容  
Table 6 Robarts histopathology index

项目	得分
慢性炎性细胞浸润	0= 不增加 1= 轻微但明确的增加 2= 中等增加 3= 明显增加
固有层中性粒细胞浸润	0= 无 1= 轻微但明确的增加 2= 中等增加 3= 明显增加
上皮层中性粒细胞浸润	0= 无 1=<5% 隐窝 2=6%~50% 隐窝涉及 3=>50% 隐窝涉及
糜烂或溃疡	0= 没有糜烂, 溃疡或肉芽组织 1= 正在恢复上皮 + 邻近的炎症 1= 可能的糜烂 - 局部剥离 2= 明确的糜烂 3= 溃疡或肉芽组织

Robarts 组织病理学指数的可靠性和有效性已经过验证, 与患者疾病活动有较好的一致性<sup>[19-21]</sup>; 且其可从分数上较为直观地显示出组织学活动/缓解。但是 Robarts 组织病理学指数也有局限性: 首先, 评估指标没有 Geboes 评分全面; 其次, 参与创建 Robarts 组织病理学指数的均是经验丰富的病理学家并在项目评分上接受了严格的培训, 但 Robarts 组织病理学指数未对各评估指标如何分级进行定义, 而是由专业人士进行主观判断, 因此其可能不适合其他经验不足的临床研究人员使用; 最后, Robarts 组织病理学指数需要对多个指标评估之后进行计算才能得出, 这可能也会影响其临床运用。

总之, Robarts 组织病理学指数、Nancy 指数和

Geboes 分级标准均有不完善的地方,且不可互相替代。如 Robarts 组织病理学指数的评估指标虽然较 Nancy 指数详细,并在急性炎症细胞浸润中对固有层和上皮层的中性粒细胞浸润分别进行了评价,但却较 Geboes 分级标准简单,未对黏膜结构变化和隐窝改变进行描述;Robarts 组织病理学指数与 Geboes 分级标准在评价疾病组织学活动程度方面具有强相关性,但是在评价疾病组织学缓解方面一致性较低,而 Nancy 指数和 Geboes 分级标准在评价疾病组织学缓解方面一致性较高<sup>[20-22]</sup>。故临床需要寻找更为完善的评分体系。

### 7 简化的 Geboes 分级标准

由于临床上用于评价 UC 疾病活动的评分系统在临床实践中的使用复杂,JAUREGUI-AMEZAGA 等<sup>[22]</sup>于 2017 年在临床上最常使用的 Geboes 分级标准基础上进行了修改,开发了简化的 Geboes 分级标准(详见表 7),其评价指标包括炎症活动情况、基底浆细胞、固有层嗜酸粒细胞、固有层中性粒细胞、上皮中性粒细胞、隐窝和表面上皮损伤等。

表 7 简化的 Geboes 分级标准内容  
Table 7 Simplified Geboes score

主级别	子级别
0 级: 没有炎症活动	0.0 没有异常
	0.1 存在架构变化
	0.2 存在结构变化和慢性单核细胞浸润
1 级: 基底浆细胞	1.0 没有增加
	1.1 轻度增加
	1.2 显著增加
2A 级: 固有层嗜酸粒细胞浸润	2A.0 没有增加
	2A.1 轻度增加
	2A.2 显著增加
2B 级: 固有层中性粒细胞浸润	2B.0 没有增加
	2B.1 轻度增加
	2B.2 显著增加
3 级: 上皮中性粒细胞	3.0 没有
	3.1 <50%的隐窝涉及
	3.2 >50%的隐窝涉及
4 级: 上皮损伤(隐窝和表面上皮)	4.0 没有
	4.1 显著衰减
	4.2 可能的隐窝破坏-可能的侵蚀
	4.3 明确的隐窝破坏-明确的侵蚀
	4.4 溃疡或肉芽组织

简化的 Geboes 分级标准与 Geboes 分级标准的主要区别是简化的 Geboes 分级标准将 Geboes 分级中的 4 级和 5 级合并成 4 级,且每个评价指标只定义了 3 个子级别,较 Geboes 分级标准简单。此外,简化的 Geboes

分级标准还特别纳入了基底浆细胞增多症作为评价指标。基底浆细胞增多症指在隐窝基底和肌层黏膜之间的一个隐窝的宽度中存在 3 个或更多浆细胞<sup>[23]</sup>。近来多项研究表明,浆细胞增多症提示在内镜下正常的黏膜中可能存在活动性炎症,是疾病复发的预测因子,且与溃疡性结肠炎相关的严重活动性炎症的早期特征相关<sup>[12, 17, 23]</sup>。

有研究显示,简化的 Geboes 分级标准在观察者间有很好的 consistency,且相较于 Geboes 分级标准、Robarts 组织病理学指数、Nancy 组织病理学指数等运用起来更为简便<sup>[24]</sup>。简化的 Geboes 分级标准包括了与炎症活动和/或复发预测相关的所有变量,如基底浆细胞增多症及嗜酸粒细胞浸润,可能有利于组织学评估的炎症性肠病临床试验的开展及 UC 的早期诊断。但简化的 Geboes 分级标准只包含了与活动性疾病相关的变量,不包含与诊断相关的功能,故其只能在诊断已经明确的情况下使用,且其可靠性、相关性和有效性也尚未进行正式验证。

### 8 小结

UC 是一种慢性、复发性肠黏膜免疫异常介导的肠道疾病。在 UC 的不同阶段,肠道黏膜和全身免疫特征均不相同<sup>[25]</sup>,及时识别疾病阶段有利于制定出更合理的诊疗方案;同时,将组织学缓解作为临床治疗目标可能会使 UC 患者接受更长时间的治疗,但也会使更多的 UC 患者获得更长久的缓解期,减少 UC 复发率。故准确评估 UC 组织病理学分级对 UC 的临床治疗决策有着重要的参考价值。准确全面地评估 UC 疾病活动需要临床、内镜以及组织病理学评价三者的结合,其中组织病理学评价可能更具有临床指导意义,但是现有的评分系统均存在不同程度的缺陷,尚需进一步完善。未来需要进一步探索并制定一个评价指标全面、级别定义描述详细、能直观反映疾病活动/缓解且临床使用相对简单、一致性较好的最优化病理组织学评分系统。

作者贡献:徐丽红进行文章的构思与设计、论文修订;彭颖负责量表的查询和收集,并撰写论文;彭颖、徐丽红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] PAI R K, GEBOS K. Disease activity and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a new role for histopathology? [J]. Virchows Arch, 2018, 472 (1): 99-110. DOI: 10.1007/s00428-017-2156-5.

[2] LEMMENS B, ARIJS I, VAN ASSCHE G, et al. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19 (6): 1194-1201. DOI: 10.1097/mib.0b013e318280e75f.

- [ 3 ] TRUELOVE S C, RICHARDS W C. Biopsy studies in ulcerative colitis [ J ] . *Br Med J*, 1956, 1 ( 4979 ) : 1315–1318. DOI: 10.1136/bmj.1.4979.1315.
- [ 4 ] RILEY S A, MANI V, GOODMAN M J, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? [ J ] . *Gut*, 1991, 32 ( 2 ) : 174–178. DOI: 10.1136/gut.32.2.174.
- [ 5 ] GEBOES K, RIDDELL R, OST A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis [ J ] . *Gut*, 2000, 47 ( 3 ) : 404–409. DOI: 10.1136/gut.47.3.404.
- [ 6 ] MAGRO F, LOPES J, BORRALHO P, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels [ J ] . *Gut*, 2019, 68 ( 4 ) : 594–603. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315545.
- [ 7 ] BRESSENOT A, SALLERON J, BASTIEN C, et al. Comparing histological activity indexes in UC [ J ] . *Gut*, 2015, 64 ( 9 ) : 1412–1418. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307477.
- [ 8 ] ZENLEA T, YEE E U, ROSENBERG L, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study [ J ] . *Am J Gastroenterol*, 2016, 111 ( 5 ) : 685–690. DOI: 10.1038/ajg.2016.50.
- [ 9 ] TANAKA M, KUSUMI T, OSHITANI N, et al. Validity of simple mucosal biopsy criteria combined with endoscopy predicting patients with ulcerative colitis ultimately requiring surgery: a multicenter study [ J ] . *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38 ( 6 ) : 594–598. DOI: 10.1080/00365520310000564.
- [ 10 ] VILLANACCI V, ANTONELLI E, REBOLDI G, et al. Endoscopic biopsy samples of naïve “colitides” patients: Role of basal plasmacytosis [ J ] . *J Crohns Colitis*, 2014, 8 ( 11 ) : 1438–1443. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.05.003.
- [ 11 ] CANAVESE G, VILLANACCI V, ANTONELLI E, et al. Eosinophilia – associated basal plasmacytosis: an early and sensitive histologic feature of inflammatory bowel disease [ J ] . *APMIS*, 2017, 125 ( 3 ) : 179–183. DOI: 10.1111/apm.12639.
- [ 12 ] YANTISS R K, ODZE R D. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology [ J ] . *Histopathology*, 2006, 48 ( 2 ) : 116–132. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02248.x.
- [ 13 ] TANAKA M, SAITO H, FUKUDA S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity [ J ] . *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35 ( 3 ) : 281–286. DOI: 10.1080/003655200750024155.
- [ 14 ] LEONCINI G, VILLANACCI V, MARIN M G, et al. Colonic hyper eosinophilia in ulcerative colitis may help to predict the failure of steroid therapy [ J ] . *Tech Coloproctology*, 2018, 22 ( 12 ) : 941–946. DOI: 10.1007/s10151-018-1896-9.
- [ 15 ] ALHMOUD T, GREMIDA A, COLOM STEELE D, et al. Outcomes of inflammatory bowel disease in patients with eosinophil-predominant colonic inflammation [ J ] . *BMJ Open Gastroenterol*, 2020, 7 ( 1 ) : e000373. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000373.
- [ 16 ] FEAGAN B G, GREENBERG G R, WILD G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin [ J ] . *N Engl J Med*, 2005, 352 ( 24 ) : 2499–2507. DOI: 10.1056/nejmoa042982.
- [ 17 ] MOSLI M H, FEAGAN B G, SANDBORN W J, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices [ J ] . *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20 ( 3 ) : 564–575. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437986.00190.71.
- [ 18 ] MARCHAL-BRESSENOT A, SALLERON J, BOULAGNON-ROMBI C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC [ J ] . *Gut*, 2017, 66 ( 1 ) : 43–49. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310187.
- [ 19 ] MAGRO F, LOPES J, BORRALHO P, et al. Comparison of the nancy index with continuous Geboes score: histological remission and response in ulcerative colitis [ J ] . *J Crohns Colitis*, 2020, 14 ( 7 ) : 1021–1025. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa010.
- [ 20 ] MOSLI M H, FEAGAN B G, ZOU G, et al. Development and validation of a histological index for UC [ J ] . *Gut*, 2017, 66 ( 1 ) : 50–58. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310393.
- [ 21 ] MAGRO F, LOPES J, BORRALHO P, et al. Comparing the continuous Geboes score with the Robarts Histopathology Index: definitions of histological remission and response and their relation to faecal calprotectin levels [ J ] . *J Crohns Colitis*, 2020, 14 ( 2 ) : 169–175. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz123.
- [ 22 ] JAUREGUI-AMEZAGA A, GEERITS A, DAS Y, et al. A simplified geboes score for ulcerative colitis [ J ] . *J Crohns Colitis*, 2017, 11 ( 3 ) : 305–313. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw154.
- [ 23 ] MITSUISHI T. Correlation between histological findings and endoscopic findings in patients with ulcerative colitis: Basal plasmacytosis is an important finding suggesting active inflammation [ J ] . *JGH Open*, 2019, 3 ( 2 ) : 100–104. DOI: 10.1002/jgh3.12111.
- [ 24 ] VILLANACCI V, ANTONELLI E, LANZAROTTO F, et al. Usefulness of different pathological scores to assess healing of the mucosa in inflammatory bowel diseases: a real life study [ J ] . *Sci Rep*, 2017, 7 ( 1 ) : 6839. DOI: 10.1038/s41598-017-07338-x.
- [ 25 ] MAVROUDIS G, MAGNUSSON M K, ISAKSSON S, et al. Mucosal and systemic immune profiles differ during early and late phases of the disease in patients with active ulcerative colitis [ J ] . *J Crohns Colitis*, 2019, 13 ( 11 ) : 1450–1458. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz072.

( 收稿日期: 2021-03-02; 修回日期: 2021-04-15 )

( 本文编辑: 毛亚敏 )

· 临床热点 · 肠病 ·

## 难治性肠易激综合征诊治的研究进展

谢欣<sup>1</sup>, 陈敏<sup>1</sup>, 叶坤<sup>2</sup>, 赵俊<sup>3</sup>, 魏庆双<sup>3</sup>, 吴巧凤<sup>2</sup>, 李志刚<sup>3\*</sup>, 余曙光<sup>2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 肠易激综合征是临床常见的功能性胃肠病之一, 病理机制复杂, 临床采用单一治疗模式多难以奏效, 部分患者病情迁延成为难治性肠易激综合征。目前国内外对难治性肠易激综合征并无准确定义和诊断标准, 亦无统一的治疗方法。本文就目前国内外难治性肠易激综合征的诊断标准及治疗进展做一概述, 以期为难治性肠易激综合征的临床诊治提供指导, 使更多患者获益。

**【关键词】** 肠易激综合征; 诊断; 治疗; 研究进展

**【中图分类号】** R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.546

谢欣, 陈敏, 叶坤, 等. 难治性肠易激综合征诊治的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2640-2645. [www.chinagp.net]

XIE X, CHEN M, YE K, et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of refractory irritable bowel syndrome [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2640-2645.

**Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome** XIE Xin<sup>1</sup>, CHEN Min<sup>1</sup>, YE Kun<sup>2</sup>, ZHAO Jun<sup>3</sup>, WEI Qingshuang<sup>3</sup>, WU Qiaofeng<sup>2</sup>, LI Zhigang<sup>3\*</sup>, YU Shuguang<sup>2\*</sup>

1. Clinical Medical College/Affiliated Hospital, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

2. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

\*Corresponding authors: LI Zhigang, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: lizhigang620@126.com

YU Shuguang, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: ysg@cdutcm.edu.cn

XIE Xin and CHEN Min are co-first authors

**【Abstract】** Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder that often seen in clinical practice. Monotherapy may not be effective for IBS due to its complex pathogenesis, as a result, some patients' condition is prolonged to become refractory. So far, there are no uniform definition, diagnostic criteria and treatments for refractory IBS. This article summarizes the diagnostic criteria and treatments for refractory IBS worldwide, which will contribute to its clinical diagnosis and treatment, benefiting more patients.

**【Key words】** Irritable bowel syndrome; Diagnosis; Therapy; Research progress

肠易激综合征 (IBS) 是临床常见的功能性胃肠病 (FGIDs) 之一, 与肠道菌群失调、胃肠道低度炎症、黏膜免疫激活、肠道通透性增加、食物不耐受、胃肠运动障碍、内脏高敏、脑-肠交互紊乱、遗传和心理社会因素等有关<sup>[1]</sup>。IBS 临床表现为由多种病理因素引起的症状群<sup>[2]</sup>, 主要包括但不限于腹痛、腹胀、腹泻、便秘、

排便不尽感、排便紧迫感等。排除已发表文献中有异质性的流行病学研究, IBS 全球发生率为 1.1%~35.5%, 其中亚洲国家的平均发生率为 9.6%<sup>[3]</sup>。各洲 IBS 诊疗指南推荐的一线药物尚未统一<sup>[4]</sup>, 且多数患者的症状经过一线药物治疗后不能得到改善, 特别是伴有“神经质、症状与压力相关、躯体障碍”的患者 (约占 58%) 疗效欠佳尤为明显<sup>[5]</sup>, 于是将这类患者定义为难治性肠易激综合征 (RIBS)。RIBS 患者常伴有心理症状或广泛的肠外症状<sup>[6]</sup>, 以致病症难以根除、反复求医而浪费大量的医疗资源<sup>[5]</sup>。

### 1 IBS 难治的原因

1.1 病因和发病机制复杂, 治疗难以靶向 IBS 的病理生理学改变尚未完全阐明, 基于脑-肠轴的神经-内分泌-免疫因素相互交错可能是 IBS 的根本发病机制, 这

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 (2019YFC1709004)

1.610075 四川省成都市, 成都中医药大学临床医学院/附属医院

2.610075 四川省成都市, 成都中医药大学针灸推拿学院

3.100029 北京市, 北京中医药大学针灸推拿学院

\*通信作者: 李志刚, 教授, 主任医师, 博士生导师; E-mail: lizhigang620@126.com

余曙光, 研究员, 博士生导师; E-mail: ysg@cdutcm.edu.cn

注: 谢欣和陈敏为共同第一作者

本文数字出版日期: 2021-04-19

使得 IBS 患者症状复杂、各不相同<sup>[7]</sup>, 成为 IBS 管理中的主要挑战<sup>[8]</sup>。再者肠道微生物在脑-肠互动中起着纽带作用<sup>[9]</sup>, 脑-肠-菌轴使 IBS 发病机制再增一环<sup>[10]</sup>, 单一靶点治疗效果欠理想。另外, IBS 症状持续过程还与肠道慢性、低级别、亚临床炎症有关<sup>[11]</sup>, 不利的心理因素亦可导致持续低度炎症, 继而使症状复发或加重。加之遗传<sup>[12]</sup>、环境、饮食、生活习惯等因素影响, 导致 IBS “慢性、易反复”<sup>[13]</sup>。

1.2 临床症状复杂, 对症治疗疗效欠佳 多数 IBS 患者的主诉中至少有一种非结肠症状<sup>[5-6]</sup>, 如焦虑障碍(惊恐障碍、广场恐怖症等)、抑郁障碍、心悸、失眠、恶心、肌痛、对事物丧失兴趣、易疲劳、注意力不集中、性交困难以及泌尿科和妇科症状等, 涉及多器官多系统, 这些躯体障碍和精神共病使 IBS 症状更加难以缓解且反复出现, 对症治疗疗效欠佳。IBS 患者易对治疗效果不满意, 却又对“治愈”抱有不切实际的期望, 可能是 IBS 难治的另一原因。

1.3 缺乏诊断指标, 无法精准治疗 诊断 IBS 尚无特异性指标, 同时 IBS 与其他功能性疾病(如功能性消化不良、原发性纤维肌痛综合征等)在症状上有重叠, 与乳糖吸收不良、胆汁酸性腹泻、小肠细菌过度生长等疾病在症状上也颇为相似, 而这些疾病常因检测困难被笼统诊断为 IBS<sup>[14]</sup>。另外, 医生拒绝没有生物学指标的诊断在一定程度上也阻碍了 IBS 的积极诊疗。新加坡一项研究显示, 未第一时间接受正规治疗而寻求自我用药的人群中, 有 36.8% 符合 IBS 诊断标准<sup>[15]</sup>。诸多原因导致 IBS 诊断不易明确, 盲目治疗疗效差, 可能是导致疾病迁延成为 RIBS 的另一原因。

1.4 外在因素 引起 IBS 症状发生或加重的因素包括既往胃肠炎病史、饮食、慢性应激、憩室炎和手术等, 而焦虑和抑郁是所有年龄段患者病症反复的危险因素<sup>[16]</sup>。KLEM 等<sup>[17]</sup>调查发现 >10% 的感染性肠炎患者会发展为 IBS, 这比没有患过感染性肠炎的个体高 4 倍。另外医生不同的处理方式会对患者预后造成不同的影响, LACKNER 等<sup>[18]</sup>认为关注患者的治疗目的、治疗预期等可能有助于提高治疗质量。

## 2 RIBS 的定义及诊断标准

目前, 对于 RIBS 尚无精确且统一的定义或诊断标准。查阅国内外各临床试验中的 RIBS 患者纳入标准发现, 学者们在治疗史(一线药物治疗无效)、病程( IBS 症状  $\geq 12$  个月)、病情〔肠易激综合征病情严重程度评分( IBS-SSS)  $\geq 75$  分〕<sup>[19]</sup>方面有较为统一的见解。

比利时学者 HOLVOET 等<sup>[20]</sup>认为 RIBS 患者需满足  $\geq 3$  个月常规治疗失败。美国学者 WINDGASSEN 等<sup>[21]</sup>认为 RIBS 患者必须接受过一线药物治疗, 且症状未改善超过 12 个月。美国学者 LACKNER 等<sup>[22-23]</sup>在评价认

知行为疗法(CBT)治疗 RIBS 疗效时将接受药物治疗后仍腹痛并伴有中重度 IBS 症状(症状频率  $\geq 2$  d/周)的患者定义为 RIBS。日本学者 KAWANISHI 等<sup>[24]</sup>认为经标准药物治疗无效且 IBS 严重程度达中、重度〔日本版肠易激综合征病情严重程度评分( IBS-SI-J)  $\geq 175$  分〕者为难治。中国学者 HUANG 等<sup>[25]</sup>将 RIBS 定义为对目前可用的 IBS 治疗方案无效, 如饮食控制、抗生素或益生菌治疗、抗抑郁药或心理治疗等。德国学者 CRUZ-AGUIAR 等<sup>[26]</sup>研究纳入的 RIBS 患者 IBS 症状均超过 2 年, 且经饮食控制、抗菌或益生菌治疗、解痉剂或其他药物治疗症状不能充分缓解。英国学者 KROUWEL 等<sup>[27]</sup>将 RIBS 定义为对药物治疗无效且诊断后症状持续时间超过 12 个月或更长时间。英国学者 EVERITT 等<sup>[19]</sup>纳入的 RIBS 患者须满足罗马 III 诊断标准、IBS-SSS  $\geq 75$  分、一线药物治疗后 IBS 症状持续时间  $\geq 12$  个月。英国学者 FORD 等<sup>[28]</sup>认为 RIBS 应具有胃肠道症状严重、症状持续时间长、破坏性强、对常规药物治疗无效等特点。

## 3 RIBS 的治疗

现有的指南及专家共识推荐的 IBS 药物治疗包括解痉药、抗抑郁药、益生菌、抗生素、5-羟色胺调节剂、促分泌剂等, 但常规药物治疗多不能改善 IBS 患者的症状, 尤其是心理及躯体共病<sup>[29]</sup>, 此亦是 IBS 难治的主要原因。1980 年前后学者们逐渐开始重视 IBS 患者共存的精神障碍, 并致力于研究替代疗法<sup>[30]</sup>, 同时解决 IBS 患者心理问题及躯体障碍。FORD 等<sup>[31]</sup>通过对 IBS 心理治疗效果进行系统评价及 Meta 分析发现, CBT、放松疗法、多成分心理疗法、催眠疗法和动态心理疗法均是有益的。相关指南也推荐 RIBS 患者在使用一线药物的基础上加以非药物治疗<sup>[32-33]</sup>。但是, BLACK 等<sup>[29]</sup>认为心理治疗的效果可能被高估了。目前关于 RIBS 治疗方法的研究多集中于精神药物治疗及心理治疗。

3.1 CBT CBT 是由 BECK 在 20 世纪 60 年代<sup>[34]</sup>提出的一种有结构、短程、调整认知取向的心理治疗方法, 主要着眼点在患者不合理的认知问题上, 旨在帮助 IBS 患者识别对功能、症状和精神健康有负面影响的不恰当的行为模式<sup>[8]</sup>。过去 10 年科研工作者验证了许多心理疗法, 其中 CBT 是最有效的<sup>[35]</sup>。但是成本高、专业治疗师缺乏、交通和时间不便等问题是传统 CBT 在推广过程中的主要障碍。为了解决此类问题, 国外进行了不同形式、不同规模 CBT 之间的有效性比较<sup>[22, 29]</sup>。EVERITT 等<sup>[19, 36-37]</sup>评估了基于电话传递的 CBT(TCBT)、基于网络传递的 CBT(WCBT)和常规治疗(TAU)的有效性, 发现与 TAU 相比, TCBT 和 WCBT 均是治疗难治性中重度 IBS 的有效方法, 其中 TCBT 依从性更高、效果更好, 且 TCBT 和 WCBT 只需治疗师远程指

导,解决了医务人员匮乏的问题。LACKNER等<sup>[22]</sup>招募436例RIBS患者进行了标准CBT(S-CBT)、家庭CBT(MC-CBT)、IBS教育(EDU)疗法疗效评估,结果表明在改善IBS症状方面MC-CBT疗效至少与S-CBT一样。

**3.2 精神药物治疗** RIBS患者普遍存在心理症状或肠外功能性共病(EIFD),是导致患者健康相关生存质量(HRQOL)降低和肠道症状负担增加的主要原因<sup>[6]</sup>。WINDGASSEN等<sup>[21]</sup>发现抑郁严重程度与IBS症状严重程度呈正相关,多数合并精神障碍的患者经治疗疗效欠佳。UDO等<sup>[38]</sup>指出RIBS患者身体症状和精神症状之间的界限非常模糊,社会环境对患者病情影响尤为重要,同时也影响治疗效果,建议精神科医生早期介入患者治疗过程。游乐卿等<sup>[39]</sup>使用小剂量阿米替林治疗84例难治性腹泻型IBS,发现阿米替林可缓解IBS症状且随访1年治愈率为72%。精神药物或心理治疗针对中枢神经系统和自主神经功能障碍,是一种有效的RIBS治疗方法<sup>[6,40]</sup>。

**3.3 催眠疗法** 在20世纪80年代中期,英国曼彻斯特的学者首创催眠疗法并成功地利用肠道催眠疗法(GHT)治疗了重度RIBS。GHT主要通过催眠治疗师利用想象技术给予患者关于如何管理消化系统以减少疼痛和不适的建议,对胃肠生理过程如胃酸分泌、胃排空、结肠运动等有一定影响,也可降低内脏敏感性<sup>[41]</sup>。MOSER等<sup>[42]</sup>利用GHT+治疗性会谈(SMT)与单纯SMT治疗90例RIBS患者,治疗后46例GHT+SMT患者中28例(60.8%)和44例SMT患者中18例(40.9%)症状改善,15个月后GHT+SMT患者中54.3%和SMT患者中25.0%的患者症状改善。2019年FLIK等<sup>[43]</sup>招募了342例分别接受个人催眠治疗(142例)、集体催眠治疗(146例)、疾病知识教育治疗(54例)的IBS患者,结果表明集体催眠疗效并不逊色于个体催眠,9个月后随访治疗效果的差异仍然存在。但是催眠疗法和所有的行为疗法一样,可获得性差和治疗师缺乏是限制其推广应用的主要阻碍,且疗效非常依赖于治疗师技术,同时还需要患者规律完成家庭练习,否则治疗很可能会失败<sup>[44]</sup>。

**3.4 粪便微生物移植(FMT)** FMT指把经过处理的健康人粪便液灌到患者肠道内、重建患者肠道菌群以治疗疾病的方法。HOLVOET等<sup>[20]</sup>对以腹胀为主的RIBS患者进行FMT随机对照试验,发现与自体粪便移植相比,FMT可有效缓解IBS症状,单次FMT后21%的患者症状缓解超过1年,而行自体粪便移植的患者这一比例为5%。李宁等<sup>[45]</sup>使用菌群移植治疗2010例肠道疾病患者,其中119例IBS患者移植后3、12、36个月临床治愈率分别为53.8%(64/119)、45.0%(36/80)和

6/15,临床改善率分别为21.0%(25/119)、26.2%(21/80)和4/15。FMT操作看似简单,但需进行严格的粪便筛选、处理流程和实验,并进行粪便菌种检测、菌群耐药性微生物筛查等,以避免潜在风险。

**3.5 生物反馈治疗** 生物反馈治疗基于操作性条件反射原理通过仪器设备将人体不同心境信号变化反馈给患者,从而达到调控行为的目的。DOBBIN等<sup>[46]</sup>对RIBS患者分组进行心源性生物反馈治疗(HRV生物反馈)或催眠疗法,结果发现生物反馈治疗和催眠疗法在缓解RIBS症状方面有类似的临床疗效,而生物反馈治疗因所需专业知识较少是更具成本效益的选择。同时该技术还结合了心脑交互理论的最新成果,以期通过心-脑-肠轴改善RIBS症状。

### 3.6 其他治疗方法

**3.6.1 手术治疗** LAM等<sup>[47]</sup>为6例以便秘为主且符合胃肠道动力障碍诊断的RIBS患者行全结肠切除和回直肠吻合术/造口术,术后其健康相关生命质量(HRQOL)评分均较术前有所改善,且改善程度与患者是否存在肠道组织病理异常及动力障碍程度有关。

**3.6.2 手法治疗** ATTALI等<sup>[48]</sup>采用手法(类似于推拿振法)治疗RIBS,结果显示手法治疗可降低患者直肠敏感性,缓解患者腹胀和疼痛。

**3.6.3 正念疗法** ZOMORODI等<sup>[49]</sup>研究表明,正念疗法在减轻IBS症状方面比CBT更有效,且在维持长期疗效方面更有优势,同时正念疗法是一种多成分的方法,可以通过正念技能(如呼吸意识、饮食意识等日常注意事项)减轻IBS症状,推荐RIBS患者使用。

**3.6.4 电刺激治疗** MEARIN等<sup>[50]</sup>指出,可使用植入电极刺激L<sub>3-4</sub>骶神经改善IBS患者的顽固性便秘、腹痛、腹胀等症状。

**3.6.5 综合治疗方法** BERENS等<sup>[51]</sup>针对RIBS提出了综合性治疗模型,即结合心理动力疗法(PDT)、GHT和CBT等治疗元素将所有维度整合到脑-肠轴的生物-心理-社会模型中,以多组分多角度解决IBS患者管理问题。

**3.7 中医药治疗** 现有的关于中药和针灸治疗IBS的证据质量普遍较低,且多为普通型IBS,尚缺乏针对RIBS的有效性及安全性研究。CHEN等<sup>[52]</sup>通过对比中药痛泻要方与安慰剂治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的疗效发现,在改善IBS-D总体症状、腹痛、腹胀方面,痛泻要方明显优于安慰剂,但疗效受到中药成分及其纯度的影响<sup>[32]</sup>。MANHEIMER等<sup>[53]</sup>进行的Meta分析表明针刺治疗IBS疗效存疑,针刺和假针刺产生的临床效应接近。目前成都中医药大学RIBS团队受国家重点研发计划资助,联合北京中医药大学相关团队一起开展针刺辅助治疗RIBS的临床多中心随机对照试验,有望借

此契机得出针刺在 RIBS 疗效上的高质量证据, 继而指导或培养相关专业技术人员。

#### 4 结语

迄今为止, IBS 的发病机制尚未明晰, 脑-肠互动紊乱理论可能是其根本的发病机制。目前 RIBS 一线药物治疗疗效差, 心理治疗、粪便移植、生物反馈治疗等疗效尚可但实践性及推广性不佳。在全面验证非药物治疗有效性及安全性的基础上, 结合具有多靶点多效应治疗优势的中医药治疗方法, 形成联合、全面的综合性临床管理方案有望在未来突破 RIBS 治疗瓶颈。

作者贡献: 谢欣、陈敏进行文章的构思与设计; 叶坤进行文献/资料收集; 谢欣、赵俊进行文献/资料整理; 谢欣撰写论文; 陈敏进行论文的修订; 魏庆双、吴巧凤负责文章的质量控制及审校; 谢欣、李志刚、余曙光对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 本文文献检索策略:

以“肠易激综合征”“难治性”“难治”“定义”“诊断”“诊断标准”“治疗”为中文关键词检索中国知网、维普网、万方数据知识服务平台; 以“irritable bowel syndrome”“IBS”“refractory”“definition”“diagnosis”“test”“treatment”“therapy”为英文关键词检索 PubMed、Web of Science。检索策略采用主题词及其自由词相结合的方式, 检索时间为建库至 2020 年 10 月。本文主要纳入与主题相关的近 6 年发表的文献, 并侧重于难治性肠易激综合征的定义、诊断和治疗的新方法, 排除无法获取全文、与难治性肠易激综合征临床诊断和治疗相关性较弱、非英文或中文文献及内容、观点有重叠的文献。

#### 参考文献

- [1] GWEE K A, GONLACHANVIT S, GHOSHAL U C, et al. Second Asian consensus on irritable bowel syndrome [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25 (3): 343-362. DOI: 10.5056/jnm19041.
- [2] CHEY W D, KURLANDER J, ESWARAN S. Irritable bowel syndrome: a clinical review [J]. *JAMA*, 2015, 313 (9): 949-958. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.
- [3] SPERBER A D, DUMITRASCU D, FUKUDO S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review [J]. *Gut*, 2017, 66 (6): 1075-1082. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240.
- [4] 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征东西方指南对比解读 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28 (9): 961-967. WU H, ZHANG Z Y. An interpretation of the eastern and western guidelines for irritable bowel syndrome [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28 (9): 961-967.
- [5] HÄUSER W, MARSCHALL U, LAYER P, et al. The prevalence, comorbidity, management and costs of irritable bowel syndrome [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116 (27/28): 463-470. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0463.
- [6] VU J, KUSHNIR V, CASSELL B, et al. The impact of psychiatric and extraintestinal comorbidity on quality of life and bowel symptom burden in functional GI disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26 (9): 1323-1332. DOI: 10.1111/nmo.12396.
- [7] 徐心田, 徐丹华, 陆为民. 神经-内分泌-免疫系统调控异常与肠易激综合征相关性的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (26): 3369-3374. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.727. XU X T, XU D H, LU W M. Relationship between irritable bowel syndrome and regulatory abnormalities of neuroendocrine-immune network [J]. *Chinese General Practice*, 2020, 23 (26): 3369-3374. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.727.
- [8] SIMRÉN M, TÖRNBLÖM H, PALSSON O S, et al. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2 (2): 112-122. DOI: 10.1016/s2468-1253 (16) 30116-9.
- [9] 何力, 杨力, 凌志维, 等. 基于脑肠交互机制探讨肠道微生物调节 IBS-D 内脏高敏的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (11): 224-229. HE L, YANG L, LING Z W, et al. Effect of intestinal microbiota in regulating visceral hypersensitivity of IBS-D based on brain-gut interacting mechanism [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2019, 25 (11): 224-229.
- [10] 刘涛, 刘霞, 张驰, 等. 基于脑-肠-菌轴阐述针刺与肠易激综合征的关系 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16 (8): 152-155. LIU T, LIU X, ZHANG C, et al. Discussion on the relationship between acupuncture and irritable bowel syndrome based on the brain-gut-microbiota axis [J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2018, 16 (8): 152-155.
- [11] NG Q X, SOH A Y S, LOKE W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 345-349. DOI: 10.2147/JIR.S174982.
- [12] 朱诗玮, 王志仁, 段丽萍. 中国肠易激综合征和抑郁症患者具有相同的遗传易感性位点 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (5): 391. ZHU S W, WANG Z R, DUAN L P. Shared genetic susceptibilities for irritable bowel syndrome and depressive disorder in Chinese patients [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59 (5): 391.
- [13] SIBELLI A, MOSS-MORRIS R, CHALDER T, et al. Patients' perspectives on GP interactions after cognitive behavioural therapy for refractory IBS: a qualitative study in UK primary and secondary care [J]. *Br J Gen Pract*, 2018, 68 (674): e654-662. DOI: 10.3399/bjgp18x698321.
- [14] DUAN T Y, CIL O, TSE C M, et al. Inhibition of CFTR-mediated intestinal chloride secretion as potential therapy for bile acid diarrhea [J]. *Faseb J*, 2019, 33 (10): 10924-10934. DOI: 10.1096/fj.201901166R.
- [15] KUA C H, NG S T, LHODE R, et al. Irritable bowel syndrome

- and other gastrointestinal disorders: evaluating self-medication in an Asian community setting [J]. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34 (4): 561-568. DOI: 10.1007/s11096-012-9644-0.
- [16] CREED F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (5): 507-516. DOI: 10.1111/apt.15396.
- [17] KLEM F, WADHWA A, PROKOP L J, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (5): 1042-1054.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
- [18] LACKNER J M, QUIGLEY B M, RADZIOWON C D, et al. IBS patients' treatment expectancy and motivation impacts quality of the therapeutic alliance with provider: results of the IBS outcome study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55 (5): 411-421. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001343.
- [19] EVERITT H A, LANDAU S, O'REILLY G, et al. Assessing telephone-delivered cognitive-behavioural therapy (CBT) and web-delivered CBT versus treatment as usual in irritable bowel syndrome (ACTIB): a multicentre randomised trial [J]. *Gut*, 2019, 68 (9): 1613-1623. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317805.
- [20] HOLVOET T, JOOSSENS M, VÁZQUEZ-CASTELLANOS J F, et al. Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short-and long-term results from a placebo-controlled randomized trial [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (1): 145-157.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.013.
- [21] WINDGASSEN S, MOSS-MORRIS R, EVERITT H, et al. Cognitive and behavioral differences between subtypes in refractory irritable bowel syndrome [J]. *Behav Ther*, 2019, 50 (3): 594-607. DOI: 10.1016/j.beth.2018.09.006.
- [22] LACKNER J M, JACCARD J, KEEFER L, et al. Improvement in gastrointestinal symptoms after cognitive behavior therapy for refractory irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (1): 47-57. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.063.
- [23] LACKNER J M, JACCARD J, RADZIOWON C D, et al. Durability and decay of treatment benefit of cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome: 12-month follow-up [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (2): 330-338. DOI: 10.1038/s41395-018-0396-x.
- [24] KAWANISHI H, SEKIGUCHI A, FUNABA M, et al. Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan [J]. *Biopsychosoc Med*, 2019, 13: 14. DOI: 10.1186/s13030-019-0155-2.
- [25] HUANG H L, CHEN H T, LUO Q L, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20 (8): 401-408. DOI: 10.1111/1751-2980.12756.
- [26] CRUZ-AGULIAR R M, WANTIA N, CLAVEL T, et al. An open-labeled study on fecal microbiota transfer in irritable bowel syndrome patients reveals improvement in abdominal pain associated with the relative abundance of Akkermansia muciniphila [J]. *Digestion*, 2019, 100 (2): 127-138. DOI: 10.1159/000494252.
- [27] KROUWEL M, JOLLY K, GREENFIELD S. How do people with refractory irritable bowel syndrome perceive hypnotherapy?: Qualitative study [J]. *Complement Ther Med*, 2019, 45: 65-70. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.020.
- [28] FORD A C, LACY B E, TALLEY N J. Irritable bowel syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (26): 2566-2578.
- [29] BLACK C J, THAKUR E R, HOUGHTON L A, et al. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis [J]. *Gut*, 2020, 69 (8): 1441-1451. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321191.
- [30] HARVEY R F, HINTON R A, GUNARY R M, et al. Individual and group hypnotherapy in treatment of refractory irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 1989, 1 (8635): 424-425. DOI: 10.1016/s0140-6736 (89) 90013-5.
- [31] FORD A C, LACY B E, HARRIS L A, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (1): 21-39. DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5.
- [32] QUIGLEY E M, FRIED M, GWEE K A, et al. World gastroenterology organisation global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015 [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 (9): 704-713. DOI: 10.1097/mcg.0000000000000653.
- [33] HOOKWAY C, BUCKNER S, CROSLAND P, et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2015, 350: h701. DOI: 10.1136/bmj.h701.
- [34] BECK A T. Thinking and depression: II. theory and therapy [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1964, 10 (6): 561-571.
- [35] LACKNER J M. Skills over pills? A clinical gastroenterologist's primer in cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14 (7): 601-618. DOI: 10.1080/17474124.2020.1780118.
- [36] EVERITT H A, LANDAU S, O'REILLY G, et al. Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4 (11): 863-872. DOI: 10.1016/s2468-1253 (19) 30243-2.
- [37] EVERITT H, LANDAU S, LITTLE P, et al. Therapist telephone-delivered CBT and web-based CBT compared with treatment as usual in refractory irritable bowel syndrome: the ACTIB three-arm RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23 (17): 1-154. DOI: 10.3310/hta23170.
- [38] UDO I, GASH A. Management of refractory irritable bowel syndrome and comorbid mental ill-health: challenges, reflections and

- patient's perspective of life on the body-mind divide [J]. *BMJ Case Rep*, 2013; ber2013009545. DOI: 10.1136/ber-2013-009545.
- [39] 游乐卿, 贾林, 刘静, 等. 小剂量阿米替林治疗 84 例难治性腹泻型肠易激综合征的时-效关系及长期疗效的资料分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014 (12): 1105-1107.
- [40] SONG K H, JUNG H K, KIM H J, et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24 (2): 197-215. DOI: 10.5056/jnm17145.
- [41] WANG Y T, KWOK K F, TAN S M, et al. Comprehensive psychological intervention to improve outcome in functional gastrointestinal disorder: a cohort study [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56 (7): 385-392. DOI: 10.11622/smedj.2015109.
- [42] MOSER G, TRÄGNER S, GAJOWNICZEK E E, et al. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (4): 602-609. DOI: 10.1038/ajg.2013.19.
- [43] FLIK C E, LAAN W, ZUITHOFF N P A, et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4 (1): 20-31. DOI: 10.1016/s2468-1253 (18) 30310-8.
- [44] SPILLER R, AZIZ Q, CREED F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management [J]. *Gut*, 2007, 56 (12): 1770-1798. DOI: 10.1136/gut.2007.119446.
- [45] 李宁, 田宏亮, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 2010 例疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22 (9): 861-868.
- LI N, TIAN H L, CHEN Q Y, et al. Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 2010 patients with intestinal disorders [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2019, 22 (9): 861-868.
- [46] DOBBIN A, DOBBIN J, ROSS S C, et al. Randomised controlled trial of brief intervention with biofeedback and hypnotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome [J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2013, 43 (1): 15-23. DOI: 10.4997/jrpe.2013.104.
- [47] LAM J Y, KIDANE B, MANJI F, et al. Improved health-related quality of life after surgical management of severe refractory constipation-dominant irritable bowel syndrome [J]. *Int Surg*, 2015, 100 (1): 63-69. DOI: 10.9738/int Surg-d-13-00212.1.
- [48] ATTALI T V, BOUCHOUCHA M, BENAMOUZIG R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: short-term and long-term results of a randomized trial [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (12): 654-661. DOI: 10.1111/1751-2980.12098.
- [49] ZOMORODI S, ABDI S, TABATABAEE S K. Comparison of long-term effects of cognitive-behavioral therapy versus mindfulness-based therapy on reduction of symptoms among patients suffering from irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2014, 7 (2): 118-124.
- [50] MEARIN F, CIRIZA C, MÍNGUEZ M, et al. Clinical Practice Guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108 (6): 332-363. DOI: 10.17235/reed.2016.4389/2016.
- [51] BERENS S, STROE-KUNOLD E, KRAUS F, et al. Pilot-RCT of an integrative group therapy for patients with refractory irritable bowel syndrome (ISRCTN02977330) [J]. *J Psychosom Res*, 2018, 105: 72-79. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.12.002.
- [52] CHEN M, TANG T C, WANG Y, et al. Randomised clinical trial: Tong-Xie-Yao-Fang granules versus placebo for patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48 (2): 160-168. DOI: 10.1111/apt.14817.
- [53] MANHEIMER E, WIELAND L S, CHENG K, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 (6): 835-848. DOI: 10.1038/ajg.2012.66.

(收稿日期: 2021-01-15; 修回日期: 2021-04-11)

(本文编辑: 贾萌萌)

## · 信息速递 ·

### 《中国全科医学》糖尿病系列专题研究简介与征稿

糖尿病防治工作一直是国家重点关注的健康问题,也是全科/基层医务人员的重要工作内容。“健康中国行动(2019—2030年)”中首次将糖尿病防治列入专项行动并提出加强对糖尿病患者和高危人群的健康管理,促进基层糖尿病及并发症筛查标准化和诊疗规范化。为此,《中国全科医学》近期拟围绕糖尿病及相关疾病的预防与诊治进行系列专题报道,主要研究方向如下:“糖尿病的药物疗法与综合管理”“糖尿病神经病变并发症”“如何正确选择降糖药物”“降糖药物与心血管获益”“重视糖尿病患者的糖化血红蛋白检测”“糖尿病高危人群的健康管理”等。

欢迎广大作者、读者共同参与,与编辑部共同讨论全科医疗中的糖尿病及相关疾病的诊治相关话题。来稿形式不限,述评/综述、现况调查、随机对照研究、队列研究、质性研究等均可;要求观点鲜明、内容详实、数据/证据充分,有一定的创新性和前沿性,能很好地反映临床难点和热点问题。

投稿途径:请登录本刊官网 [www.chinagp.net/magazine](http://www.chinagp.net/magazine) 进行在线投稿;投稿时文题前添加“糖尿病系列”专题研究字样,如“糖尿病系列”专题研究+文题。

(本刊编辑部整理)

· 指南解读 ·

## 2020年美国内分泌协会《临床实践指南：内分泌疾病患者的血脂管理》解读

邓臣前<sup>1, 2</sup>, 陈树春<sup>2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 近年来,包括中国在内的多个国家相继发布了内分泌疾病患者血脂管理相关指南,体现出血脂管理是内分泌疾病患者治疗中一个相当重要的“版块”,但多数指南只是针对单一内分泌疾病,并没有针对内分泌疾病患者血脂异常进行综合阐述。2020年美国内分泌协会发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》首次针对内分泌疾病患者血脂异常进行了详细阐述,对我国内分泌疾病合并血脂异常患者的管理具有重要指导意义,本文对该指南主要内容进行了解读。

**【关键词】** 内分泌系统疾病;血脂异常;心血管疾病;动脉粥样硬化;指南;高甘油三酯血症;糖尿病;肥胖管理;甲状腺疾病;库欣综合征;生长激素;多囊卵巢综合征;激素类

**【中图分类号】** R 725.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.508

邓臣前,陈树春. 2020年美国内分泌协会《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2646-2654. [www.chinagp.net]

DENG C Q, CHEN S C. Interpretation of *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* issued by The Endocrine Society in 2020 [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2646-2654.

### Interpretation of *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* Issued by The Endocrine Society in 2020 DENG Chenqian<sup>1, 2</sup>, CHEN Shuchun<sup>2\*</sup>

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

\*Corresponding author: CHEN Shuchun, Chief physician, Professor; E-mail: guang6701@sina.com

**【Abstract】** In recent years, China and many other countries have issued guidelines on lipid management for endocrine disease patients, indicating that lipid management is a very important section in endocrine disease treatment. However, most of previous guidelines only focused on managing lipids in patients with only one endocrine disease, with no systematic elaboration of lipid management in patients with multiple endocrine diseases. The *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* issued by The Endocrine Society in 2020, is a guideline detailedly elaborates lipid management in patients with endocrine diseases for the first time, which will significantly contribute to lipid management in Chinese patients with endocrine diseases. For this reason, we interpreted the main points of this guideline.

**【Key words】** Endocrine system diseases; Dyslipidemias; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Guidebook; Hypertriglyceridemia; Diabetes mellitus; Obesity management; Thyroid diseases; Cushing syndrome; Growth hormone; Polycystic ovary syndrome; Hormones

脂蛋白受体表达、载脂蛋白产生、血浆脂蛋白修饰酶活性及用于三酰甘油(TG)合成的脂肪酸和葡萄糖等底物循环水平等参与脂蛋白代谢的途径均受激素调节,而内分泌疾病可能导致脂质谱改变及动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,

ASCVD)发生风险升高,但除2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)外,多数内分泌疾病管理指南并未提及或详细描述血脂管理。

2020年,美国内分泌协会(The Endocrine Society, TES)发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》<sup>[1]</sup>主要针对内分泌疾病患者血脂异常的诊断和管理提供了指导建议,旨在预防内分泌疾病患者心血管事件及TG诱导的急性胰腺炎的发生,笔者对该指南主要内容进行了解读,以期对临床有效评估和治疗内分泌疾病患者血脂异常提供参考。

1.075000 河北省张家口市,河北北方学院研究生学院

2.050051 河北省石家庄市,河北省人民医院

\*通信作者:陈树春,主任医师,教授;

E-mail: guang6701@sina.com

本文数字出版日期:2021-04-19

### 专家点评:

甲状腺功能减退症、肥胖、糖尿病等内分泌疾病患者常存在血脂异常,但目前仍有相当一部分临床医生仅关注内分泌疾病的诊断、治疗而忽视血脂异常的管理,因此内分泌疾病患者血脂管理现状不容乐观。由于血脂异常可导致动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生风险明显升高,因此针对内分泌疾病患者血脂异常进行规范化管理具有重要意义。

2020年美国内分泌协会发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》强调内分泌疾病患者血脂管理的要点是评估并降低心血管疾病发生风险,这对内分泌疾病合并血脂异常患者的规范化管理具有重要指导意义。本文对该临床实践指南中的建议进行了较详细的分析、阐释,并加入了我国相关临床研究数据,对我国内分泌疾病患者的血脂管理具有重要借鉴意义!

(上海市第六人民医院内分泌与代谢科 李连喜)

## 1 筛查和心血管疾病风险评估

建议1:对于成年内分泌失调患者,建议检测多个血脂指标以评估TG和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;对于初次筛查患者,可选择非空腹血脂指标检测,TG水平升高或疑似有遗传性血脂异常者应重复检测空腹血脂指标;可检测空腹或非空腹脂蛋白(a)水平。

临床常用的血脂指标包括血浆或血清总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C及脂蛋白(a)水平。热那提·肉孜等<sup>[2]</sup>研究表明,脂蛋白(a)可作为诊断冠状动脉疾病及判断冠状动脉病变严重程度的生物标志物,且与LDL-C联合使用时其诊断或判断价值进一步升高。

近几十年来,不断有学者提倡检测非空腹血脂指标以提高血脂指标对心血管疾病发生风险的预测价值<sup>[3]</sup>。有研究表明,非空腹TG水平为175 mg/dl(2.0 mmol/L)可作为识别心血管疾病发生风险的临界值,但即使非空腹TG水平维持在89~176 mg/dl(1.0~2.0 mmol/L)的受检者心血管疾病发生风险也会升高<sup>[4]</sup>。此外,几乎所有关于降脂药物的临床试验使用了空腹血脂指标。因此,有限的证据表明空腹和非空腹血脂指标对同一个体心血管疾病发生风险的预测价值相似,但由于尚无以非空腹TG水平作为关键生物标志物的随机试验,因此,临床上多采用空腹血脂指标检测血脂指标。

建议2:对于内分泌异常的成年患者,建议评估传统危险因素(包括年龄、性别、种族、收缩压、高血压治疗、TC、HDL-C、吸烟、糖尿病)以评估其心血管疾病发生风险,并计算10年ASCVD发生风险。

研究表明,血脂异常是导致ASCVD发生、发展

的核心危险因素,血脂指标升高者ASCVD发生风险明显升高,降低LDL-C水平可有效减少ASCVD的发生及ASCVD患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生<sup>[5]</sup>。一项针对上海市徐汇区45~55岁居民进行的调查结果显示,年龄 $\geq 50$ 岁、TG $\geq 1.5$  mmol/L、空腹血糖(FBG) $\geq 6.1$  mmol/L、男性是ASCVD的危险因素,而服用调脂药物史是ASCVD的保护因素( $P < 0.05$ ),同时TG、FBG异常是主要可控危险因素,年龄、性别是不可控危险因素<sup>[6]</sup>。

建议3:对于内分泌失调处于临界或中等风险(10年ASCVD发生风险为5.0%~19.9%)的患者,尤其是伴有其他风险增强因素[包括家族史、早发性冠状动脉疾病、代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、慢性炎症性疾病(如风湿性关节炎)、早期绝经史或先兆子痫、高风险种族/民族(包括南亚血统)]的患者,他汀类药物或其他预防性干预措施的效果尚不确定,建议检测冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)情况以指导医患共同决策。

CAC检测是评估亚临床动脉粥样硬化的首选方法,无CAC者ASCVD发生风险非常低,CAC低危者5~7年、CAC中低危者3~4年、CAC高危者或糖尿病患者3年内应重复检测CAC。对于无糖尿病或ASCVD、低密度脂蛋白(LDL) $> 70$  mg/dl(1.8 mmol/L)、10年ASCVD发生风险 $> 7.5\%$ 或介于5.0%~7.5%并伴有1或多个风险增强因素者,应在饮食和运动干预基础上与患者讨论治疗风险/获益,并建议其开始使用他汀类药物以达到更低的LDL-C水平<sup>[7]</sup>。

建议4:对于有ASCVD家族史或个人疾病史的成年患者,建议检测脂蛋白(a)水平以评估ASCVD发生风险及是否接受治疗以降低LDL-C水平;脂蛋白(a)水平 $\geq 50$  mg/dl(125 nmol/L)会增加ASCVD发生风险,但目前尚不清楚降低脂蛋白(a)水平能否降低ASCVD发生风险;对于以往已检测过脂蛋白(a)水平者,无须重复检测(包括儿童或成年人早期)。

血脂异常的管理是防治ASCVD的重点,2018年美国国家心肺血液研究所(National Heart Lung Blood Institute, NHLBI)特别工作组基于现有的关于脂蛋白(a)水平与心血管疾病和瓣膜性疾病关系的证据,发布了《关于降低脂蛋白(a)水平介导的心血管疾病和主动脉(瓣)狭窄风险的科学建议》<sup>[8]</sup>。此外,脂蛋白(a)还是一种用于评估心血管疾病遗传风险的因子<sup>[9]</sup>:家族性高胆固醇血症与心血管疾病终生患病风险升高有关,而脂蛋白(a)水平升高可进一步增加家族性高胆固醇血症患者心血管疾病终生患病风险<sup>[10]</sup>。因此,检测脂蛋白

(a)水平与检测血脂指标具有同等参考价值,脂蛋白(a)水平对预测 ASCVD 发生风险具有重要意义。

## 2 高三酰甘油血症

建议1:对于空腹TG水平 $>500$  mg/dl (5.6 mmol/L)的患者,建议在饮食和运动干预基础上进行药物治疗以预防急性胰腺炎的发生,但空腹TG水平 $>1\,000$  mg/dl (11.3 mmol/L)的患者通常对药物治疗无反应,因此控制糖尿病、改变饮食和减轻体质量至关重要:

(1)对于有明显临床症状的高三酰甘油血症患者,对治疗药物进行评估是很重要的,如有可能则应停止使用雌激素和胆汁酸螯合剂等导致TG水平升高的药物;(2)作为生活方式改变的辅助药物,他汀类、贝特类和omega-3脂肪酸等药物可使患者TG水平有效降低 $500\sim 1\,000$  mg/dl (5.6~11.3 mmol/L),进而降低急性胰腺炎发生风险;(3)对于空腹TG水平严重升高[ $>1\,000$  mg/dl (11.3 mmol/L)]的患者,他汀类、贝特类和omega-3脂肪酸等药物可能并不能充分降低TG水平,因此,糖尿病患者可能需要通过极低脂肪饮食、减轻体质量、避免饮酒和控制血糖来预防急性胰腺炎的发生。

一项回顾性队列研究结果显示,TG水平每升高 $100$  mg/dl (1.13 mmol/L)则急性胰腺炎发生风险升高 $4\%$ <sup>[11]</sup>;血清TG水平 $>1\,000$  mg/dl (11.3 mmol/L)即可引发急性胰腺炎,但引发急性胰腺炎的确切血清TG水平阈值尚未确定。临床上发现TG水平 $>500$  mg/dl (5.6 mmol/L)且无其他可能病因的患者时,应高度怀疑高三酰甘油血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)<sup>[12]</sup>。近年来,我国HTG-AP发病率呈逐年升高趋势,但目前关于HTG-AP的最佳治疗方案尚未达成共识。此外,虽然目前对于无临床症状的高三酰甘油血症患者采用降脂治疗以预防急性胰腺炎尚存在争议,但当TG水平 $>500$  mg/dl (5.6 mmol/L)尤其是 $>1\,000$  mg/dl (11.3 mmol/L)时,主要的治疗策略仍是使用降脂药物降低TG水平及急性胰腺炎发生风险<sup>[13]</sup>。因此,对于急性期HTG-AP患者,可以通过饮食控制、运动计划、使用降脂药物及血浆置换等方法降低TG水平,以预防急性胰腺炎复发。

建议2:对于TG诱导的急性胰腺炎患者,不建议将血浆置换作为降低TG水平的一线治疗方案。

研究表明,血浆置换对TG诱导的急性胰腺炎有效<sup>[14]</sup>,而床边血浆置换可快速、有效地降低轻中型HTG-AP患者及HTG-AP并糖尿病患者血清TG水平<sup>[15]</sup>。此外,血浆置换还可用于对常规降低TG水平疗法无反应的患者,如TG水平异常升高[ $>10\,000$  mg/dl (112.9 mmol/L)]或具有极高风险(如妊娠)者。然而,对于多数TG诱导的急性胰腺炎患者,尚无证据表明血浆置换效果优于停止口服脂肪摄入(若无额外的乳糜微粒进

入循环则TG水平会迅速下降),同时,血浆置换只能暂时改善TG水平,不能解决根本原因<sup>[16]</sup>。一项单中心研究结果表明,血浆置换对TG诱导的急性胰腺炎患者预后并没有改善作用<sup>[17]</sup>。

建议3:对于TG诱导的急性胰腺炎患者,如未合并糖尿病则不建议常规使用胰岛素治疗,但当糖尿病无法控制时,应使用胰岛素治疗以维持血糖正常。

目前,还没有研究证据支持TG诱导的急性胰腺炎患者使用胰岛素治疗,且使用高剂量胰岛素[如用于糖尿病酮症酸中毒的剂量( $>0.1$  U/kg)]会导致急性低血糖发生风险升高;同时,输注葡萄糖以预防低血糖可能会导致糖诱导的TG生成增多,进而产生相反的效果。

建议4:对于已使用他汀类药物但TG水平仍略高于 $150$  mg/dl (1.7 mmol/L)的患者、ASCVD或伴有2种其他心血管危险因素的患者,建议加用二十碳五烯酸乙酯(4 g/d)以降低心血管疾病发生风险,如无法使用二十碳五烯酸乙酯则应考虑贝特类药物。

ACCORD研究结果显示,T2DM患者经他汀类药物治疗后心血管疾病发生风险并没有明显降低,但TG水平 $>200$  mg/dl (2.3 mmol/L)和高密度脂蛋白(HDL)水平 $<40$  mg/dl (1.0 mmol/L)者心血管疾病发生风险有所降低。一项双盲随机对照试验结果显示,二十碳五烯酸乙酯(4 g/d)可使采用他汀类药物的高风险[LDL-C $>100$  mg/dl (2.6 mmol/L)、空腹TG水平 $\geq 500$  mg/dl (5.6 mmol/L)]患者心血管疾病相对发生风险降低 $25\%$ <sup>[18]</sup>。

建议5:对于TG水平升高[ $150\sim 499$  mg/dl (1.7~5.6 mmol/L)]的患者,建议在使用胆汁酸螯合剂治疗前后检测TG水平。

胆汁酸螯合剂因能降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平而偶尔用于糖尿病患者<sup>[19]</sup>,但目前很少用于治疗高胆固醇血症,且胆汁酸螯合剂可导致血浆TG水平增加,基线TG水平较高[ $>500$  mg/dl (5.6 mmol/L)]者使用胆汁酸螯合剂治疗后TG可达到非常高的水平。因此,高三酰甘油血症是胆汁酸螯合剂的相对禁忌证,TG水平 $>500$  mg/dl (5.6 mmol/L)者应禁用胆汁酸螯合剂。

## 3 T2DM

建议1:对于伴有其他心血管危险因素的患者,除应改变生活方式外,还应采用他汀类药物以降低心血管疾病发生风险;对于ASCVD患者或伴有ASCVD危险因素或风险增强因素的患者,应选择高强度他汀类药物,但他汀类药物不适用于妊娠期或备孕女性;对于 $>75$ 岁的患者,开始或继续他汀类药物治疗取决于ASCVD发生风险、预后及潜在的药物相互作用等。

研究表明,与非糖尿病患者相比,T2DM患者ASCVD发生风险升高 $2\sim 4$ 倍,且转变为心血管疾病高

风险的年龄更小，而强化他汀类药物治疗可使 T2DM 患者心肌梗死发风险降低 16%。

**建议 2:** 对于伴有其他心血管危险因素 T2DM 患者，建议将 LDL-C 水平 <70 mg/dl (1.8 mmol/L) 作为控制目标以降低心血管疾病发生风险；LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 者应加用他汀类药物；患有心血管疾病或伴有多种心血管危险因素者 LDL-C 水平控制目标为 <55 mg/dl (1.4 mmol/L)；对于经他汀类药物治疗后 LDL-C 水平未能达到控制目标者，可能需要使用依折麦布、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型 (PCSK9) 抑制剂等以降低 LDL 水平。

研究表明，他汀类药物联合依折麦布可使急性冠脉综合征并 T2DM 患者 LDL-C 水平及心血管疾病发生风险逐步降低，而他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平的效果优于单用他汀类药物或他汀类药物联合依折麦布<sup>[20]</sup>。由于他汀类药物联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂、他汀类药物联合依折麦布均可使 LDL-C 降到极低水平，因此对于伴有其他心血管危险因素的 T2DM 患者，在单药降脂疗效不佳时可考虑联合降脂或加用 PCSK9 抑制剂以使血脂指标维持在一个稳定的水平。

**建议 3:** 对于经他汀类药物治疗后 TG 水平仍 >150 mg/dl (1.7 mmol/L) 的 T2DM 患者，建议加用二十碳五烯酸乙酯(4 g/d)以降低 TG 水平及心血管疾病发生风险，无法使用二十碳五烯酸乙酯者可以考虑使用非诺贝特等贝特类药物。

**建议 4:** 对于合并 1~4 期 CKD 或肾移植术后 T2DM 患者，无论其心血管疾病发生风险如何，均建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险，但在选择他汀类药物时应考虑他汀类药物的肾脏清除率：匹伐他汀、普伐他汀和罗伐他汀部分通过肾脏清除，而阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀则通过肝脏清除；CKD 患者应用阿托伐他汀和氟伐他汀以外的他汀类药物时均需调整剂量。

SHARP 研究表明，他汀类药物辛伐他汀联合依折麦布可有效降低中重度 CKD 患者 MACE 发生风险，且 MACE 发生风险的降低与 LDL-C 水平降低相关，尤其是在基线 LDL-C 水平较高的患者中。AURORA 试验表明，他汀类药物虽可降低行血液透析的终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者 TC 水平，但并不能降低心血管疾病发生风险；ALERT 试验表明，他汀类药物可有效降低肾移植术后患者心源性死亡和非致死性心肌梗死发生风险，但主要心血管疾病发生风险并未明显降低。因此，对于需行血液透析的 CKD 患者，需根据临床医生的经验来判断是否继续使用他汀类药物。

**建议 5:** 对于并发糖尿病视网膜病变的 T2DM 患者，

无论 TG 水平如何，均应在他汀类药物基础上加用贝特类药物以延缓视网膜病变进展，首选非诺贝特。

虽然关于非诺贝特治疗 T2DM 患者的安慰剂对照现场研究并未发现主要研究终点心血管疾病发生率存在统计学差异，但与使用安慰剂者相比，采用非诺贝特治疗的患者中需行激光治疗的视网膜病变明显减少<sup>[21]</sup>。另有研究表明，贝特类药物（主要是苯扎贝特和非诺贝特，还涉及环丙贝特、吉非贝特和氯贝特）与糖尿病视网膜病变进展延缓独立相关<sup>[22]</sup>。

#### 4 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)

**建议 1:** 无论心血管疾病发生风险如何，出现以下情况的 T1DM 患者均应启动他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险，且 LDL-C 水平应成为降脂治疗的主要靶标 [即 LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 时应考虑启动他汀类药物治疗]，但不应将他汀类药物用于妊娠期或备孕女性：(1) 年龄 ≥ 40 岁或 T1DM 病程 >20 年，或已出现微血管并发症；(2) 合并 1~4 期 CKD；(3) 伴有肥胖或高三酰甘油血症和 HDL-C 水平偏低；(4) 合并糖尿病视网膜病变。

**建议 2:** 对于合并 1~4 期 CKD 的成年 T1DM 患者，无论心血管疾病发生风险如何，均应采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

**建议 3:** 对于伴有肥胖或 TG 水平升高但 HDL-C 水平降低的成年 T1DM 患者，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

**建议 4:** 对于成年 T1DM 和糖尿病视网膜病变患者，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

RAWSHANI 等<sup>[23]</sup> 研究表明，T1DM 发病年龄对心血管疾病发生风险有明显影响，T1DM 发病年龄 <10 岁者心血管疾病发生风险最大。鉴于他汀类药物对 T1DM、T2DM 患者及非糖尿病患者的降脂效果相同，因此，对于 T1DM 患者，应启用他汀类药物治疗以降低 ASCVD 发生风险。

尚无研究证据表明他汀类药物或其他降脂药物能改善肾脏结局，因此，降脂治疗是为了降低心血管疾病发生风险，而不是降低 CKD 发生风险。

一项包含 4 438 例 T1DM 患者和 14 896 例 T2DM 患者的 Meta 分析结果显示，与无糖尿病视网膜病变者相比，任何程度的糖尿病视网膜病变均会导致全因死亡率和心血管病疾病发生风险升高<sup>[24]</sup>。因此，对于 T1DM 患者、合并 1~4 期 CKD 的 T1DM 患者、伴有肥胖或 TG 水平升高但 HDL-C 水平降低的 T1DM 患者及并发糖尿病视网膜病变的 T1DM 患者，均建议启用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

#### 5 肥胖

**建议 1:** 对于肥胖患者，建议评估 MetS 的多项组

分和体脂分布以确定心血管疾病发生风险。

MetS 的诊断需满足以下 3 个条件：(1) TG 水平  $\geq 150$  mg/dl (1.7 mmol/L) 或正在使用降低 TG 水平的药物；(2) 女性 HDL-C 水平  $< 50$  mg/dl (1.3 mmol/L)，男性 HDL-C 水平  $< 40$  mg/dl (1.0 mmol/L)；(3) 收缩压  $\geq 130$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或舒张压  $\geq 85$  mm Hg，或正在使用降压药物。

建议 2：对于肥胖患者，建议将生活方式干预作为降低 TG 水平及急性胰腺炎和心血管疾病发生风险的一线治疗方案。

与降低 LDL-C 水平和增加 HDL-C 水平的干预措施相比，降低 TG 水平的生活方式干预效果是相当的，但生活方式干预引起的肥胖患者血脂指标变化并未被证实能降低心血管疾病发生风险。

建议 3：对于肥胖患者，建议评估 10 年 ASCVD 发生风险以指导降脂治疗方案的制定，而 10 年 ASCVD 发生风险的计算可使用合并队列方程来完成。

由于 LDL-C 水平升高可预测心血管疾病发生风险，因此多数血脂管理指南将 LDL-C 水平作为主要靶标并推荐他汀类药物作为首选药物<sup>[25]</sup>。建议评估肥胖者 10 年 ASCVD 发生风险，以决定是否启动他汀类药物治疗作为饮食和运动干预的辅助治疗。

建议 4：对于正在接受减肥药物治疗的肥胖患者，建议在完成治疗后重新评估血脂指标以判断其急性胰腺炎和心血管疾病发生风险，但由于目前尚无关于减肥后血脂指标测量时间的数据，因此建议患者在减重 5% 或体质量稳定后定期评估血脂指标。

建议 5：对于接受减重手术的肥胖（体质指数  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> 或  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> 并出现并发症）患者，建议术后重新评估血脂指标以判断其心血管疾病发生风险；吸收不良性减重手术（如 Roux-en-Y 胃分流术）和限制性减重手术（如束带、袖胃切除术）均可降低 TG 水平，但在降低 LDL-C 水平方面，吸收不良性减重手术较限制性减重手术更有效；减重手术后 1~3 个月且体质量稳定时应重新评估血脂指标，之后应定期进行评估。

## 6 甲状腺疾病

建议 1：对于高脂血症患者，建议在使用降脂药物前排除甲状腺功能减退症。甲状腺功能减退症可导致 TC 和 TG 水平同时升高，但会随着治疗而改善。

建议 2：对于甲状腺功能亢进症患者，建议在甲状腺功能正常后重新评估血脂指标。

建议 3：对于有明显临床症状的甲状腺功能减退症患者，不建议治疗高脂血症，且应在甲状腺功能恢复正常后评估血脂指标以提高评估准确性。

建议 4：对于亚临床甲状腺功能减退症（促甲状腺激素水平  $< 10$  mU/L）合并高脂血症患者，建议将甲状

腺素治疗作为降低 LDL 水平的方法。

甲状腺功能障碍对脂蛋白代谢有重要影响。研究表明，甲状腺功能减退症患者 HDL-C 水平升高、LDL 氧化增加但胆固醇流出减少<sup>[26]</sup>，并常伴有脂蛋白(a)和载脂蛋白 B (ApoB) 水平升高，可能会导致动脉粥样硬化发生风险升高<sup>[27]</sup>。甲状腺功能亢进症不仅会导致 TC 和 LDL-C 水平降低，还会导致 HDL-C、脂蛋白(a)、载脂蛋白 A1 (ApoA-1) 及 ApoB 水平降低<sup>[28]</sup>，但控制甲状腺功能亢进症可能会导致患者体质指数超过发病前水平。因此，对于甲状腺疾病患者，谨慎的做法是：不仅要重新评估血脂指标，还要评估其他可能导致心血管疾病发生风险升高的因素<sup>[29-30]</sup>。

## 7 过量糖皮质激素

建议 1：对于成年库欣综合征患者，建议在诊断时检测其血脂指标，并在诊断后根据治疗医生的判断定期监测血脂指标以指导降脂治疗。

建议 2：对于成年持续性内源性库欣综合征患者，除应改变生活方式外，还应使用他汀类药物以降低心血管疾病发生风险。

LDL-C 水平是库欣综合征患者降脂治疗的主要靶标，LDL-C 水平  $> 70$  mg/dl (1.8 mmol/L) 时应考虑启动降脂治疗，但降脂治疗可能并不适用于预期寿命不长者（如恶性肿瘤患者）。此外，接受米托坦治疗的库欣综合征患者通常会出现继发性血脂异常，在诊断时需注意排除。

建议 3：对于治愈性成年库欣综合征患者，建议采用与普通人群相同的心血管疾病风险评估和治疗方法。

建议 4：由于接受超过替代水平的糖皮质激素治疗的患者心血管疾病发生风险升高，因此建议评估和治疗血脂异常及其他心血管危险因素，且剂量、治疗持续时间和潜在疾病/适应证不同，糖皮质激素治疗对血脂指标和心血管疾病发生风险的影响也有所不同。

研究表明，经治疗后缓解的库欣综合征患者血脂异常和其他心血管危险因素（如肥胖、高血压和糖尿病）均有所改善<sup>[31]</sup>，但仍有部分患者治愈后还存在上述危险因素。因此，对于治疗后生化指标缓解的库欣综合征患者，可能需要监测和治疗血脂异常。此外，由于目前还没有针对持续性库欣综合征或治愈性库欣综合征患者他汀类药物或其他降脂疗法治疗后心血管疾病发生情况的随机对照试验结果，因此，对于一般心血管危险因素的干预，谨慎的做法是：进行个体化风险评估和医患共同决策以为患者制定最合适的治疗方案。

## 8 生长激素分泌紊乱

建议 1：对于生长激素缺乏（growth hormone deficiency, GHD）患者，建议在诊断同时评估血脂指标。

建议 2：对于伴有垂体功能低下的 GHD 患者，建

议评估和治疗血脂指标以外的其他心血管危险因素，并将 LDL-C 水平作用主要靶标，即 LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 时启动降脂治疗。

建议 3: 对于 GHD 患者，不建议使用生长激素替代治疗以进一步降低 LDL-C 水平。

建议 4: 对于肢端肥大症患者，针对生长激素过多治疗前后应检测血脂指标。

研究表明，GHD 可导致患者身体成分改变、瘦体重减少、内脏脂肪增加，与胰岛素抵抗和血脂异常发生风险升高有关<sup>[32]</sup>，并对脂代谢有负面影响；生长激素替代治疗可通过增加 LDL、载脂蛋白 B100 (ApoB-100)<sup>[33]</sup> 及 VLDL 清除率而降低成年 GHD 患者血浆 LDL-C 水平。

有证据表明，与年龄和性别匹配的对照者相比，垂体功能低下者过早死亡风险升高；成年 GHD 患者心血管疾病发生风险和死亡风险升高；缺乏生长激素及其他垂体激素的垂体功能低下患者预期寿命缩短，心血管疾病死亡风险与健康个体相比升高 2 倍<sup>[34]</sup>。此外，采用常规激素替代疗法治的垂体功能低下患者心肌梗死和心血管疾病致死率明显升高。

虽然 GHD 被认为是导致垂体功能低下患者心血管疾病致死率过高的原因之一，但其确切作用机制尚不清楚，也没有随机对照试验证实 GHD 和垂体功能低下患者 ASCVD 的发生减少，而 ASCVD 的获益主要基于 LDL-C 绝对减少量和患者基线发病风险，采用他汀类药物联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平对 ASCVD 高风险患者有益。

此外，与他汀类药物治疗相比，生长激素替代治疗所致 LDL-C 水平降低幅度较小，且没有足够的证据表明生长激素替代治疗对 ASCVD 有益。因此，不建议仅是为了降低 GHD 患者 LDL-C 水平或 ASCVD 发生风险而改用生长激素替代治疗，且 ASCVD 发生风险的评估和治疗应基于其危险因素。

## 9 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)

建议 1: 对于 PCOS 患者，建议在诊断时进行空腹血脂指标筛查以评估其心血管疾病发生风险；PCOS 与心血管危险因素有关，在使用激素替代治疗之前和期间应进行血脂指标筛查；在 PCOS 患者中，高三酰甘油血症是最常见的血脂异常类型。

建议 2: 对于 PCOS 患者，建议启动降脂治疗来治疗高雄激素血症或不孕症。

PCOS 患者通常伴有 ASCVD 的危险因素 (如腹部肥胖) 及潜在的胰岛素抵抗、MetS 组分异常，且胰岛素抵抗可独立于肥胖而存在，并通常在伴有高雄激素血症和慢性无排卵女性中较严重。早期研究表明，PCOS 患者心血管疾病发生风险可能会升高，但这一点在随后

的小型研究中并未得到证实<sup>[35]</sup>。

目前，还没有评估 PCOS 患者心血管疾病发生风险的长期随访研究，因此导致 PCOS 患者心血管疾病发病率和死亡率升高的原因仍不确定。基于现有研究证据，建议所有 PCOS 患者在诊断时进行血脂指标筛查及其他心血管危险因素筛查以确定 ASCVD 风险分层，包括家族史、过早或早期心血管疾病、吸烟、糖耐量受损/T2DM、高血压或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等<sup>[36]</sup>。

研究表明，他汀类药物对降低 PCOS 患者 TC、LDL-C 尤其是 TG 水平有效，对 HDL-C 水平也有一定影响<sup>[37]</sup>，但目前尚无关于他汀类药物对 PCOS 患者心血管预后影响的长期研究。虽有少量证据表明他汀类药物可改善 PCOS 患者睾酮水平、阿托伐他汀治疗可降低 PCOS 患者高雄激素血症生化指标<sup>[38]</sup>，但尚不足以推荐使用他汀类药物来降低雄激素水平。此外，关于他汀类药物对 PCOS 患者胰岛素敏感性和葡萄糖耐量影响的数据是相互矛盾的，部分研究表明 PCOS 患者经他汀类药物治疗后胰岛素抵抗出现恶化<sup>[39]</sup>。鉴于 PCOS 还是糖尿病的危险因素之一，因此，在获得明确的证据之前，并不建议使用他汀类药物来降低 PCOS 患者雄激素水平。

## 10 更年期和激素替代治疗

建议 1: 对于绝经后女性，建议使用他汀类药物治疗血脂异常，而非激素替代治疗。

建议 2: 对于接受激素替代治疗并伴有其他心血管危险因素绝经后女性，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险；更年期可能与 LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低有关，危险因素既可以是传统危险因素，也可以是风险增强因素。

建议 3: 对于较早 (<40~45 岁) 绝经女性，建议对其血脂指标和其他心血管危险因素进行评估和治疗；更年期过早会增加心血管疾病发生风险；对于绝经后女性，应评估 ASCVD 发生风险并进行随访。

雌激素可通过多种机制参与肝脏 TG、胆固醇和脂肪酸代谢，并可增加极低密度脂蛋白合成、上调 LDL 受体的表达、改善肝脏胰岛素敏感性<sup>[40]</sup>。虽有研究表明现在或以前使用过雌激素或联合使用雌激素/黄体酮的患者急性胰腺炎发生风险并未明显升高<sup>[41]</sup>，但近年来关于雌激素诱导的高三酰甘油血症和急性胰腺炎病例报道较多<sup>[42-43]</sup>，其作用机制可能为：雌激素导致高三酰甘油血症易感患者 TG 水平升高，进而引发急性胰腺炎。

有研究表明，激素替代治疗可导致心血管疾病 (包括冠心病、非致死性心肌梗死、静脉血栓栓塞) 及卒中发生风险升高，尤其是在老年 (绝经 10 年以上) 女性患者中<sup>[44]</sup>。一项 Meta 分析结果显示，激素替代治疗能有效降低年轻女性心血管疾病发生风险，但在老年女性中则无这一作用<sup>[45]</sup>。由上述研究结果可知，激素替

代治疗是心血管疾病的危险因素之一，因此，激素替代治疗虽可缓解更年期症状，但不建议用以治疗血脂异常。

研究表明，无论是否采用激素替代治疗，他汀类药物对降低绝经后女性心血管疾病发生风险均有益；基于HERS试验的事后分析发现，使用他汀类药物与较低的心血管事件发生率相关；他汀类药物可减轻采用激素替代治疗的绝经期女性血栓栓塞风险<sup>[46]</sup>。需要指出的是，很大一部分刚绝经的女性有较高的心血管疾病发生风险，需认真考虑他汀药物治疗。此外，在开始雌激素治疗之前或同时开始他汀药物治疗似乎可抑制甚至消除雌激素治疗后心血管疾病发生风险的升高趋势，并增强激素替代治疗相关心血管疾病获益<sup>[47]</sup>。因此，在使用激素替代治疗的女性中，建议使用他汀类药物进行降脂治疗以降低心血管疾病发生风险。

### 11 性腺功能减退症和睾酮的替代与滥用

建议1：对于睾酮水平降低的患者，建议根据临床症状进行对症治疗，而不是作为改善血脂异常或降低心血管疾病发生风险的方法。

建议2：对于HDL水平较低 [ $<30$  mg/dl (0.8 mmol/L)] 尤其是无高三酰甘油血症的患者，建议对滥用合成代谢类固醇情况进行筛查。

有研究表明，男性性腺功能减退症患者血脂异常可能表现为LDL-C和TG水平升高、HDL-C水平降低；睾酮替代治疗对低睾酮水平男性循环脂质有轻微影响；男性性腺功能减退症患者心血管疾病发生风险升高，而睾酮替代治疗可改善其胰岛素敏感性<sup>[48]</sup>。另有研究表明，睾酮替代治疗对血脂指标的影响很小（降低LDL-C和TG水平，或降低HDL-C水平）或没有影响，且不同睾酮替代治疗形式对循环脂质无影响<sup>[49]</sup>。一项长期研究发现，睾酮替代治疗对老年男性有益，但对性功能和情绪的调节作用有限<sup>[50]</sup>。因此，对于性腺功能减退症患者，临床医生应更积极地控制其他心血管危险因素，并考虑LDL-C水平降低目标。

生理剂量雄激素会在一定程度上降低HDL-C水平，但大量使用雄激素（通常用于运动增强）则可使HDL降低50% [平均为23 mg/dl (0.6 mmol/L)]、LDL升高50% [平均为188 mg/dl (4.9 mmol/L)]，且这些作用会在停用雄激素几个月后才会被逆转。雄激素及合成代谢类固醇的其他作用主要为升高载脂蛋白水平、降低脂蛋白(a)水平。此外，雄激素特别是睾酮还是肝脂肪酶的激活物，而肝脂肪酶可水解HDL中的磷脂并帮助肝脏清除小VLDL、将LDL转化为小而密低密度脂蛋白(sdLDL)，因此，雄激素、睾酮或合成代谢类固醇虽能有效降低HDL-C水平，但有时也会升高TG水平。

### 12 性别确认激素疗法

建议1：对于已接受或正在接受性激素治疗的跨性

别者的心血管疾病发生风险评估，建议参考非跨性别成年人相关指南。

目前，关于变性人血脂指标变化的研究很有限，变性人心血管疾病发生风险相关数据缺乏。部分针对变性男性的研究结果显示，采用睾酮治疗可使其HDL水平降低、TG水平升高<sup>[51]</sup>。一项Meta分析结果显示，接受激素替代治疗的变性人TG水平和LDL-C水平明显升高，HDL-C水平明显降低，而TC水平则无明显变化，但由于发生心血管疾病者例数较少，因此其心血管疾病发生风险无法评估<sup>[52]</sup>。

与一般人群相比，采用性别确认激素疗法的个体死亡率似乎有所升高，但死亡率的升高部分是由于自杀、获得性免疫缺陷综合征和药物滥用导致的，且因心血管疾病死亡率仅在当前使用炔雌醇者中升高，以往使用过炔雌醇者因心血管疾病死亡率并未升高。因此，在缺乏进一步研究数据及生物标志物未知的情况下，建议参照现有指南评估变性人ASCVD发生风险。

### 13 小结

综上所述，2020年TES《临床实践指南：内分泌病患者的血脂管理》首次针对内分泌疾病患者血脂异常进行了详细阐述，分析了内分泌疾病患者血脂异常和心血管疾病发生风险，评估了潜在在内分泌疾病治疗方案能否改善血脂异常和/或降低ASCVD发生风险，总结了内分泌疾病患者将降脂药物治疗作为饮食和运动干预的辅助治疗的研究证据，对我国内分泌疾病合并血脂异常患者的管理具有重要指导意义，但由于该指南参考的研究证据主要来源于西方人群、与我国内分泌疾病患者临床特点和临床诊疗习惯还有诸多差异，因此国内医生应在此基础上进一步参考国内相关专家共识和/或治疗规范，以制定最适合此类患者的个体化诊疗方案。

作者贡献：邓臣前负责文章的构思与设计、论文撰写及修订；陈树春负责文章的可行性分析、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] NEWMAN C B, BLAHA M J, BOORD J B, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (12): dgaa674. DOI: 10.1210/clinem/dgaa674.
- [2] 热那提·肉孜, 吴娜琼, 孙荻, 等. 脂蛋白α水平与冠心病发生及严重程度相关性探究[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18 (3): 206-211. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2020.03.004.
- [3] DORAN B, GUO Y, XU J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III) [J]. Circulation, 2014, 130 (7): 546-553. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010001.
- [4] Emerging Risk Factors Collaboration, ANGELANTONIO E D,

- SARWAR N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (18): 1993–2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619.
- [5] LIU H H, LI J J. Ageing and dyslipidemia: a review of the potential mechanisms [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 19 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.arr.2014.12.001.
- [6] 沈德蕾, 陈浩, 赵超, 等. 上海市徐汇区45–55岁居民动脉粥样硬化性心血管疾病风险的影响因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (6): 716–720. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.099.
- [7] BUDOFF M J, YOUNG R, BURKE G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (25): 2401–2408. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy217.
- [8] TSIMIKAS S, FAZIO S, FERDINAND K C, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (2): 177–192. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
- [9] SCHMIDT K, NOUREEN A, KRONENBERG F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57 (8): 1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
- [10] CAO Y X, LIU H H, SUN D, et al. The different relations of PCSK9 and Lp (a) to the presence and severity of atherosclerotic lesions in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 7–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.030.
- [11] MURPHY M J, SHENG X, MACDONALD T M, et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (2): 162–164. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.477.
- [12] ZHANG X L, LI F, ZHEN Y M, et al. Clinical study of 224 patients with hypertriglyceridemia pancreatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (15): 2045–2049. DOI: 10.4103/0366-6999.161361.
- [13] KARALIS D G. A review of clinical practice guidelines for the management of hypertriglyceridemia: a focus on high dose omega-3 fatty acids [J]. *Adv Ther* 2017, 34 (2): 300–323. DOI: 10.1007/s12325-016-0462-y.
- [14] KIDO K, EVANS R A, GOPINATH A, et al. Severe hypertriglyceridemia induced by sirolimus treated with medical management without plasmapheresis: a case report [J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31 (1): 104–106. DOI: 10.1177/0897190017692920.
- [15] 廖丽芳, 杨柏炜, 何志云. 血浆置换在糖尿病合并轻中型急性高脂血症型胰腺炎中治疗的作用 [J]. *中外医学研究*, 2015, 13 (26): 44–45. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.26.022.
- [16] BRAHM A J, HEGELE R A. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (6): 352–362. DOI: 10.1038/nrendo.2015.26.
- [17] CHEN J H, YEH J H, LAI H W, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (15): 2272–2274. DOI: 10.3748/wjg.v10.i15.2272.
- [18] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [19] HANSEN M, SONNE D P, MIKKELSEN K H, et al. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31 (5): 918–927. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.011.
- [20] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [21] KEECH A, SIMES R J, BARTER P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [22] MORGAN C L, OWENS D R, AUBONNET P, et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study [J]. *BMJ Open*, 2013, 3 (12): e004025. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004025.
- [23] RAWSHANI A, SATTAR N, FRANZÉN S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10146): 477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
- [24] KRAMER C K, RODRIGUES T C, CANANI L H, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (5): 1238–1244. DOI: 10.2337/dc11-0079.
- [25] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [26] JUNG K Y, AHN H Y, HAN S K, et al. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11 (6): 1347–1353. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.08.015.
- [27] RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (16): 1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- [28] HEIMBERG M, OLUBADEWO J O, WILCOX H G. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states [J]. *Endocr Rev*, 1985, 6 (4): 590–607. DOI: 10.1210/edrv-6-4-590.
- [29] KYRIACOU A, KYRIACOU A, MAKRIS K C, et al. Weight gain following treatment of hyperthyroidism—a forgotten tale [J]. *Clin Obes*, 2019, 9 (5): e12328. DOI:

- 10.1111/cob.12328.
- [30] TORLINSKA B, NICHOLS L, MOHAMMED M A, et al. Patients treated for hyperthyroidism are at increased risk of becoming obese: findings from a large prospective secondary care cohort [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (10): 1380–1389. DOI: 10.1089/thy.2018.0731.
- [31] GIORDANO R, PICU A, MARINAZZO E, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75 (3): 354–360. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04055.x.
- [32] CHRIST E R, CUMMINGS M H, JACKSON N, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on low-density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in adult patients with GH deficiency: a stable isotope study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (4): 1801–1807. DOI: 10.1210/jc.2003-031474.
- [33] DI SOMMA C, SCARANO E, SAVASTANO S, et al. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31 (1): 25–34. DOI: 10.1016/j.beem.2017.03.005.
- [34] SHERLOCK M, AYUK J, TOMLINSON J W, et al. Mortality in patients with pituitary disease [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31 (3): 301–342. DOI: 10.1210/er.2009-0033.
- [35] SCHMIDT J, LANDIN-WILHELMSEN K, BRÄNNSTRÖM M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (12): 3794–3803. DOI: 10.1210/jc.2011-1677.
- [36] LEGRO R S, ARSLANIAN S A, EHRMANN D A, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): 4565–4592. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.
- [37] PUURUNEN J, PILTONEN T, PUUKKA K, et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): 4798–4807. DOI: 10.1210/jc.2013-2674.
- [38] SATHYAPALAN T, SMITH K A, COADY A M, et al. Atorvastatin therapy decreases androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: randomized controlled study [J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49 (Pt 1): 80–85. DOI: 10.1258/acb.2011.011071.
- [39] GHAZEERI G, ABBAS H A, SKAFF B, et al. Inadequacy of initiating rosuvastatin then metformin on biochemical profile of polycystic ovarian syndrome patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38 (6): 643–651. DOI: 10.1007/s40618-015-0237-3.
- [40] PALMISANO B T, ZHU L, STAFFORD J M. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 227–256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3\_12.
- [41] TETSCHKE M S, JACOBSEN J, NØRGAARD M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (2): 275–278. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00924.x.
- [42] ALJENEDIL S, HEGELE R A, GENEST J, et al. Estrogen-associated severe hypertriglyceridemia with pancreatitis [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11 (1): 297–300. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.006.
- [43] GOLDENBERG N M, WANG P, GLUECK C J. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 332 (1/2): 11–19. DOI: 10.1016/s0009-8981(03)00129-3.
- [44] MANSON J E, CHLEBOWSKI R T, STEFANICK M L, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials [J]. *JAMA*, 2013, 310 (13): 1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
- [45] SALPETER S R, WALSH J M, GREYBER E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2006, 21 (4): 363–366. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
- [46] FOURNIER J P, DUIJNHOFEN R G, RENOUX C, et al. Concurrent use of statins and hormone therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: a population-based case-control study [J]. *Menopause*, 2014, 21 (9): 1023–1026. DOI: 10.1097/GME.0000000000000279.
- [47] DANAEI G, TAVAKKOLI M, HERNÁN M A. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175 (4): 250–262. DOI: 10.1093/aje/kwr301.
- [48] JONES T H, ARVER S, BEHRE H M, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (4): 828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233.
- [49] PASTUSZAK A W, GOMEZ L P, SCOVELL J M, et al. Comparison of the effects of testosterone gels, injections, and pellets on serum hormones, erythrocytosis, lipids, and prostate-specific antigen [J]. *Sex Med*, 2015, 3 (3): 165–173. DOI: 10.1002/sm2.76.
- [50] SNYDER P J, BHASIN S, CUNNINGHAM G R, et al. Effects of testosterone treatment in older men [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (7): 611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119.
- [51] IRWIG M S. Testosterone therapy for transgender men [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (4): 301–311. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00036-X.
- [52] MARAKA S, SINGH OSPINA N, RODRIGUEZ-GUTIERREZ R, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (11): 3914–3923. DOI: 10.1210/jc.2017-01643.

(收稿日期: 2021-01-29; 修回日期: 2021-03-20)

(本文编辑: 鹿飞飞)

## 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

梁宇<sup>1</sup>, 焦秀敏<sup>2</sup>, 张星光<sup>2</sup>, 郝平<sup>3</sup>, 吕肖锋<sup>2\*</sup>

**【摘要】** 背景 研究发现, 2 型糖尿病 (T2DM) 患病率大幅升高与肥胖和超重人群的不断增多有关, 并以腹型肥胖 (中心性肥胖) 人群为主。因此, T2DM 患者的诊疗目标不应该只是降糖, 控制饮食、合理运动及控制体脂也十分重要。目的 探讨达格列净对超重 T2DM 患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响。方法 选取 2019 年 2—8 月于中国人民解放军总医院第七医学中心内分泌科住院的超重 T2DM 患者 60 例, 依据随机数字表法将其分为达格列净治疗组和甘精胰岛素对照组, 各 30 例。达格列净治疗组患者采用达格列净联合盐酸二甲双胍片进行治疗, 甘精胰岛素对照组患者采用甘精胰岛素联合盐酸二甲双胍片进行治疗; 两组患者均治疗 12 周。比较两组患者治疗前及治疗 12 周后空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、血压 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)]、血脂指标 [三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]、脂联素, 体质指数 (BMI)、腰臀比、全身脂肪情况 (包括全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、全身总瘦质量)、全身总骨矿含量 (男性)、内脏脂肪含量所占比率 (A/G), 身体各部分 (包括左臂、右臂、左腿、右腿、主干) 体脂情况 (包括脂肪质量和瘦质量), 男性患者身体各部分骨矿含量及 L<sub>1-4</sub> 骨矿含量。结果 两组患者治疗 12 周后 FPG、HbA<sub>1c</sub>、TC、HDL-C、LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 达格列净治疗组患者 SBP、DBP、TG 低于甘精胰岛素对照组, 脂联素高于甘精胰岛素对照组 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗 12 周后全身总瘦质量、全身总骨矿含量 (男性) 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 达格列净治疗组患者治疗 12 周后 BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、A/G 低于甘精胰岛素对照组 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗前及治疗 12 周后左臂脂肪质量及瘦质量、右臂脂肪质量及瘦质量、左腿脂肪质量及瘦质量、右腿脂肪质量及瘦质量、主干脂肪质量及瘦质量比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组男性患者治疗前及治疗 12 周后左臂骨矿含量、右臂骨矿含量、左腿骨矿含量、右腿骨矿含量、主干骨矿含量、L<sub>1-4</sub> 骨矿含量比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 与甘精胰岛素相比, 达格列净在降糖效果相当的情况下还能改善超重 T2DM 患者的血压、血脂以及明显减少患者的腹部脂肪沉积, 增加脂联素的生成, 同时具有不影响患者肌肉含量和骨矿含量的优势。

**【关键词】** 糖尿病, 2 型; 达格列净; 甘精胰岛素; 体脂分布; 骨矿含量

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.591

梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2655-2660, 2668. [www.chinagp.net]

LIANG Y, JIAO X M, ZHANG X G, et al. Effects of dapagliflozin on the adiponectin level, body fat distribution and bone mineral content of overweight type 2 diabetes mellitus patients [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2655-2660, 2668.

### Effects of Dapagliflozin on the Adiponectin Level, Body Fat Distribution and Bone Mineral Content of Overweight Type 2 Diabetes Mellitus Patients LIANG Yu<sup>1</sup>, JIAO Xiumin<sup>2</sup>, ZHANG Xingguang<sup>2</sup>, HAO Ping<sup>3</sup>, LYU Xiaofeng<sup>2\*</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Endocrinology, No.7 Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China

3. Department of Orthopedics, No.7 Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China

\*Corresponding author: LYU Xiaofeng, Chief Physician; E-mail: neifenmike@126.com

**【Abstract】** **Background** It has been identified through background research that obesity and overweight, especially abdominal obesity (central obesity), are a major reason for significant increased prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

1.030001 山西省太原市, 山西医科大学 2.100700 北京市, 中国人民解放军总医院第七医学中心内分泌科 3.100700 北京市, 中国人民解放军总医院第七医学中心骨科

\*通信作者: 吕肖锋, 主任医师; E-mail: neifenmike@126.com

本文数字出版日期: 2021-04-30

Therefore, the clinical goal for T2DM patients should not only target lowering glucose, but also controlling diet and body fat, as well as exercising appropriately. **Objective** To investigate the effects of dapagliflozin on adiponectin level, body fat distribution and bone mineral content in overweight T2DM patients. **Methods** 60 overweight T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology, No.7 Medical Center, General Hospital of the People's Liberation Army from February to August 2019 were selected for this study, and evenly randomized into treatment group (using dapagliflozin with metformin) and control group (using insulin glargine with metformin), treated for 12 weeks. Intergroup comparisons were made in terms of pre- and post-treatment fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), blood pressure [systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP)], blood lipid parameters [triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], adiponectin, BMI, waist-to-hip ratio, body fat (including body fat percentage, body fat mass and lean body mass), whole body bone mineral content for men, A/G ratio, body fat distribution (including both arms and both legs, and trunk) for both fat mass and lean mass, bone mineral content of all body parts and L<sub>1-4</sub> bone mineral content of men. **Results** Post-treatment FPG, HbA<sub>1c</sub>, TC, HDL-C and LDL-C showed no significant intergroup differences ( $P>0.05$ ). But post-treatment SBP, DBP and TG were lower and post-treatment adiponectin was higher in the treatment group ( $P<0.05$ ). Post-treatment lean body mass showed no significant differences between the groups, so did post-treatment whole body bone mineral content for men ( $P>0.05$ ). The treatment group showed lower levels of BMI, waist-to-hip ratio, body fat percentage, body fat mass and A/G ratio than the control group at the end of treatment ( $P<0.05$ ). Pre- and post-treatment fat mass and lean mass for both arms and legs, and trunk were similar in both groups ( $P>0.05$ ). Bone mineral contents for both arms and legs, and trunk and L<sub>1-4</sub> for men were similar in both groups either before or after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** While both insulin glargine and dapagliflozin could effectively lower glucose level, dapagliflozin was more superior to insulin glargine in improving blood pressure and blood lipid, reducing abdominal fat accumulation, increasing adiponectin level in overweight T2DM patients, without adverse effects on muscle content and bone mineral content.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Dapagliflozin; Insulin glargine; Body fat distribution; Bone mineral content

《中国2型糖尿病防治指南(2017版)》指出,糖尿病前期及中心性肥胖人群是2型糖尿病(T2DM)的高危人群<sup>[1]</sup>。糖尿病患者的治疗目标不应仅是降糖,控制体质量及体脂含量也是重中之重<sup>[2]</sup>。达格列净通过抑制肾脏近端小管对糖的重吸收、使多余的糖从尿中排出而发挥降糖作用<sup>[3]</sup>。研究发现,达格列净不仅具有降糖作用,还具有降低体质量的作用<sup>[4]</sup>,但目前关于应用达格列净后患者全身及各部分体脂再分布情况的研究较少。此外,T2DM还是骨质疏松症的危险因素,而体质量对骨密度也有影响<sup>[5]</sup>。那么,应用达格列净对骨矿含量是否有影响?为此,本研究观察了二甲双胍分别联合达格列净和甘精胰岛素对T2DM患者体脂分布及骨矿含量的影响,以期为不同体型的T2DM患者选择更为合适的降糖方案提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年2—8月于中国人民解放军总医院第七医学中心内分泌科住院的超重T2DM患者60例,依据随机数字表法将其分为达格列净治疗组和甘精胰岛素对照组,各30例。本研究经中国人民解放军总医院第七医学中心伦理委员会批准,并告知患者及其家属试验内容,患者及其家属自愿签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合1999年

世界卫生组织(WHO)发布的糖尿病诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)体质指数(BMI) $\geq 24.0$  kg/m<sup>2</sup>;(3)入院前单用盐酸二甲双胍(500 mg/次,3次/d)血糖控制不佳,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) $>7\%$ ,估算肾小球滤过率(eGFR) $>60$  ml·min<sup>-1</sup>·1.73(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>。

排除标准:(1)1型糖尿病(T1DM)及其他类型糖尿病;(2)伴严重的心、肝、肾等重要器官功能损害;(3)妊娠及哺乳期;(4)伴精神疾病、免疫系统疾病或合并急慢性感染、酮症酸中毒、高渗昏迷等;(5)对胰岛素、二甲双胍及钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂(SGLT-2i)不耐受。

1.3 治疗方法 由专职护士对患者进行饮食、运动教育,培训胰岛素注射技术,同时教导患者掌握低血糖事件的处理方法,进行电话回访,确保患者规律用药并记录不良反应。在控制每日饮食总摄入量(约为1600 kCal)及每周150 min中等强度运动的基础上,甘精胰岛素对照组患者给予甘精胰岛素(安万特公司生产,规格:300 U/支)联合盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格:500 mg/片),其中甘精胰岛素起始剂量为0.1~0.3 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,根据患者空腹血糖(FPG)每3日调整1次胰岛素用量,每次调整1~4 U,直至FPG达标;盐酸二甲双胍片口服,500 mg/次,3次/d。

达格列净治疗组给予达格列净(阿斯利康制药有限公司生产,规格:10 mg/片)联合盐酸二甲双胍片,其中达格列净口服,10 mg/次,1次/d;盐酸二甲双胍片口服,500 mg/次,3次/d。两组患者均治疗12周后进行观察。

1.4 检测方法 患者均禁食8 h,于次日清晨取空腹静脉血,采用罗氏全自动生化仪检测血脂指标,采用葡萄糖氧化酶法检测FPG,采用高效液相色谱法检测HbA<sub>1c</sub>水平,采用酶联免疫吸附法检测脂联素水平。血压、身高、体质量、腰围、臀围等体格检查指标由同一护士测量,并计算BMI及腰臀比。采用美国Hologic全身双能X线骨密度仪测量全身及身体各部分体脂、骨矿含量,并计算内脏脂肪含量所占比率(A/G)。

1.5 观察指标 记录两组患者一般资料(姓名、性别、年龄等),比较两组患者治疗前及治疗12周后FPG、HbA<sub>1c</sub>、血压〔收缩压(SBP)、舒张压(DBP)〕、血脂指标〔三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)〕、脂联素、BMI、腰臀比、全身体脂情况(包括全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、全身总瘦质量)、全身总骨矿含量(男性)、A/G,身体各部分(包括左臂、右臂、左腿、右腿、主干)体脂情况(包括脂肪质量和瘦质量),男性患者身体各部分骨矿含量及L<sub>1-4</sub>骨矿含量(女性的骨矿含量受围绝经期、年龄等影响,为避免干扰,只针对男性患者进行比较)。

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,组间比较采用成组t检验,组内比较采用配对t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者性别、年龄比较 甘精胰岛素对照组患者中男21例、女9例,平均年龄(51.5±10.8)岁;达格列净治疗组患者中男19例、女11例;平均年龄(49.7±12.4)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.300, P=0.584; t=0.459, P=0.672$ )。

2.2 两组患者治疗前及治疗12周后血糖、血压、血脂指标、脂联素比较 两组患者治疗前FPG、HbA<sub>1c</sub>、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、脂联素比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者治疗12周后FPG、HbA<sub>1c</sub>、TC、HDL-C、LDL-C比较,差异无统计学意义(P>0.05)。达格列净治疗组患者治疗12周后SBP、DBP、TG低于甘精胰岛素对照组,脂联素高于甘精胰岛素对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。甘精胰岛素对照组患者治疗前及治疗12周后DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、脂联素比较,差异无统计学意

义(P>0.05);甘精胰岛素对照组患者治疗12周后FPG、HbA<sub>1c</sub>低于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05)。达格列净治疗组患者治疗前及治疗12周后TC、HDL-C、LDL-C比较,差异无统计学意义(P>0.05);达格列净治疗组患者治疗12周后FPG、HbA<sub>1c</sub>、SBP、DBP、TG低于治疗前,脂联素高于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05,见表1)。

2.3 两组患者治疗前及治疗12周后BMI、腰臀比、全身体脂情况、全身总骨矿含量、A/G比较 两组患者治疗前BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、全身总瘦质量、全身总骨矿含量(男性)、A/G比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者治疗12周后全身总瘦质量、全身总骨矿含量(男性)比较,差异无统计学意义(P>0.05);达格列净治疗组患者治疗12周后BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、A/G低于甘精胰岛素对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。甘精胰岛素对照组患者治疗前及治疗12周后BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、全身总瘦质量、全身总骨矿含量(男性)、A/G比较,差异无统计学意义(P>0.05)。达格列净治疗组患者治疗12周后BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、A/G低于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05);达格列净治疗组患者治疗前及治疗12周后全身总瘦质量、全身总骨矿含量(男性)比较,差异无统计学意义(P>0.05,见表2)。

2.4 两组患者治疗前及治疗12周后身体各部分体脂情况比较 两组患者治疗前及治疗12周后左臂脂肪质量及瘦质量、右臂脂肪质量及瘦质量、左腿脂肪质量及瘦质量、右腿脂肪质量及瘦质量、主干脂肪质量及瘦质量比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者治疗12周后左臂脂肪质量及瘦质量、右臂脂肪质量及瘦质量、左腿脂肪质量及瘦质量、右腿脂肪质量及瘦质量、主干脂肪质量及瘦质量与治疗前比较,差异无统计学意义(P>0.05,见表3)。

2.5 两组男性患者治疗前及治疗12周后身体各部分骨矿含量及L<sub>1-4</sub>骨矿含量比较 两组男性患者治疗前及治疗12周后左臂骨矿含量、右臂骨矿含量、左腿骨矿含量、右腿骨矿含量、主干骨矿含量、L<sub>1-4</sub>骨矿含量比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组男性患者治疗12周后左臂骨矿含量、右臂骨矿含量、左腿骨矿含量、右腿骨矿含量、主干骨矿含量、L<sub>1-4</sub>骨矿含量与治疗前比较,差异无统计学意义(P>0.05,见表4)。

## 3 讨论

我国肥胖人口众多,因肥胖引起的各种代谢疾病患病率高居不下,其中以中心性肥胖的影响最大<sup>[7]</sup>;如果过多的脂肪沉积在内脏表面,就会引发糖尿病、心

表1 两组患者治疗前及治疗12周后 FPG、HbA<sub>1c</sub>、血压、血脂指标、脂联素比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of FPG, HbA<sub>1c</sub>, blood pressure, blood lipid parameters and adiponectin between the two groups before and after 12 weeks of treatment

组别	例数	FPG (mmol/L)				HbA <sub>1c</sub> (%)				SBP (mm Hg)			
		治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	30	9.0 ± 1.3	7.0 ± 1.0	6.667	<0.001	8.1 ± 1.3	6.8 ± 1.3	3.869	<0.001	138 ± 11	136 ± 15	0.587	0.559
达格列净治疗组	30	9.2 ± 1.1	7.1 ± 1.6	5.915	<0.001	8.2 ± 0.9	6.9 ± 1.2	4.727	<0.001	140 ± 10	128 ± 12	4.197	<0.001
<i>t</i> 值		-0.631	-0.290			-0.346	-0.309			-0.735	2.275		
<i>P</i> 值		0.531	0.773			0.731	0.758			0.465	0.027		

组别	DBP (mm Hg)				TC (mmol/L)				TG (mmol/L)			
	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	90 ± 9	89 ± 7	0.479	0.634	4.53 ± 1.19	4.21 ± 0.98	1.135	0.261	1.64 ± 0.71	1.59 ± 0.35	0.345	0.731
达格列净治疗组	91 ± 5	83 ± 4	6.826	<0.001	4.23 ± 1.33	3.99 ± 0.98	0.794	0.430	1.65 ± 0.87	1.04 ± 0.36	3.780	<0.001
<i>t</i> 值	-1.072	4.065			0.919	0.866			-0.049	6.044		
<i>P</i> 值	0.288	<0.001			0.362	0.390			0.961	<0.001		

组别	HDL-C (mmol/L)				LDL-C (mmol/L)				脂联素 (mg/L)			
	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	1.12 ± 0.45	1.18 ± 0.89	-0.329	0.743	2.79 ± 0.59	2.67 ± 0.73	0.698	0.488	4.22 ± 1.56	4.05 ± 0.69	0.545	0.589
达格列净治疗组	1.11 ± 0.46	1.17 ± 0.56	-0.451	0.654	2.83 ± 1.04	2.79 ± 1.24	0.135	0.893	4.35 ± 1.23	7.41 ± 1.36	-9.117	<0.001
<i>t</i> 值	0.085	0.052			-0.183	-0.456			-0.358	-12.043		
<i>P</i> 值	0.933	0.959			0.855	0.650			0.722	<0.001		

注: FPG=空腹血糖, HbA<sub>1c</sub>=糖化血红蛋白, SBP=收缩压, DBP=舒张压, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇; 1 mm Hg=0.133 kPa

表2 两组患者治疗前及治疗12周后 BMI、腰臀比、全身脂肪情况、全身总骨矿含量、A/G 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of BMI, waist-to-hip ratio, whole body fat, whole body bone mineral content and A/G ratio between the two groups before and after 12 weeks of treatment

组别	例数	BMI (kg/m <sup>2</sup> )				腰臀比 (%)				全身总脂肪百分比 (%)			
		治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	30	28.5 ± 4.2	28.7 ± 5.2	-0.164	0.870	0.97 ± 0.04	1.03 ± 0.16	-2.000	0.050	34.5 ± 5.5	35.1 ± 4.2	-0.474	0.637
达格列净治疗组	30	29.4 ± 4.3	24.9 ± 3.4	4.485	<0.001	0.98 ± 0.12	0.78 ± 0.06	8.145	<0.001	34.4 ± 4.2	31.8 ± 2.8	2.814	0.007
<i>t</i> 值		-0.818	3.748			-0.431	7.993			0.079	3.571		
<i>P</i> 值		0.417	<0.001			0.668	<0.001			0.937	<0.001		

组别	全身总脂肪质量 (g)				全身总瘦质量 (g)			
	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	21 225 ± 5 684	23 115 ± 4 578	-1.415	0.162	55 548 ± 4 216	55 647 ± 4 265	-0.090	0.928
达格列净治疗组	21 124 ± 6 865	16 896 ± 4 698	2.777	0.007	55 414 ± 5 529	55 310 ± 4 512	0.079	0.937
<i>t</i> 值	0.062	5.179			0.105	0.296		
<i>P</i> 值	0.951	<0.001			0.916	0.768		

组别	全身总骨矿含量 (男性) (g) <sup>a</sup>				A/G			
	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗12周后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
甘精胰岛素对照组	2 442 ± 212	2 436 ± 249	0.084	0.933	1.21 ± 0.01	1.22 ± 0.10	-0.544	0.588
达格列净治疗组	2 474 ± 222	2 478 ± 269	-0.050	0.960	1.20 ± 0.05	1.07 ± 0.08	7.531	<0.001
<i>t</i> 值	-0.467	-0.513			1.075	6.410		
<i>P</i> 值	0.643	0.611			0.286	<0.001		

注: BMI=体质指数, A/G=内脏脂肪含量所占比率; <sup>a</sup>女性的骨密度受围绝经期、年龄等影响, 为避免干扰, 只针对男性患者进行比较, 甘精胰岛素对照组、达格列净治疗组男性患者例数分别为 21、19 例

表3 两组患者治疗前及治疗12周后身体各部分体脂情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ , g)

Table 3 Comparison of body fat in different body parts between the two groups before and after 12 weeks of treatment

组别	例数	左臂脂肪质量				右臂脂肪质量				左腿脂肪质量			
		治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	30	3 135 ± 135	3 142 ± 139	-0.197	0.844	3 192 ± 240	3 203 ± 225	-0.183	0.855	4 234 ± 152	4 238 ± 154	-0.101	0.919
达格列净治疗组	30	3 198 ± 131	3 179 ± 127	0.569	0.571	3 175 ± 191	3 109 ± 184	1.359	0.179	4 233 ± 143	4 188 ± 141	1.224	0.226
$t$ 值		-1.829	-1.073			0.303	1.767			0.026	1.308		
$P$ 值		0.072	0.287			0.763	0.082			0.979	0.196		

组别	右腿脂肪质量				主干脂肪质量				左臂瘦质量			
	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	4 104 ± 105	4 131 ± 116	-1.047	0.299	11 916 ± 1 249	12 056 ± 1 254	-0.432	0.667	3 109 ± 143	3 182 ± 150	-1.924	0.059
达格列净治疗组	4 155 ± 114	4 101 ± 112	1.846	0.069	11 813 ± 1 189	11 796 ± 1 144	0.056	0.955	3 112 ± 152	3 175 ± 161	-1.554	0.125
$t$ 值	-1.798	1.016			0.326	0.836			-0.078	0.173		
$P$ 值	0.077	0.314			0.745	0.406			0.938	0.863		

组别	右臂瘦质量				左腿瘦质量			
	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	3 155 ± 157	3 195 ± 154	-0.993	0.324	7 904 ± 164	7 938 ± 170	-0.786	0.435
达格列净治疗组	3 124 ± 145	3 119 ± 143	0.134	0.893	7 910 ± 165	7 901 ± 163	0.212	0.832
$t$ 值	0.792	1.975			-0.141	0.858		
$P$ 值	0.431	0.053			0.888	0.394		

组别	右腿瘦质量				主干瘦质量			
	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	7 702 ± 144	7 756 ± 132	-1.510	0.136	28 647 ± 2 250	28 650 ± 2 373	-0.005	0.996
达格列净治疗组	7 691 ± 141	7 689 ± 139	0.055	0.956	28 698 ± 2 154	27 940 ± 2 186	1.349	0.182
$t$ 值	0.298	1.909			-0.089	1.202		
$P$ 值	0.767	0.061			0.929	0.234		

表4 两组男性患者治疗前及治疗12周后身体各部分骨矿含量及L<sub>1-4</sub>骨矿含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of bone mineral content in body parts and L<sub>1-4</sub> bone mineral content between men in the two groups before and after 12 weeks of treatment

组别	例数	左臂骨矿含量 (g)				右臂骨矿含量 (g)			
		治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	21	150 ± 22	149 ± 16	0.168	0.867	178 ± 22	177 ± 15	0.172	0.864
达格列净治疗组	19	155 ± 20	156 ± 16	-0.170	0.865	172 ± 22	173 ± 15	-0.164	0.870
$t$ 值		-0.750	-1.383			0.862	0.843		
$P$ 值		0.458	0.175			0.394	0.404		

组别	左腿骨矿含量 (g)				右腿骨矿含量 (g)			
	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	395 ± 40	394 ± 41	0.080	0.936	364 ± 22	366 ± 23	-0.288	0.775
达格列净治疗组	390 ± 41	392 ± 26	-0.180	0.858	357 ± 24	360 ± 23	-0.394	0.695
$t$ 值	0.391	0.182			1.314	0.825		
$P$ 值	0.698	0.856			0.197	0.414		

组别	主干骨矿含量 (g)				L <sub>1-4</sub> 骨矿含量 (g/cm <sup>2</sup> )			
	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗12周后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
甘精胰岛素对照组	456 ± 20	455 ± 21	0.158	0.875	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.10	0.821	0.416
达格列净治疗组	459 ± 16	461 ± 20	-0.341	0.735	0.88 ± 0.11	0.86 ± 0.15	0.497	0.622
$t$ 值	-0.521	-0.924			0.755	0.752		
$P$ 值	0.605	0.361			0.455	0.456		

注: 女性的骨密度受围绝经期、年龄等影响, 为避免干扰, 只针对男性患者进行比较

血管疾病。可见，减重对 T2DM 的预防十分重要。随着 SGLT-2i 的问世，不断有临床研究证实其降糖效果优异，且对较多患者的体质量也有明显的控制作用<sup>[8]</sup>。达格列净是 SGLT-2i 的一种，本研究对应用达格列净后 T2DM 患者脂联素水平、体脂分布、骨矿含量变化进行研究，旨在为临床提供更多参考数据。

本研究结果显示，达格列净治疗组患者治疗 12 周后 BMI 较治疗前明显降低，甘精胰岛素对照组患者治疗 12 周后 BMI 较治疗前有轻微升高，但差异无统计学意义；表明达格列净能有效控制并减轻超重 T2DM 患者的体质量。本研究结果显示，达格列净治疗组患者治疗 12 周后 BMI、腰臀比、全身总脂肪百分比、全身总脂肪质量、A/G 低于甘精胰岛素对照组，但两组患者治疗 12 周后全身总瘦质量、全身总骨矿含量（男性）比较差异无统计学意义，且达格列净治疗组患者治疗前及治疗 12 周后全身总瘦质量、全身总骨矿含量（男性）比较差异也无统计学意义；两组患者治疗前及治疗 12 周后左臂脂肪质量及瘦质量、右臂脂肪质量及瘦质量、左腿脂肪质量及瘦质量、右腿脂肪质量及瘦质量、主干脂肪质量及瘦质量比较差异无统计学意义；首先说明达格列净以减脂肪为主，对肌肉组织的影响较小；其次说明就身体各部分而言，应用达格列净对超重 T2DM 患者腰臀比、A/G 的降低幅度最为明显，四肢脂肪含量虽有降低但并无统计学差异。因此，以上结果表明达格列净对缓解中心性肥胖具有明显优势。

有研究显示，脂联素能增加胰岛素敏感性，减轻体内炎症反应<sup>[9]</sup>。亦有学者认为，钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLT）受体被抑制的同时增加了脂联素的生成<sup>[10]</sup>。本研究发现，应用达格列净后超重 T2DM 患者血清脂联素水平明显升高，与既往研究一致<sup>[10]</sup>。另有学者认为，达格列净可通过渗透性利尿使体质量在短时间内下降<sup>[11]</sup>。但姜立娟等<sup>[12]</sup>对使用达格列净后患者的血、尿电解质及肾功能等指标进行对比发现，达格列净并未引起患者明显脱水。

此外，本研究对比了达格列净治疗前后男性患者骨矿含量变化，发现达格列净治疗后其骨矿含量有轻微升高的趋势，但无统计学差异。LJUNGGREN 等<sup>[13]</sup>研究显示，患者应用达格列净治疗后的骨形成、骨吸收标志物、血清钙、1, 25-二羟维生素 D 和甲状旁腺激素未发生明显变化。因此，笔者推测本研究中男性患者骨矿含量的轻微变化可能与其体脂减少有关。既往研究表明，如果以体质量或 BMI 为划分肥胖的标准，不考虑体质量对骨质的机械负荷，那么肥胖对骨质可起到保护作用<sup>[14-15]</sup>，但随后有研究发现，如果校正体质量对骨质的机械负荷，这种保护作用就消失了，肥胖反而加重了骨质疏松<sup>[16]</sup>。笔者认为骨密度的变化是长期的过程，

本研究观察时间短，干扰因素较多，因此，达格列净对于超重 T2DM 骨矿含量的影响还有待更进一步的探究。

综上所述，与甘精胰岛素相比，达格列净在降糖效果相当的情况下还能改善超重 T2DM 患者的血脂、血压以及明显减少患者的腹部脂肪沉积，增加脂联素的生成，同时具有不影响患者肌肉含量和骨矿含量的优势。因此，在排除对达格列净慎用的患者后，对于超重或伴有明显中心性肥胖的 T2DM 以及有减重意愿的患者来说，达格列净可作为除二甲双胍外首要考虑的降糖药物。

作者贡献：梁宇进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，资料收集、整理与结果的处理和分析，撰写论文；焦秀敏、张星光对论文进行修订并负责文章的质量控制；郝平进行数据的收集和整理；吕肖锋负责文章的审校及监督管理。

本文无利益冲突。

#### 本文链接：

既往有关达格列净对体脂成分影响的试验采用的是体脂测量仪，具有操作简单、无创、无射线以及快速获取数据的优势，但体脂测量仪主要通过人体足部接触称体表面的电极板后产生安全电流并在其流经人体时测量人体不同部位的电阻，经计算后得出体脂成分的数值，属于间接测量体脂成分，测量结果与影像学直观检测方法相比会有所出入。通过影像学手段测量体脂成分的方式有 MRI、CT 或双能 X 线骨密度仪，其中前两者是检测体脂成分最准确的方法，能明确反映内脏脂肪的含量，但耗时较长、花费较高且放射性强，因此，不常作为首选方法；双能 X 线骨密度仪的放射量极少，对人体的伤害极小，且测量耗时短，价格适中，并可通过测量 Android、Gynoid 区域脂肪含量后计算出的内脏脂肪含量所占比率（A/G），能较好地反映内脏脂肪的含量。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2017 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.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8（11）: 662-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.11.006.
- [3] KANZAKI G, TSUBOI N, HARUHARA K, et al. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease [J]. Hypertens Res, 2015, 38（10）: 633-641. DOI: 10.1038/hr.2015.67.
- [4] KATO K, SUZUKI K, AOKI C, et al. The effects of intermittent use of the SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, in overweight patients with type 2 diabetes in Japan: a randomized, crossover, controlled clinical trial [J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18（8）: 743-751. DOI: 10.1080/14656566.2017.1317748.

（下转第 2668 页）

## 2型糖尿病患者低血糖恐惧感发生情况及其影响因素分析



扫描二维码查看  
原文+培训视频

李双<sup>1</sup>, 陈雨晴<sup>1</sup>, 胡旭<sup>1</sup>, 房丽<sup>2</sup>, 袁媛<sup>3</sup>, 张瑜<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 低血糖是糖尿病管理过程中的一大障碍,其引起的不适症状易使患者产生低血糖恐惧感(FOH),从而影响疾病管理。目的 分析2型糖尿病(T2DM)患者FOH发生情况及其影响因素。方法 2019年6—10月,采用便利抽样法在扬州市和苏州市3所三级医院内随机选取近半年内有低血糖发作史的住院T2DM患者作为研究对象,由接受过统一培训的调研员当场发放纸质问卷、当场回收,纸质问卷内容主要包括一般资料调查表、低血糖恐惧量表(HFS-II)、糖尿病痛苦量表(DDS)中文版、糖尿病自我管理活动问卷(SDSCA)。T2DM患者FOH的影响因素分析采用多元线性回归分析;FOH与T2DM患者痛苦程度、自我管理水平的关联性分析采用Spearman秩相关分析。结果 共发放问卷286份,回收有效问卷258份,有效回收率为90.2%。258例T2DM患者HFS-II、DDS中文版、SDSCA总分分别为35.0(27.8, 47.0)、(36.9±11.0)、(33.2±6.7)分。不同病程、用药方案、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、DDS中文版总分、SDSCA总分及有无既往史、严重低血糖、夜间低血糖的T2DM患者HFS-II总分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多元线性回归分析结果显示,病程[ $B=0.259$ , 95%CI(0.074, 0.443)]、疾病了解程度[比较了解: $B=0.362$ , 95%CI(0.003, 0.722)]、近半年内发生低血糖次数[3~6次: $B=0.737$ , 95%CI(0.428, 1.045); >6次: $B=0.322$ , 95%CI(0.123, 0.520)]、夜间低血糖[ $B=0.263$ , 95%CI(0.072, 0.454)]、DDS中文版总分[ $B=0.711$ , 95%CI(0.600, 0.822)]及SDSCA总分[ $B=-0.019$ , 95%CI(-0.031, -0.006)]是T2DM患者FOH的影响因素( $P<0.05$ ),并可解释总变异的64.3%。Spearman秩相关分析结果显示,T2DM患者HFS-II总分与DDS中文版总分呈正相关( $r_s=0.749$ ,  $P<0.05$ ),与SDSCA总分呈负相关( $r_s=-0.204$ ,  $P<0.05$ )。结论 T2DM患者FOH较重且与痛苦情绪、自我管理水平和病程密切相关,而病程、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、夜间低血糖、DDS中文版总分及SDSCA总分是T2DM患者FOH的影响因素,医护人员要重视早期心理筛查并指导患者规范自我管理行为。

**【关键词】** 糖尿病, 2型; 低血糖症; 低血糖恐惧感; 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.1007-9572.2021.00.082

李双,陈雨晴,胡旭,等.2型糖尿病患者低血糖恐惧感发生情况及其影响因素分析[J].中国全科医学,2021,24(21):2661-2668. [www.chinagp.net]

LI S, CHEN Y Q, HU X, et al. Prevalence and influencing factors of fear of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2661-2668.

**Prevalence and Influencing Factors of Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus** LI Shuang<sup>1</sup>, CHEN Yuqing<sup>1</sup>, HU Xu<sup>1</sup>, FANG Li<sup>2</sup>, YUAN Yuan<sup>3</sup>, ZHANG Yu<sup>1\*</sup>

1.School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

2.Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Yangzhou University (East Branch), Yangzhou 225100, China

3.Department of Nursing, Affiliated Hospital of Yangzhou University (West Branch), Yangzhou 225100, China

\*Corresponding author: ZHANG Yu, Associate professor; E-mail: yizhangyu@yzu.edu.cn

**【Abstract】** **Background** Hypoglycemia is a major barrier to the management of diabetes. Uncomfortable symptoms induced by hypoglycemia can easily result in fear of hypoglycemia (FOH), affecting the disease management. **Objective** To analyze the prevalence and influencing factors of FOH in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** This study was carried out from June to October 2019. By use of convenience sampling, T2DM inpatients with a attack history of hypoglycemia

基金项目: 2019年扬州大学“研究生培养创新工程”项目(XKYCX19\_165)

1.225000 江苏省扬州市,扬州大学护理学院 2.225100 江苏省扬州市,扬州大学附属医院东区内分泌科 3.225100 江苏省扬州市,扬州大学附属医院西区护理部

\*通信作者: 张瑜, 副教授; E-mail: yizhangyu@yzu.edu.cn

本文数字出版日期: 2021-03-22

within half a year were randomly selected from three tertiary hospitals in Suzhou City and Yangzhou City to attend an onsite survey using a questionnaire consisting of four parts [ demographics, Hypoglycemia Fear Survey- II (HFS- II), Chinese version of Diabetes Distress Scale (DDS), Summary of Diabetes Self-Care Activities (SDSCA) ]. Researchers with unified survey-related training distributed the questionnaires and collected them after the participants completed. Multiple linear regression analysis was performed to determine the influencing factors of FOH. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlations of FOH with the degree of distress and self-care activities. **Results** The response rate of the questionnaire was 90.2% (258/286). The average total score of HFS- II, Chinese version of DDS and SDSCA was 35.0 (27.8, 47.0), (36.9 ± 11.0) and (33.2 ± 6.7), respectively, for the 258 respondents. The total score of HFS- II among the respondents differed significantly by course of T2DM, therapeutic regimen, understanding of T2DM, number of hypoglycemia attacks within half a year, total average score of Chinese version of DDS and total score of SDSCA, past history of hypoglycemia, severe hypoglycemia, and nocturnal hypoglycemia ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that, course of T2DM [  $B = 0.259$ , 95%CI (0.074, 0.443) ], understanding of T2DM [ clear understanding:  $B = 0.362$ , 95%CI (0.003, 0.722) ], number of hypoglycemia attacks within half a year [ 3 to 6 times:  $B = 0.737$ , 95%CI (0.428, 1.045); over 6 times:  $B = 0.322$ , 95%CI (0.123, 0.520) ], nocturnal hypoglycemia [  $B = 0.263$ , 95%CI (0.072, 0.454) ], total scores of Chinese version of DDS [  $B = 0.711$ , 95%CI (0.600, 0.822) ] and SDSCA [  $B = -0.019$ , 95%CI (-0.031, -0.006) ] were associated with FOH in patients with T2DM ( $P < 0.05$ ), accounting for 64.3% of the total variants. Spearman rank correlation analysis showed that, in terms of total score, HFS- II was positively correlated with Chinese version of DDS ( $r_s = 0.749$ ,  $P < 0.01$ ), but was negatively correlated with SDSCA ( $r_s = -0.204$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** FOH prevalence is relatively high in patients with T2DM, which is correlated with the levels of distress and self-care activities. Moreover, it is associated with the course and understanding of T2DM, number of hypoglycemia attacks within half a year, nocturnal hypoglycemia, total scores of Chinese version of DDS and SDSCA. Thus, medical workers should pay attention to early psychological screening in such patients and guide them to develop self-management behaviors in an appropriate way.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Hypoglycemia; Fear of hypoglycemia; Root cause analysis

低血糖是2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者常见并发症之一<sup>[1-2]</sup>, 通常情况下轻度低血糖患者可自行处理, 但严重低血糖则需他人协助处理<sup>[3]</sup>。低血糖恐惧感 (fear of hypoglycemia, FOH) 主要指糖尿病患者疾病管理过程中因受到低血糖不良后果威胁而导致行为改变的负性情感体验<sup>[4]</sup>, 可进一步影响血糖控制。目前, FOH的概念暂不统一, 国外关于FOH的研究虽起步较早, 但多集中于1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者<sup>[1]</sup>。MARTYN-NEMETH等<sup>[5]</sup>研究表明, FOH与T1DM患者痛苦情绪有关, 但其对T2DM患者的影响尚不清楚; 此外, FOH还可对糖尿病患者自我管理<sup>[6]</sup>、自我效能及生活质量造成负面影响<sup>[7-8]</sup>, 进而对糖尿病患者疾病管理、身心健康产生严重威胁。本研究为横断面研究, 旨在分析T2DM患者FOH发生情况及其影响因素, 以期为临床制定相应干预措施提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2019年6—10月, 采用便利抽样法在扬州市和苏州市3所三级医院内随机选取近半年内有低血糖发作史的住院T2DM患者作为研究对象, 样本量根据计算公式 (自变量个数 × 10) 确定, 同时考虑20%的脱落率<sup>[9]</sup>。纳入标准: (1) 符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1999年颁布的T2DM诊断

标准<sup>[10]</sup>; (2) 年龄 ≥ 18周岁; (3) T2DM病程 ≥ 1年; (4) 近半年内有低血糖发作史。排除标准: (1) T2DM以外的其他类型糖尿病; (2) 伴有急性并发症或合并其他严重疾病, 如心力衰竭、恶性肿瘤等; (3) 有精神疾病病史或存在认知、沟通障碍。本研究经扬州大学附属医院审核、批准 (批件号: 2019-YKL05-30), 所有患者对本研究知情并同意参与本研究。

1.2 方法 获得患者知情同意后, 由接受过统一培训的研究员当场发放纸质问卷并进行填写指导, 所有问卷由患者独立、当场填写并收回; 研究员需仔细检查收回的问卷, 发现漏填项或明显错填项时需指出并提醒患者进行补充或更正。纸质问卷内容主要包括一般资料调查表、低血糖恐惧量表 (Hypoglycemia Fear Survey II, HFS- II)、糖尿病痛苦量表 (Diabetes Distress Scale, DDS) 中文版、糖尿病自我管理活动问卷 (Summary of Diabetes Self-care Activities, SDSCA)。

1.2.1 一般资料调查表 一般资料调查表系自行设计, 主要包括年龄、性别等人口社会学特征及低血糖相关情况、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 等。

1.2.2 HFS- II 原版HFS- II由COX等<sup>[11]</sup>研制, 后经穆纯等<sup>[12-14]</sup>汉化, 主要包括低血糖恐惧-行为量表 (Chinese Version Hypoglycemia Fear Survey II -Behavior Scale, CHFS II -BS) 和低血糖恐惧-忧虑量表 (Chinese

### 本研究创新性及价值:

既往关于低血糖恐惧感的影响因素研究仅考虑了人口社会学和疾病相关因素,本研究在既往研究基础上纳入了2型糖尿病患者的痛苦情绪和自我管理水平,并明确了二者对低血糖恐惧感的影响,为临床开展针对性干预措施以减轻患者低血糖恐惧感提供了新的思路 and 有效参考依据。

### 本研究局限性:

(1)研究对象来源于江苏省3所三级医院,样本量较小且受地域文化差异影响;(2)低血糖发生情况来自患者口述及回忆,存在一定回忆偏倚;(3)目前国内暂无统一的自我管理水平分级标准,本研究采用四分位法划分为较差、一般、好3个等级,需进一步验证其可靠性;(4)本研究发现的2型糖尿病患者低血糖恐惧感影响因素可解释总变异的64.3% ( $R^2=0.660$ , 调整  $R^2=0.643$ ),提示尚存在其他影响因素,须通过扩大样本量等进一步探索。

Version Hypoglycemia Fear Survey II -Worry Scale, CHFS II -WS), 分别由15和18个条目组成。HFS-II、CHFS II -BS、CHFS II -WS的Cronbach's  $\alpha$ 系数分别为0.94、0.88、0.90。HFS-II采用Likert 5级计分法,“从没有”计0分,“很少有”计1分,“有时这样”计2分,“经常这样”计3分,“总是这样”计4分,总分0~132分,总分越高表明受试者FOH越重。

1.2.3 DDS中文版 DDS中文版由杨青等<sup>[15]</sup>汉化,Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.95,共由17个条目组成,包含情感负担(5个条目)、医生相关痛苦(4个条目)、生活规律相关痛苦(5个条目)及人际关系相关痛苦(3个条目)4个维度;采用Likert 6级计分法,“没有问题”计1分,“轻微的问题”计2分,“中等的问题”计3分,“略微严重的问题”计4分,“严重的问题”计5分,“非常严重的问题”计6分,总分17~102分,总分越高表明受试者越痛苦。本研究参照FISHER等<sup>[16]</sup>制定的分级标准,以DDS中文版总均分(总分/17) $<2.0$ 分为无或轻度痛苦,2.0~2.9分为中度痛苦, $\geq 3.0$ 分为重度痛苦。

1.2.4 SDSCA SDSCA主要用于评估T2DM患者自我管理,原版由TOOBERT等<sup>[17]</sup>编制,后经万巧琴等<sup>[18]</sup>汉化,Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.83。SDSCA共由11个条目组成,包含血糖监测、饮食控制、运动锻炼、足部护理和遵医用药5个维度;采用Likert 8级计分法,根据近1周内从事相关活动的天数计0~7分,总分0~77分,总分越高表明受试者自我管理越高。由于目前国内暂无统一的SDSCA评分分级标准,因此本研究采用四分位法即依据 $P_{25}$ 、 $P_{75}$ 将SDSCA总分划分为较差、一般、

好3个等级。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。采用单样本K-S法检验数据分布情况,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验和Kruskal-Wallis  $H$ 检验。T2DM患者FOH的影响因素分析采用多元线性回归分析;FOH与T2DM患者痛苦程度、自我管理水平的关联性分析采用Spearman秩相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 共发放纸质问卷286份,回收有效问卷258份,有效回收率为90.2%。258例T2DM患者中男126例(占48.8%),女132例(占51.2%);年龄18~88岁,平均年龄为 $(62.0 \pm 12.7)$ 岁;病程1~47年,平均病程为 $(13.6 \pm 8.1)$ 年;近半年内发生低血糖次数 $\geq 3$ 次者111例(占43.0%),发生严重低血糖者32例(占12.4%),发生夜间低血糖者76例(占29.5%);HbA<sub>1c</sub>为2.3%~13.7%,平均HbA<sub>1c</sub>为 $(8.6 \pm 1.9)\%$ 。

2.2 HFS-II评分 258例T2DM患者HFS-II总分、CHFS II -BS评分、CHFS II -WS评分分别为35.0(27.8, 47.0)、21.0(15.8, 27.0)、14.5(11.0, 20.0)分,其中CHFS II -BS和CHFS II -WS评分最高的条目分别是“当我感受到有低血糖迹象时,我就吃点东西”和“当我要发生低血糖时,自己没有意识到”。

2.3 单因素分析 不同年龄、性别、体质指数(BMI)、独居情况、文化程度、婚姻状况、医疗费用/月收入比值、HbA<sub>1c</sub>水平及有无家族史、并发症的T2DM患者HFS-II总分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同病程、用药方案、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、DDS中文版总均分、SDSCA总均分及有无既往史、严重低血糖、夜间低血糖的T2DM患者HFS-II总分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表1)。

2.4 多元线性回归分析 以HFS-II总分(开方后呈正态分布)为因变量,以病程、既往史、用药方案、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、严重低血糖、夜间低血糖、DDS中文版总分及SDSCA总分(开方后呈正态分布)为自变量进行多元线性回归分析(变量赋值见表2),结果显示:病程、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、夜间低血糖、DDS中文版总分及SDSCA总分是T2DM患者FOH的影响因素( $P<0.05$ ,见表3),并可解释总变异的64.3% ( $R^2=0.660$ , 调整  $R^2=0.643$ ,  $F=39.616$ ,  $P<0.001$ )。

2.5 相关性分析 258例T2DM患者DDS中文版总分为 $(36.9 \pm 11.0)$ 分,条目均分为 $(2.2 \pm 0.6)$ 分;SDSCA总分为 $(33.2 \pm 6.7)$ 分,各维度条目均分由高到低依次为遵医用药 $(5.1 \pm 2.5)$ 分、运动锻炼 $(3.5 \pm 2.7)$

分)、饮食控制(3.1±0.6分)、足部护理(3.1±1.3分)、血糖监测[(1.3±0.9)分]。Spearman秩相关分析结果显示,T2DM患者HFS-II总分与DDS中文版总分呈正相关( $r_s=0.749, P<0.05$ ),与SDSCA总分( $r_s=-0.204, P<0.05$ )呈负相关,DDS中文版总分与SDSCA总分呈负相关( $r_s=-0.179, P<0.05$ )。

### 3 讨论

本研究结果显示,258例T2DM患者HFS-II总分为35.0(27.8,47.0)分,高于潘政雯等<sup>[6]</sup>研究结果,

其原因可能与地域文化、人群差异等有关[本研究中老年人(≥60岁)占62.8%(162/258)]。随着年龄增长,老年人自我护理能力逐渐下降、自我管理逐渐变差、心理负担逐渐加重,而由于低血糖是导致FOH的直接原因,频发低血糖者极易产生FOH,因此医护人员应格外重视老年低血糖患者早期心理筛查和健康教育,鼓励其表达内心想法,协助其解决与疾病有关的问题,规范患者自我管理行为,进而促进血糖的有效控制,减少FOH的发生。本研究通过单因素分析及多元线性回归

表1 T2DM患者FOH影响因素的单因素分析[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]  
Table 1 Univariate analysis of influencing factors of fear of hypoglycemia in patients with T2DM

项目	例数	HFS-II总分	Z(H)值	P值	项目	例数	HFS-II总分	Z(H)值	P值
年龄(岁)			1.646 <sup>a</sup>	0.439	并发症			-1.224	0.221
18~44	22	35.5(30.0, 53.0)			有	163	37.0(27.0, 50.0)		
45~59	74	33.0(26.0, 44.0)			无	95	34.0(28.0, 44.0)		
60~	162	37.0(28.0, 48.0)			用药方案			17.682 <sup>a</sup>	<0.001
性别			-0.534	0.593	降糖药	110	31.5(24.0, 42.0)		
男	126	35.5(27.8, 45.3)			降糖药+胰岛素	69	37.0(29.5, 50.5)		
女	132	35.0(27.3, 49.0)			胰岛素	79	40.0(31.0, 51.0)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			4.701 <sup>a</sup>	0.095	疾病了解程度			7.463 <sup>a</sup>	0.024
<18.5	13	45.0(30.5, 61.0)			了解很少	61	33.0(27.0, 42.0)		
18.5~23.9	133	37.0(28.0, 49.0)			比较了解	177	36.0(27.0, 48.5)		
24.0~	112	34.0(27.0, 42.8)			非常了解	20	43.5(35.3, 51.8)		
独居情况			-1.866	0.062	近半年内发生低血糖次数(次)			76.168 <sup>a</sup>	<0.001
是	28	29.0(24.0, 40.5)			1~2	147	30.0(24.0, 37.0)		
否	230	36.0(28.0, 48.0)			3~6	85	42.0(34.5, 51.0)		
文化程度			0.501 <sup>a</sup>	0.479	>6	26	53.0(48.3, 64.8)		
小学及以下	94	35.5(27.0, 46.3)			严重低血糖			-3.508	<0.001
中学(含初中、高中及中专)	126	35.0(27.0, 47.3)			有	32	44.0(35.5, 55.5)		
大专及以上	38	36.0(28.0, 50.8)			无	226	35.0(27.0, 45.0)		
婚姻状况			0.996 <sup>a</sup>	0.608	夜间低血糖			-4.918	<0.001
已婚	227	35.0(28.0, 45.0)			有	76	44.5(32.3, 54.0)		
离异	7	41.0(20.0, 67.0)			无	182	33.5(26.0, 42.0)		
丧偶	24	41.5(27.5, 50.5)			HbA <sub>1c</sub> (%)			-1.632	0.103
医疗费用/月收入比值			0.667 <sup>a</sup>	0.717	<7.0	52	30.5(26.3, 44.8)		
0	54	34.5(26.3, 46.3)			≥7.0	206	36.0(28.0, 49.0)		
<1	200	36.0(28.0, 47.8)			DDS中文版总分(分)			133.765 <sup>a</sup>	<0.001
≥1	4	40.0(31.5, 49.3)			<2.0	102	28.0(23.0, 32.2)		
病程(年)			-2.223	0.026	2.0~2.9	117	41.0(34.0, 47.0)		
≤10	111	34.0(26.0, 44.0)			≥3.0	39	54.0(51.0, 65.0)		
>10	147	37.0(28.0, 50.0)			SDSCA总分(分)			12.362 <sup>a</sup>	0.002
家族史			-1.055	0.291	较差	65	37.0(33.5, 51.0)		
有	59	35.0(24.0, 45.0)			一般	140	35.5(27.0, 46.0)		
无	199	35.0(28.0, 48.0)			好	53	32.0(23.0, 42.0)		
既往史			-2.021	0.043					
有	179	35.0(27.0, 45.0)							
无	79	37.0(29.0, 53.0)							

注: HFS-II = 低血糖恐惧量表, BMI = 体质指数, HbA<sub>1c</sub> = 糖化血红蛋白, DDS = 糖尿病痛苦量表, SDSCA = 糖尿病自我管理活动问卷; <sup>a</sup> 为H值

表3 T2DM患者FOH影响因素的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of influencing factors of fear of hypoglycemia in patients with T2DM

变量	B (95%CI)	SE	$\beta$	t 值	P 值
常量	1.638 (0.757, 2.519)	0.447	-	3.662	<0.001
病程	0.259 (0.074, 0.443)	0.094	0.116	2.756	0.006
疾病了解程度 (以了解很少为参照)					
比较了解	0.362 (0.003, 0.722)	0.182	0.087	1.986	0.048
非常了解	0.151 (-0.052, 0.355)	0.103	0.063	1.464	0.144
近半年内发生低血糖次数 (以1~2次为参照)					
3~6次	0.737 (0.428, 1.045)	0.157	0.200	4.706	<0.001
>6次	0.322 (0.123, 0.520)	0.101	0.137	3.192	0.002
夜间低血糖	0.263 (0.072, 0.454)	0.097	0.108	2.718	0.007
DDS 中文版总分	0.711 (0.600, 0.822)	0.056	0.580	12.604	<0.001
SDSCA 总分	-0.019 (-0.031, -0.006)	0.006	-0.112	-2.897	0.004

注: - 表示无相关数据

表2 T2DM患者FOH影响因素多元线性回归分析的变量赋值

Table 2 Assignment for variables associated with fear of hypoglycemia in the multiple linear regression analysis in patients with T2DM

变量	赋值
HFS- II 总分	开方后实际值
病程	≤ 10年 =0, >10年 =1
既往史	无 =0, 有 =1
用药方案	降糖药 =0, 降糖药 + 胰岛素 =1, 胰岛素 =2
疾病了解程度	了解很少 =0, 比较了解 =1, 非常了解 =2
近半年内发生低血糖次数	1~2次 =0, 3~6次 =1, >6次 =2
严重低血糖	无 =0, 有 =1
夜间低血糖	无 =0, 有 =1
DDS 中文版总分	开方后实际值
SDSCA 总分	开方后实际值

分析发现,病程、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、夜间低血糖、DDS 中文版总分及SDSCA 总分是T2DM患者FOH的影响因素,具体分析如下。

3.1 糖尿病病程 既往研究表明,糖尿病患者病程越长则FOH越严重<sup>[19-20]</sup>,本研究结果与之一致。受疾病影响,多数糖尿病患者治疗方式复杂、生活习惯严格,病程越长则越容易使患者产生疲倦感并导致其管理积极性降低、低血糖频发,进而产生FOH;同时,随着病程延长,糖尿病患者对疾病的了解及低血糖的危害逐渐加深,反而更加担心低血糖造成的不良影响<sup>[20]</sup>,也易产生FOH。也有研究表明FOH的发生与病程无关<sup>[13]</sup>或呈负相关<sup>[21]</sup>,提示FOH与病程可能存在其他非线性关系或还受其他因素干扰,需进一步深入探讨。

3.2 疾病了解程度 如上所述,随着病程延长,糖尿病患者对疾病的了解及低血糖的危害逐渐加深,反而更加担心低血糖造成的不良影响<sup>[20]</sup>,本研究结果显示,疾病了解程度为比较了解者FOH发生风险高于疾病了解程度为了解很少者,但疾病了解程度为非常了解者与

疾病了解程度为了解很少者FOH发生风险并无统计学差异,分析其原因如下:疾病了解程度为非常了解者多为老年人且心态较乐观,不易因低血糖而产生恐惧情感,而疾病了解程度为比较了解或了解很少者多为中青年,其作为家庭经济收入的主要来源者,心理负担较重,更容易产生FOH。因此,医护人员需注意对糖尿病患者中疾病了解程度为比较了解或了解很少者进行健康教育和低血糖相关知识宣传,鼓励其积极表达内心想法以缓解心理压力。需要指出的是,本研究纳入的T2DM患者中疾病了解程度为非常了解者占比较低[7.8%(20/258)],有可能存在选择偏倚并影响显著性检验结果。

3.3 近半年内低血糖次数 既往研究表明,低血糖是导致FOH的直接原因,低血糖越频发则FOH越严重<sup>[3,13]</sup>,本研究结果与之一致。NICOLUCCI等<sup>[22]</sup>研究结果显示,近1个月内低血糖发生次数为3次者HFS- II总分是未发生低血糖者的2倍,而低血糖发生次数为3次以上者HFS- II总分则是未发生低血糖者的13倍,其可能原因为:低血糖反复发作及其引起的头晕、心悸等症状严重干扰了患者日常生活<sup>[20]</sup>并增加了其心理及疾病管理负担。因此,医护工作者须密切关注患者血糖变异性并加强低血糖相关知识宣传,以便早期发现、诊断和纠正低血糖,减少FOH的发生及其不良影响。

3.4 夜间低血糖 夜间低血糖指0:00~6:00发生的低血糖<sup>[23]</sup>,经历过夜间低血糖的糖尿病患者FOH更严重的可能原因为:夜间睡眠过程中发生的低血糖具有突发性及不可预测性,较难发现,患者对夜间低血糖造成的不良影响更加害怕。因此,医护人员须及时关注糖尿病患者夜间血糖值并建议出院患者在睡前进行血糖监测,必要时可适当加餐。此外,医护人员还应叮嘱糖尿病患者睡前切勿随意调节用药剂量,并告知其低血糖紧急纠正方法(如将食物置于易触及的地方)等,以减少

夜间低血糖的发生及减轻其危害。

**3.5 痛苦情绪** 痛苦情绪是 T2DM 患者普遍存在的消极情感体验<sup>[24]</sup>, 指患者面对疾病管理、情感负担、治疗等问题时所产生的不良情绪反应<sup>[25]</sup>。本研究纳入的 T2DM 患者中中度痛苦者占 45.3% (117/258), 重度痛苦者占 15.1% (39/258), 痛苦情绪发生率高于郝书婕等<sup>[24]</sup> 研究结果, 但低于徐慧文等<sup>[26]</sup> 研究结果。本研究进行的 Spearman 秩相关分析结果显示, T2DM 患者 HFS- II 总分与 DDS 中文版总分呈正相关, 与 ADAM 等<sup>[27]</sup> 研究结果一致。T2DM 患者痛苦情绪主要源于血糖控制问题<sup>[28]</sup>, 本研究纳入的 T2DM 患者均有低血糖发作史, 易产生 FOH 及痛苦情绪, 而 FOH 及痛苦情绪又会对患者自我管理行为产生负面影响<sup>[6, 29]</sup>, 最终形成恶性循环。因此, 对于 T2DM 患者而言, 预防低血糖的发生是降低其痛苦和 FOH、改善其自我管理行为、优化其疾病管理的基本前提之一。

**3.6 自我管理行为** 本研究结果显示, T2DM 患者 SDSCA 总分为 (33.2±6.7) 分, 由其反映的 T2DM 患者自我管理行为低于 LIN 等<sup>[30]</sup> 研究结果, 这一方面与本研究纳入的 T2DM 患者均存在低血糖发作史有关, 另一方面从侧面反映出 T2DM 患者自我管理行为较低。本研究结果还显示, 在 SDSCA 各维度评分中, 最低者为血糖监测 [(1.3±0.9) 分], 其次为足部护理 [(3.1±1.3) 分], 最高为遵医用药 [(5.1±2.5) 分], 分析其原因如下: (1) 虽然血糖监测是 T2DM 患者较易实现的自我管理行为, 但其经济负担会对其自我管理行为产生负面影响<sup>[31]</sup>, 而血糖监测仪价格也可能是导致患者未能规范地监测血糖、自我管理欠佳的原因之一; (2) 本研究纳入的 T2DM 患者中伴有糖尿病足者较少, 多数患者易忽视足部护理; (3) 多数住院患者希望通过入院检查而调整、优化治疗方案, 以更好地进行疾病管理, 因而遵医用药评分较高。

本研究进行的 Spearman 秩相关分析结果显示, T2DM 患者 HFS- II 总分、DDS 中文版总分均与 SDSCA 总分呈负相关, 与潘政雯等<sup>[6]</sup> 研究结果一致, 但与熊诗媛<sup>[19]</sup> 研究结果相反, 分析其原因如下: 低水平 FOH 可能会促使糖尿病患者加强自我管理, 如部分患者由于害怕血糖不稳定而更加规范自我管理行为, 但 FOH 水平太高的糖尿病患者易采取过度的纠正行为来维持较高的血糖, 如擅自减少药物剂量、额外加餐等<sup>[12]</sup>, 进而导致自我管理行为严重降低。本研究中 T2DM 患者 HFS- II 总分高于熊诗媛<sup>[19]</sup> 研究结果, 提示患者极易形成较差的自我管理行为, 从而影响疾病管理。因此, 合理降低 T2DM 患者 FOH 是相当重要的, 医护人员可以自我管理行为为切入点制定可行的、有效的干预措施来缓解 FOH, 以使患者保持良好的身心状态。

综上所述, T2DM 患者 FOH 较重且与痛苦情绪、自我管理行为密切相关, 而病程、疾病了解程度、近半年内发生低血糖次数、夜间低血糖、DDS 中文版总分及 SDSCA 总分是 T2DM 患者 FOH 的影响因素。针对 T2DM 患者, 医护人员除要从疾病、低血糖预防和处理等方面进行干预外, 还要重视早期心理筛查并指导患者规范自我管理行为, 以全面提高其自我管理行为及生活质量, 缓解其 FOH 及心理负担。

作者贡献: 李双、张瑜进行文章的构思与研究的设计; 李双、陈雨晴、胡旭负责研究的实施; 李双、陈雨晴、胡旭、房丽、袁媛负责数据收集; 李双进行数据分析与结果的解释, 撰写论文; 陈雨晴、胡旭、房丽、袁媛负责相关行政、技术或材料支持; 张瑜负责文章的质量控制及审校、研究经费的获取及论文写作指导, 对文章整体负责。

本文无利益冲突。

#### 通信作者点评:

国外关于低血糖恐惧感的研究主要集中于 1 型糖尿病患者, 而低血糖恐惧感对 2 型糖尿病患者的影响报道很少; 与之相反, 国内关于低血糖恐惧感的研究多集中于 2 型糖尿病患者, 但尚处于起步阶段, 因而 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感的影响因素还须进一步研究。

本研究在探讨 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感的影响因素时除考虑了人口社会学和疾病相关因素外, 还分析了痛苦情绪和自我管理水平对 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感的影响, 这为临床制定缓解 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感的干预措施提供了有效参考依据, 有利于优化 2 型糖尿病患者的管理。此外, 本研究为横断面研究, 通过分析 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感发生情况及其影响因素而为今后早期筛查心理问题、制定相应干预措施、减轻患者心理负担奠定了基础。

#### 参考文献

- [1] GRAMMES J, SCHÄFER M, BENECKE A, et al. Fear of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the role of interoceptive accuracy and prior episodes of hypoglycemia [J]. *J Psychosom Res*, 2018, 105: 58-63. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.12.010.
  - [2] GRAMMES J, STOCK W, MANN C G, et al. Focus group study to identify the central facets of fear of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (12): 1765-1772. DOI: 10.1111/dme.13506.
  - [3] 黄硕果, 陆萍静, 张素娟, 等. 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感的现状及其影响因素 [J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35 (7): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.07.001.
- HUANG S G, LU P J, ZHANG S J, et al. Fear of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and its influencing

- factors [J]. *Nursing Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 35 (7): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.07.001.
- [4] 黄硕果, 陆萍静, 马向飞, 等. 1型糖尿病患者低血糖恐惧感的研究进展 [J]. *中华护理杂志*, 2017, 52 (7): 820-825. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.07.011.
- [5] MARTYN-NEMETH P, QUINN L, HACKER E, et al. Diabetes distress may adversely affect the eating styles of women with type 1 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (4): 683-686. DOI: 10.1007/s00592-014-0575-1.
- [6] 潘政雯, 刘安诺, 朱桂月, 等. 2型糖尿病患者低血糖恐惧感对自我管理行为的影响 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46 (10): 1838-1842.  
PAN Z W, LIU A N, ZHU G Y, et al. Effects of hypoglycemia fear on self-management behavior in patients with type 2 diabetes [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2019, 46 (10): 1838-1842.
- [7] 许洪梅, 穆纯, 包頔, 等. 2型糖尿病低血糖经历患者生活质量现状及影响因素研究 [J]. *中华护理教育*, 2018, 15 (7): 530-535. DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2018.07.012.  
XU H M, MU C, BAO D, et al. Influencing factors of quality of life in type 2 diabetes patients with hypoglycemia experience [J]. *Chinese Journal of Nursing Education*, 2018, 15 (7): 530-535. DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2018.07.012.
- [8] 黄硕果. 2型糖尿病患者低血糖恐惧感与自我效能及生活质量的关系研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [9] 陈锋. 医用多元统计方法 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2000.
- [10] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [11] COX D J, IRVINE A, GONDER-FREDERICK L, et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization [J]. *Diabetes Care*, 1987, 10 (5): 617-621. DOI: 10.2337/diacare.10.5.617.
- [12] 穆纯. 中文版低血糖恐惧调查表的修订及在2型糖尿病患者中的应用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015. DOI: 10.7666/d. D776786.
- [13] 穆纯, 包頔, 王美君, 等. 2型糖尿病患者低血糖恐惧感现状及影响因素研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7 (4): 235-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.04.011.  
MU C, BAO D, WANG M J, et al. Status and influencing factors of fear of hypoglycemia among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2015, 7 (4): 235-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.04.011.
- [14] 穆纯, 包頔, 邢秋玲. 中文版低血糖恐惧调查-忧虑量表在2型糖尿病患者中应用的信效度分析 [J]. *中国实用护理杂志*, 2015, 31 (3): 198-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2015.03.013.  
MU C, BAO D, XING Q L. The reliability and validity of Chinese Version of Hypoglycemia Fear Survey II -Worry Scale (CHFS II -WS) in type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Practical Nursing*, 2015, 31 (3): 198-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2015.03.013.
- [15] 杨青, 刘雪琴. 中文版糖尿病痛苦量表信效度评价 [J]. *护理学报*, 2010, 17 (17): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2010.17.003.  
YANG Q, LIU X Q. Reliability and validity of the diabetes distress scale [J]. *Journal of Nursing*, 2010, 17 (17): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2010.17.003.
- [16] FISHER L, HESSLER D M, POLONSKY W H, et al. When is diabetes distress clinically meaningful? : establishing cut points for the Diabetes Distress Scale [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (2): 259-264. DOI: 10.2337/dc11-1572.
- [17] TOOBERT D J, HAMPSON S E, GLASGOW R E. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 (7): 943-950. DOI: 10.2337/diacare.23.7.943.
- [18] 万巧琴, 尚少梅, 来小彬, 等. 2型糖尿病患者自我管理行为量表的信、效度研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2008, 24 (7): 26-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2008.07.009.  
WAN Q Q, SHANG S M, LAI X B, et al. Study on the reliability and validity of summary of diabetes self-care activities for type 2 diabetes patients [J]. *Chinese Journal of Practical Nursing*, 2008, 24 (7): 26-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2008.07.009.
- [19] 熊诗媛. 湖南省醴陵地区2型糖尿病患者低血糖恐惧感现状及影响因素研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [20] 赵影, 雷云霄, 陈晓旭, 等. 糖尿病患者低血糖恐惧感现状及影响因素分析 [J]. *中国护理管理*, 2020, 20 (1): 26-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2020.01.007.  
ZHAO Y, LEI Y X, CHEN X X, et al. Analysis of the present situation of hypoglycemic fear in diabetic patients and its influencing factors [J]. *Chinese Nursing Management*, 2020, 20 (1): 26-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2020.01.007.
- [21] 王亚君, 王金霞. 2型糖尿病患者低血糖恐惧相关因素分析 [J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2017, 3 (7): 39-41. DOI: 10.11997/nitcwm.201707013.  
WANG Y J, WANG J X. Analysis on correlative factors causing fear of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Nursing of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2017, 3 (7): 39-41. DOI: 10.11997/nitcwm.201707013.
- [22] NICOLUCCI A, PINTAUDI B, ROSSI M C, et al. The social burden of hypoglycemia in the elderly [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52 (4): 677-685. DOI: 10.1007/s00592-015-0717-0.
- [23] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017 [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (Suppl 1): S1-135.
- [24] 郝书婕, 周欢欢, 袁晓丹, 等. 2型糖尿病患者心理痛苦评估及其相关因素分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25 (9): 805-811. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.09.009.  
HAO S J, ZHOU H H, YUAN X D, et al. Psychological distress and related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: a survey study [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2017, 25 (9): 805-811. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.09.009.

- [25] THANAKWANG K, THINGANJANA W, KONGGUMNERD R. Psychometric properties of the Thai version of the Diabetes Distress Scale in diabetic seniors [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9 (16): 1353-1361. DOI: 10.2147/CIA.S67200.
- [26] 徐慧文, 王世伟, 陈璇, 等. 自我效能在空巢老年2型糖尿病患者社会支持与糖尿病相关心理痛苦间的中介效应[J]. *护理研究*, 2019, 33 (16): 2736-2740. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.16.002.
- XU H W, WANG S W, CHEN X, et al. Mediating effect analysis of self-efficacy in the relationship with social support and diabetes-related distress in empty nest elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Chinese Nursing Research*, 2019, 33 (16): 2736-2740. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.16.002.
- [27] ADAM T C, EPEL E S. Stress, eating and the reward system [J]. *Physiol Behav*, 2007, 91 (4): 449-458. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.04.011.
- [28] TANENBAUM M L, KANE N S, KENOWITZ J, et al. Diabetes distress from the patient's perspective: qualitative themes and treatment regimen differences among adults with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30 (6): 1060-1068. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.023.
- [29] 刘林, 徐慧文, 王世伟, 等. 自我效能在空巢老年2型糖尿病患者心理痛苦与自我管理间的中介效应研究[J]. *中国护理管理*, 2019, 19 (11): 1621-1625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.11.006.
- LIU L, XU H W, WANG S W, et al. Mediating effect of self-efficacy in the relationship between diabetes related distress and self management in empty nest elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Chinese Nursing Management*, 2019, 19 (11): 1621-1625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.11.006.
- [30] LIN K, PARK C, LI M, et al. Effects of depression, diabetes distress, diabetes self-efficacy, and self-management on glycemic control among Chinese population with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 131: 179-186. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.013.
- [31] WILLIAMS S A, SHI L, BRENNEMAN S K, et al. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26 (5): 399-406. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.002.
- (收稿日期: 2020-09-29; 修回日期: 2020-12-27)  
(本文编辑: 鹿飞飞)

(上接第2660页)

- [5] 郑应麟, 杨治芳. 降糖药物对骨代谢及骨折风险的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25 (1): 118-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.01.022.
- ZHENG Y L, YANG Z F. Effect of hypoglycemic drugs on bone metabolism and fracture risk [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2019, 25 (1): 118-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.01.022.
- [6] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, diagnosis and classification of diabetes mellitus [R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [7] 翟屹, 房红芸, 于文涛, 等. 2010—2012年中国成年人腰围水平与中心性肥胖流行特征[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51 (6): 506-512.
- [8] TAHRANI A A, BARNETT A H, BAILEY C J. SGLT inhibitors in management of diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (2): 140-151. DOI: 10.1016/S2213-8587 (13) 70050-0.
- [9] 周广朋, 张景岚, 李刚, 等. 2型糖尿病患者合并冠心病患者维生素D、脂联素的表达水平及临床意义[J]. *贵州医药*, 2016, 40 (9): 922-923.
- [10] ZHAO Y, GAO P, SUN F, et al. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the PPAR  $\delta$ /adiponectin-mediated SGLT2 pathway [J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23 (4): 699-711.
- [11] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Ann Med*, 2012, 44 (4): 375-393. DOI: 10.3109/07853890.2011.560181.
- [12] 姜立娟, 刘福强, 蒋子允, 等. 达格列净改善超重及肥胖2型糖尿病患者脂代谢及内脏脂肪含量[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57 (6): 87-93. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2019.253.
- JIANG L J, LIU F Q, JIANG Z Y, et al. Dapagliflozin improves lipid metabolism and visceral adipose tissues in overweight and obese patients with type 2 diabetes [J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2019, 57 (6): 87-93. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2019.253.
- [13] LJUNGGREN Ö, BOLINDER J, JOHANSSON L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (11): 990-999. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x.
- [14] ALBALA C, YÁÑEZ M, DEVOTO E, et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20 (11): 1027-1032.
- [15] ZHAO L J, JIANG H, PAPASIAN C J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23 (1): 17-29. DOI: 10.1359/jbmr.070813.
- [16] 孙军卫, 唐伟, 施广德, 等. 男性2型糖尿病患者腹型肥胖降低股骨的骨密度[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2013, 33 (4): 498-501. DOI: 10.7655/NYDXBNS20130416.
- SUN J W, TANG W, SHI G D, et al. Decreased bone mineral density is associated with visceral obesity in male type 2 diabetes patients [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing*, 2013, 33 (4): 498-501. DOI: 10.7655/NYDXBNS20130416.
- (收稿日期: 2020-04-26; 修回日期: 2020-07-31)  
(本文编辑: 毛亚敏)

## Fried 衰弱表型和 FRAIL 量表及埃德蒙顿衰弱评估量表在社区高龄老年人衰弱筛查中一致性和适用性的比较研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

韩君, 王君俏\*, 谢博钦, 王悦

**【摘要】** 背景 人口老龄化和高龄化使得衰弱成为重要的健康相关问题。相较于无衰弱者, 衰弱高龄老年人发生跌倒、失能以及死亡的风险显著增加, 选择合适的社区筛查工具有助于识别社区高龄衰弱人群并及早给予精准干预。**目的** 比较 Fried 衰弱表型 (FP)、FRAIL 量表和埃德蒙顿衰弱评估量表 (EFS) 用于社区高龄老年人衰弱筛查的一致性和适用性。**方法** 2018 年 7—8 月, 采用方便抽样法选取上海市徐汇区 3 个街道 75 岁及以上老年人为研究对象。采用 FP、FRAIL 量表和 EFS 进行衰弱评估, 并以日常生活能力量表 (ADL) 作为效度评价标准, 采用相关性分析、受试者工作特征 (ROC) 曲线和 Bayes 判别分析检测三种衰弱评估工具的效度及合适性。**结果** 共发放问卷 2 000 份, 回收 1 915 份, 其中有效问卷 1 625 份, 有效回收率为 84.9%。对于 1 625 例老年人, FP、FRAIL 量表、EFS 分别筛查出衰弱老年人 404 例 (24.9%)、149 例 (9.2%)、459 例 (28.2%)。一致性检验结果显示, FP 与 FRAIL 量表、FP 与 EFS、FRAIL 量表与 EFS 之间衰弱评估结果的 *Kappa* 值分别为 0.371、0.491、0.301 ( $P < 0.001$ )。以 ADL 为校标, FP、FRAIL 量表、EFS 的校标关联效度分别为 0.484、0.564、0.653 ( $P < 0.001$ )。以日常生活能力为结局变量, FP、FRAIL 量表和 EFS 预测日常生活能力的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.748、0.736、0.787。以日常生活能力是否下降为因变量, 分别以三种衰弱评估工具得分为自变量, 进行 Bayes 判别分析, 结果显示, EFS 对日常生活能力下降预测的交叉验证准确率为 75.70%, 高于 FP (63.90%) 和 FRAIL 量表 (67.80%)。**结论** FP、FRAIL 量表及 EFS 对社区高龄老年人衰弱筛查结果存在差异, 其中 EFS 更适合筛查社区高龄老年人的综合衰弱, FP 比 FRAIL 量表更适合筛查社区高龄老年人的身体衰弱。

**【关键词】** 衰弱; 日常生活能力; 社区; 老年人; 埃德蒙顿衰弱评估量表; Fried 衰弱表型

**【中图分类号】** R 364 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.451

韩君, 王君俏, 谢博钦, 等. Fried 衰弱表型和 FRAIL 量表及埃德蒙顿衰弱评估量表在社区高龄老年人衰弱筛查中一致性和适用性的比较研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2669-2675. [www.chinagp.net]

HAN J, WANG J Q, XIE B Q, et al. Comparison of consistency and validity of Fried Frailty Phenotype, FRAIL Scale and Edmonton Frailty Scale for frailty screening among community-dwelling older adults [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2669-2675.

**Comparison of Consistency and Validity of Fried Frailty Phenotype, FRAIL Scale and Edmonton Frailty Scale for Frailty Screening among Community-dwelling Older Adults** HAN Jun, WANG Junqiao\*, XIE Boqin, WANG Yue  
School of Nursing, Fudan University, Shanghai 200032, China

\*Corresponding author: WANG Junqiao, Professor; E-mail: junqiang@fudan.edu.cn

**【Abstract】** **Background** Due to the increasing aging population, frailty has emerged as a prominent public health issue. Frail older adults have increased risks for falls, disability and death. A good screening tool is needed to early identify frailty among community-dwelling older adults, thereby delivering precise interventions timely. **Objective** To compare the consistency and validity of the Fried Frailty Phenotype (FP), FRAIL Scale and Edmonton Frailty Scale (EFS) in screening frailty among community-dwelling older adults. **Methods** During July to August 2018, adults aged 75 years or older living in three sub-districts of Xuhui District, Shanghai, were included using the method of convenient sampling. FP, FRAIL Scale and EFS were used to assess the frailty. Activity of Daily Living Scale (ADL) was used as the validity evaluation standard. Correlation analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve and Bayes discriminant analysis were used to test the validity and suitability

200032 上海市, 复旦大学护理学院

\*通信作者: 王君俏, 教授; E-mail: junqiang@fudan.edu.cn

本文数字出版日期: 2021-03-30

of the three frailty measurements. **Results** Of the 2 000 cases included in the study, 1 915 completed the measurements, and 1 625 of them (84.9%) who completed effectively were finally enrolled. The prevalence of frailty screened by the FP, FRAIL Scale and EFS was 24.9% (404/1 625), 9.2% (149/1 625) and 28.2% (459/1 625), respectively. The Kappa values of FP and FRAIL Scale, FP and EFS, Frail Scale and EFS were 0.371, 0.491 and 0.301, respectively ( $P < 0.001$ ). Congruent validity of FP, FRAIL Scale and EFS with ADL scale were 0.484, 0.564 and 0.653 ( $P < 0.001$ ), respectively. The area under the ROC curve (AUC) of FP, FRAIL Scale and EFS for the prediction of activity of daily living was 0.748, 0.736 and 0.787, respectively. The results of Bayes discriminant analysis [with decline of activity of daily living as a dependent variable and three frailty screening tools as independent variables] showed that the cross validation accuracy of EFS in predicting the decline of activity of daily living was 75.70%, which was higher than that of FP (63.90%) and FRAIL Scale (67.80%). **Conclusion** FP, FRAIL Scale and EFS play different roles in identifying frailty in community-dwelling older adults. EFS is a good measure for screening the multi-domain frailty; FP may be a better measure for screening physical frailty than the FRAIL Scale.

**【Key words】** Frailty; Activities of daily living; Community; Aged; Edmonton Frailty Scale; Fried Frailty Phenotype

随着全球老年人口急速增加,衰弱发生率逐年攀升,其中高龄老年人是衰弱的高发群体。衰弱不仅会增加老年人不良临床结局和老年综合征的发生风险,还会降低自理能力,影响生活质量和健康寿命,增加家庭和社区的医疗照顾负担<sup>[1]</sup>。有研究表明,衰弱是失能的强预测因子<sup>[2]</sup>,我国老年人失能率从75岁开始明显增加<sup>[3]</sup>。因此,早期发现社区衰弱老年人尤其高龄老年人并予以积极干预对预防和减缓失能具有重要意义。近年来各国老年医学专家倡议对社区老年人进行衰弱的常规筛查,并发展了多种衰弱评估方法<sup>[4]</sup>,但至今尚无公认的衰弱评估“金标准”。本研究旨在对国际上较常用的三种衰弱评估工具Fried衰弱表型(FP)、FRAIL量表和埃德蒙顿衰弱评估量表(EFS)在社区75岁及以上老年人衰弱筛查中的一致性和适用性进行评价,以期在社区选择合适的老年人衰弱评估工具提供参考,进而对社区衰弱老年人进行早期筛查和干预,预防或延缓失能。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2018年7—8月,采用方便抽样法选取上海市徐汇区3个街道75岁及以上老年人作为研究对象。入选标准:(1)年龄 $\geq 75$ 岁;(2)现住址居住至少半年;(3)对本研究知情同意。排除标准:(1)重症患者;(2)无法沟通交流。本研究共纳入1 625例老年人,其中男694例(42.7%),女931例(57.3%);年龄75~99岁,平均年龄(81.6 $\pm$ 4.9)岁,75~79岁655例(40.3%),80~89岁858例(52.8%), $\geq 90$ 岁112例(6.9%);文盲151例(9.3%),小学242例(14.9%),初中406例(25.0%),高中及技校357例(22.0%),大专及以上469例(28.9%);独居325例(20.0%);有配偶1 086例(66.8%),丧偶518例(31.9%),离异13例(0.8%),未婚8例(0.5%);月收入 $< 3 000$ 元139例(8.6%),3 001~4 999元936例(57.6%),5 000~8 000元468例(28.8%), $> 8 000$ 元82例(5.0%);

### 本研究要点:

(1)在对社区75岁及以上老年人进行衰弱评估时,埃德蒙顿衰弱评估量表(EFS)更适合进行综合衰弱筛查;(2)在身体衰弱筛查上,EFS与Fried衰弱表型(FP)的一致性较好,对日常生活能力的预测能力也更佳;(3)EFS关注多维度的衰弱,更有利于指导多学科的精准干预,延缓衰弱和失能的进程,提高老年人生活质量。

有医疗保险1 525例(93.8%);慢性病种数为0种106例(6.5%),1种336例(20.7%),2种406例(25.0%),3种372例(22.9%), $\geq 4$ 种405例(24.9%)。

### 1.2 调查内容

**1.2.1 一般情况问卷** 包括性别、年龄、文化程度、居住状态、婚姻状况、经济状况、医疗保险、慢性病种数等。

**1.2.2 FP** FP由FRIED等<sup>[5]</sup>于2001年提出,包括5项内容:(1)体质量下降:近半年内体质量下降 $> 3$  kg(非节食或运动)。(2)握力低:男性 $< 26$  kg,女性 $< 18$  kg;握力采用CAMRY+数字握力计(型号EH101)测量,测量方法:两脚自然分开,直立,两臂自然下垂,一手持握力计全力紧握,握力计显示数字即为握力值,共握两次,取最大值。(3)疲乏:最近1周超过3 d觉得自己做任何事情都费劲或缺乏干劲。(4)步速慢:起立行走计时测试(TUGT) $> 10$  s;TUGT测试时受试者坐在有扶手的靠背椅上(高45 cm),受试者听到“开始”口令起身站稳后按照平时走路的速度和步态向前走3 m,然后转身走回到椅子前,再转身坐靠到椅背时结束,测试者记录受试者背部离开椅背到再次坐下(靠到椅背)所用的时间(以秒为单位);(5)身体活动量低:1周的活动量 $< 600$  MET-min/周[采用国际体力活动问卷短卷(IPAQ-SF)评估]。计分方法:“是”计1分,“否”计0分,总分范围为0~5分。FP评价标准:0分为无衰弱,

1~2分为衰弱前期, ≥3分为衰弱。

**1.2.3 FRAIL量表** FRAIL量表由国际营养、健康和老年工作组专家于2008年提出<sup>[6]</sup>,包括5项内容:(1)疲乏:过去4周内感到疲乏;(2)不能上一层楼梯:不用外物及他人帮助的情况下中途不休息爬完一层楼梯有困难;(3)不能走500m:不用外物及他人帮助的情况下走500m有困难;(4)患5种以上疾病,如:心脏病、高血压、脑卒中、帕金森、糖尿病、慢性肺疾病、哮喘、关节炎、骨质疏松、消化道溃疡、白内障、骨折、肿瘤;(5)体质量下降:近半年内体质量下降>3kg(非节食或运动)。每项内容测得“是”为1分,“否”为0分,总分范围为0~5分。FRAIL量表评价标准:0分为无衰弱,1~2分为衰弱前期,≥3分为衰弱。

**1.2.4 EFS** EFS由ROLFSON等<sup>[7]</sup>于2006年提出,包括9个维度11个条目:认知功能(采用画钟试验)、总体健康状况(最近1年住院状况和自评健康状况)、功能依赖(工具性日常生活能力)、社会支持(寻求帮助)、用药(包括是否多重用药和忘记服药)、营养(体质量下降)、情绪(抑郁)、失禁、功能表现(起立行走计时测试)。EFS总分范围为0~17分,分数越高表示衰弱程度越高,以0~4分为无衰弱,≥5分为衰弱。

**1.2.5 日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)** ADL由LAWTON等<sup>[8]</sup>于1969年制定,用于评估老年人基本的生活能力及功能受限情况。ADL共14个条目,按照“完全可以做”“有些困难”“需要帮助”“根本没办法做”分别计1~4分,总分为14~56分,分数越高表明功能障碍程度越重;评价标准:14分为日常生活能力正常,>14分为日常生活能力下降,存在功能依赖,即失能。ADL的Cronbach's α系数为0.966,重测信度为0.87,灵敏度为81.8%,特异度为74.5%<sup>[9]</sup>。

**1.3 调查方法** 由经过培训并考核合格的调查员在社区老年活动室或居民家中采用统一指导语向老年人解释本研究目的等,获得知情同意后按照问卷条目顺序逐一读题,调查员根据老年人回答如实填写。起立行走计时测试由调查员测试后记录,画钟试验由调查员对老年人按要求绘制的钟评分后记录。最后由研究者对回收的问卷进行核查。本次共发放问卷2000份,回收1915份,回收率为98.8%;剔除存在重要数据缺失的问卷290份,有效问卷1625份,有效回收率为84.9%。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 23.0软件建立数据库并将数据输入,进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用频数或构成比表示;通过Kappa值分析三种衰弱评估工具的一致性;以ADL为效度评价标准,采用相关性分析、受试者工作特征(ROC)曲线和Bayes判别分析检测三种衰弱评估工具的效度。以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三种衰弱评估工具对社区老年人衰弱评估结果与一致性比较** FP分别筛查出无衰弱、衰弱前期和衰弱老年人299例(18.4%)、922例(56.7%)、404例(24.9%),FRAIL量表分别筛查出无衰弱、衰弱前期和衰弱老年人869例(53.5%)、607例(37.4%)、149例(9.1%),EFS分别筛查出无衰弱、衰弱老年人1166例(71.8%)、459例(28.2%)。按照无衰弱组(无衰弱/衰弱前期)和衰弱组进行三种量表一致性比较,结果显示,FP与FRAIL量表、FP与EFS、FRAIL量表与EFS之间衰弱评估结果的Kappa值分别为0.371、0.491、0.301( $P < 0.001$ )。

**2.2 三种衰弱评估工具对社区老年人衰弱评估的适用性分析** 日常生活能力正常1069例(65.8%),失能556例(34.2%)。以ADL为校标,FP、FRAIL量表、EFS的校标关联效度分别为0.484、0.564、0.653( $P < 0.001$ )。

以日常生活能力为结局变量,进行ROC曲线分析,结果显示,FP、FRAIL量表和EFS对日常生活能力的预测能力均为中等水平,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.748、0.736、0.787( $P < 0.001$ ,见表1)。

进一步以日常生活能力是否下降为因变量,分别以三种衰弱评估工具得分为自变量,进行Bayes判别分析,结果显示,EFS对日常生活能力下降预测的交叉验证准确率较FP和FRAIL量表高(见表2)。

## 3 讨论

### 3.1 三种衰弱评估工具筛查75岁及以上社区老年人衰

**表1** FP、FRAIL量表和EFS预测社区高龄老年人日常生活能力下降的效能

**Table 1** Efficiency of the Fried Frailty Phenotype, FRAIL Scale and EFS for ADL decline

量表	灵敏度	特异度	Youden指数	AUC	95%CI	P值	最佳切点(分)
FP	0.489	0.877	0.366	0.748	(0.723, 0.773)	<0.001	2.5
FRAIL量表	0.709	0.661	0.370	0.736	(0.709, 0.763)	<0.001	0.5
EFS	0.732	0.688	0.420	0.787	(0.763, 0.811)	<0.001	3.5

注:FP=Fried衰弱表型,EFS=埃德蒙顿衰弱评估量表;AUC=受试者工作特征曲线下面积

**表2** FP、FRAIL量表和EFS对社区高龄老年人日常生活能力下降预测的Bayes判别分析

**Table 2** Bayes discriminant analysis of Fried Frailty Phenotype, Frail Scale and EFS in predicting ADL decline of the elderly in the community

筛查工具	判别函数	准确率(%)
FP	$Y=0.928X-1.569$	63.90
FRAIL量表	$Y=1.089X-0.860$	67.80
EFS	$Y=0.517X-1.894$	75.70

弱结果不一致原因分析 衰弱是指老年人生理储备下降导致机体易损性增加、抗应激能力减退的非特异性状态<sup>[10]</sup>,会增加老年人发生跌倒、谵妄和残疾等不良结局的风险<sup>[11]</sup>,正在成为老年人最棘手的问题。国际共识小组倡议,所有年龄超过70岁和所有近1年内非意愿性节食情况下出现体质量下降( $\geq 5\%$ )的人群应该进行衰弱筛查<sup>[2]</sup>。本研究应用的三种衰弱评估工具用时较短,评估时间均在5 min以内,是《老年患者衰弱评估与干预中国专家共识》推荐的常用工具<sup>[10]</sup>。FP基于衰弱循环理论<sup>[5]</sup>,从生理层面上诊断衰弱,其评分具有较坚实的病理生理基础。多个流行病学研究证实FP可以预测不良的临床结局<sup>[5, 12-14]</sup>,是当前老年医学研究领域认可度最高的衰弱评估工具。FRAIL量表是在结合衰弱循环理论、累计缺陷模型以及功能模型的基础上形成的<sup>[6, 15]</sup>,是常用的自我报告式衰弱评估工具,以受试者参与方式可以快速判断老年人衰弱,使用简便,已被广泛用于各类人群中的衰弱评估,且可作为社区衰弱筛查的首选工具<sup>[16]</sup>。FP和FRAIL量表均属于仅包含身体功能的单维衰弱评估工具,有研究已证实二者在衰弱评估中有较好的一致性<sup>[17-18]</sup>。EFS属于自我报告式问卷评估工具,是在FP的基础上对评估内容进行了扩展,包括躯体、功能、心理及社会等多维健康变量,可用于评估保健、养老护理中心等健康照顾场所老年人衰弱情况<sup>[19]</sup>。

本研究结果发现,EFS筛查出的衰弱患者占比最高(28.2%),FP次之(24.9%),FRAIL量表最低(9.1%)。且三种衰弱评估工具用于评估本组人群衰弱的一致性较差,与先前的研究结果不一致<sup>[17-18]</sup>。三种衰弱评估工具所获结果不一致的原因可能在于:就评估工具本身而言,一方面,EFS从整体观出发,评估身体、心理、社会多个维度的衰弱,而FP和FRAIL量表仅评估单一的身体维度,即评估个体是否存在生理衰弱,而随着增龄,高龄老年人更易出现认知功能减退,抑郁、焦虑和孤独感明显增加,社会参与度、家庭支持度及经济状况愈发下降,导致认知衰弱、社会心理衰弱的发生发展<sup>[20-21]</sup>;另一方面,EFS和FP包含客观身体测量指标(EFS:步速,FP:步速和握力),需要专业仪器和专业培训,且需要面对面访谈进行评估,对老年人的生理衰弱评估准确性更高。就受试者而言,一方面,高龄老年人具有小心谨慎的心理特征<sup>[20-22]</sup>,有些涉及身体健康等的问题会羞于或者不愿如实告知调查员,使得调查员评估的老年人整体健康水平优于实际情况;另一方面,老年人对自身的健康状况比较关注,在回答某些主观问题时倾向于期望自身健康水平所能达到的正性选项;此外,本研究受试者年龄为75岁及以上社区老年人,高于孔建华等<sup>[17]</sup>( $\geq 65$ 岁)和汤雯等<sup>[18]</sup>( $\geq 60$ 岁)研究受试者年龄。

研究提示,对于高龄老年人来说,与增龄相关的认知和心理因素等对衰弱产生的影响可能大于年龄本身对衰弱产生的影响<sup>[23]</sup>。因此,本研究通过EFS筛查出的社区高龄老年人衰弱患者占比最高,但是与FP、FRAIL量表评估结果的一致性较差。

3.2 EFS更适合筛查社区高龄老年人的综合衰弱 衰弱是个体力量与耐力下降、多系统生理储备量减退及机体内环境紊乱且个体对失能、死亡等不良健康结局易感性增加的一种恶性循环的临床综合征<sup>[2]</sup>。根据病因可将衰弱分为身体衰弱、认知衰弱和社会心理衰弱三种类型<sup>[24]</sup>。一项纳入31项关于65岁及以上老年人身体衰弱研究的系统综述发现,身体衰弱的患病率为4.0%~17.0%(平均为9.9%),80岁以上的老年人身体衰弱患病率明显升高;当社会心理衰弱也包括在内时,患病率更高<sup>[25]</sup>。本研究结果也有相同发现:相较于FP和FRAIL量表,EFS作为一个从躯体、心理、社会各方面评估老年人衰弱状况的综合筛查工具,能够较为全面地反映老年人的整体健康状况,同时可以捕捉到更多与衰弱相关的因素,如认知功能下降、心理脆弱、共病和身体功能下降等。随着关于衰弱的研究增多,衰弱已经从单一强调身体衰弱的概念发展为更完善的包含多个维度(生理、心理和社会层面)的概念<sup>[26]</sup>。考虑到人作为一个整体,高龄老年人常存在不同衰弱类型。因此,社区工作者在选择使用何种衰弱评估工具测评老年人综合衰弱状况时,建议采用EFS。

失能是衰弱的不良结局之一,会对老年人的生理、心理和社会功能等造成不同程度的影响,给衰弱老年人、照顾者和照顾系统带来沉重负担<sup>[27-28]</sup>。了解哪些衰弱指标可以预测日常生活能力障碍有助于识别可能从预防残疾或提高日常生活能力的干预措施中获益的老年人。因此,研究者认为好的衰弱评估工具应具有良好的预测不良结局的能力<sup>[12]</sup>。本研究ROC曲线分析结果显示,FP、FRAIL量表和EFS对老年人日常生活能力下降预测能力均为中等(AUC分别为0.748、0.736、0.787),同时,Youden指数和Bayes判别分析显示,EFS对日常生活能力下降的预测能力最好;与以往在社区老年人中开展的比较多种衰弱评估工具对失能预测能力的研究结果相似<sup>[29-30]</sup>。赵雅宜等<sup>[31]</sup>研究指出蒂尔堡衰弱指标(TFI)对机构老年人失能状况的预测能力优于FP,与ROPPOLO等<sup>[32]</sup>在社区老年人中进行的预测能力相似。结合本研究发现EFS对日常生活能力的预测能力优于其他两者,提示多维度衰弱评估工具比单维身体衰弱工具能够更好地预测日常生活能力。但以往研究指出,相比于心理和社会维度,身体维度对失能或生活质量的预测能力贡献最大<sup>[33]</sup>,说明多维度衰弱工具中的身体维度对失能的预测有十分重要的作用,因此,建议社区工

作者优先选用 EFS 筛查社区老年人的衰弱状况，重点关注由身体衰弱而造成失能的老年人，并给予适当帮助和干预，以延缓衰弱和失能的发生发展，提高其生活质量。

3.3 FP 较 FRAIL 量表更适合筛查社区高龄老年人的身体衰弱 身体衰弱是一个动态的、与年龄相关的状态，其特征是多个相互关联的生理系统的储备容量下降超过一定阈值，导致对应激原的抵抗力降低和不良健康后果的风险增加。身体衰弱者在日常生活中丧失自主性，健康问题、住院和死亡的风险更高，生活质量更差<sup>[34]</sup>。相较于 EFS，FP 和 FRAIL 量表仅评估单一的身体维度，即评估个体是否存在身体衰弱。本研究通过 FP 筛查出的身体衰弱患者占比高于 FRAIL 量表（24.9%与9.1%），且一致性检验结果提示 FRAIL 量表与 FP 用于评估衰弱的一致性较差（Kappa 值为 0.371）。有研究指出年龄是身体衰弱的独立危险因素，随着年龄增加，身体衰弱患病率显著增高<sup>[35]</sup>，FP 包含 TUGT、握力等客观指标，对老年人步态、定位转体能力和肌力的评估更准确，对身体衰弱的敏感性也更高。此外，有研究指出老年人随着年龄的增加认知功能逐渐下降，而且与身体衰弱相互影响，形成恶性循环<sup>[36]</sup>，以至于发生认知衰弱<sup>[21]</sup>，进而发展为痴呆。FRAIL 量表为自主报告式量表，高龄老年人由于认知功能减退而对自己身体状况的评估可能不够准确。因此，若仅是对于社区高龄老年人身体衰弱的筛查，FP 和 EFS 同样合适，且 FP 较 FRAIL 量表更准确。

#### 4 研究局限性及建议

（1）本研究所采用的 FP 和 FRAIL 量表均是评估身体衰弱的重要工具，两者之间具有相通之处，两量表的侧重评估内容比较以及优先选用何种量表是今后研究需要去进一步探讨的；（2）本研究仅将受试者分为无衰弱和衰弱两组人群进行比较，衰弱前期是健康与衰弱的中间状态，衰弱前期可发展为衰弱，也可逆转至健康，早期准确地将衰弱前期筛查出来对于延缓衰弱的发生发展尤为重要，之后的研究可比较使用何种筛查工具可以将衰弱前期更早、更方便、更快捷地筛查出来；（3）本研究三种衰弱评估工具预测社区高龄老年人日常生活能力下降的最佳切点评分均为小数，而量表本身采用的是整数计分法，未来可开展对衰弱评估工具评分标准进一步细化的研究，并对最佳切点进行验证。

#### 5 小结

衰弱高龄老年人是社区资源、住院治疗 and 疗养院的高频率使用者。对衰弱者进行干预可提高生活质量并降低护理费用<sup>[37]</sup>。同时衰弱是动态的、可逆的，可以随着时间的推移而改善或恶化。因此，应对社区老年人进行早期和定期衰弱筛查，并采取相关措施进行干预，从

而延缓甚至逆转衰弱进展。在对社区高龄老年人进行综合衰弱评估时，选用综合性较强的衰弱评估工具，如 EFS；如果仅对身体衰弱进行评估，EFS 或 FP 均可。此外，老年人衰弱和日常生活能力密切相关，三种衰弱评估工具对社区 75 岁及以上老年人的日常生活能力下降均有一定的预测能力，其中 EFS 更优。

作者贡献：韩君、王君俏、谢博钦进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，论文的修订；谢博钦、王悦进行数据收集；韩君、谢博钦进行数据整理；韩君进行统计学处理，结果的分析与解释，撰写论文；王君俏、谢博钦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] 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.
- [2] XI X, GUO G F. The current status and influencing factors of frailty among elders in community [J]. Chin Nurs Manag, 2014, 14 (12): 1315-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2014.12.024.
- [3] MORLEY J E, VELLAS B, VAN KAN G A, et al. Frailty consensus: a call to action [J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14 (6): 392-397. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [4] 张晗, 王志会, 王丽敏, 等. 中国社区老年居民日常生活活动能力失能状况调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40 (3): 266-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.003.
- [5] ZHANG H, WANG Z H, WANG L M, et al. Study on activities of daily living disability in community-dwelling older adults in China [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40 (3): 266-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.003.
- [6] DENT E, KOWAL P, HOOGENDIJK E O. Frailty measurement in research and clinical practice: a review [J]. Eur J Intern Med, 2016, 31: 3-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.03.007.
- [7] 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.
- [8] VAN KAN G A, ROLLAND Y, BERGMAN H, et al. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice [J]. J Nutr Heal Aging, 2008, 12 (1): 29-37. DOI: 10.1007/BF02982161.
- [9] ROLFSON D B, MAJUMDAR S R, TSUYUKI R T, et al. Validity and reliability of the Edmonton frail scale [J]. Age Ageing, 2006, 35 (5): 526-529. DOI: 10.1093/ageing/af041.
- [10] LAWTON M P, BRODY E M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. Gerontologist, 1969, 9 (3): 179-186. DOI: 10.1093/geront/9.3\_Part\_1.179.
- [11] 巫嘉陵, 安中平, 王世民, 等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9 (5): 464-468. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2009.05.014.

- WU J L, AN Z P, WANG S M, et al. Study on reliability and validity of ADL Scale in patients with stroke [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2009, 9 (5): 464-468. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2009.05.014.
- [10] 中华医学会老年医学分会. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识 [J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36 (3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.007. Geriatric Medicine Branch of Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on assessment and intervention for elderly patients with frailty [J]. *Chin J Geriatr*, 2017, 36 (3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.007.
- [11] ALEXANDRE TDA S, CORONA L P, NUNES D P, et al. Similarities among factors associated with components of frailty in elderly: SABE Study [J]. *J Aging Health*, 2014, 26 (3): 441-457. DOI: 10.1177/0898264313519818.
- [12] VERMEULEN J, NEYENS J C L, VAN ROSSUM E, et al. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review [J]. *BMC Geriatr*, 2011, 11: 33. DOI: 10.1186/1471-2318-11-33.
- [13] LIN C C, LI C I, CHANG C K, et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-dwelling elders in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21841. DOI: 10.1371/journal.pone.0021841.
- [14] CHEN C Y, WU S C, CHEN L J, et al. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2010, 50: S43-47. DOI: 10.1016/s0167-4943 (10) 70012-1.
- [15] ABELLAN VAN KAN G, ROLLAND Y M, MORLEY J E, et al. Frailty: toward a clinical definition [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2008, 9 (2): 71-72. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.11.005.
- [16] WOO J, YU R, WONG M, et al. Frailty screening in the community using the FRAIL scale [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16 (5): 412-419. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.01.087.
- [17] 孔建华, 张洁, 樊晓曦, 等. Fried 表型衰弱量表及 FRAIL 量表在社区老人衰弱筛查中的应用 [J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22 (5): 604-608. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.05.008. KONG J H, ZHANG J, FAN X X, et al. Application of two frailty assessment tools in the screening of frail elderly persons in the community [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2019, 22 (5): 604-608. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.05.008.
- [18] 汤雯, 姜春燕, 孙颖, 等. 老年住院患者衰弱状态评估 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18 (2): 187-192. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.02.022. TANG W, JIANG C Y, SUN Y, et al. Investigation and analysis of frailty in elderly inpatients [J]. *J Clin Exp Med*, 2019, 18 (2): 187-192. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.02.022.
- [19] 苏洋, 李欣, 邓程霖, 等. 老年综合评估工具的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (5): 1270-1273. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.05.076.
- [20] 范俊瑶, 刘玥婷, 赵慧敏, 等. 老年人社会衰弱的研究进展 [J]. *护理学杂志*, 2020, 35 (2): 106-109. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.02.106. FAN J Y, LIU Y T, ZHAO H M, et al. The research progress of social frailty in the elderly [J]. *J Nurs Sci*, 2020, 35 (2): 106-109. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.02.106.
- [21] 刘玥婷, 范俊瑶, 赵慧敏, 等. 老年人认知衰弱现状及影响因素的研究进展 [J]. *护理学杂志*, 2019, 34 (17): 101-105. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.17.101. LIU Y T, FAN J Y, ZHAO H M, et al. Research progress on cognitive frailty and its influencing factors in the elderly [J]. *J Nurs Sci*, 2019, 34 (17): 101-105. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.17.101.
- [22] 田艳香, 徐桂琴, 曲妆贞, 等. 老年人的心理特征及护理 [J]. *中国医药导报*, 2007, 4 (13): 69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2007.13.041.
- [23] MARKLE-REID M, BROWNE G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults [J]. *J Adv Nurs*, 2003, 44 (1): 58-68. DOI: 10.1046/j.1365-2648.2003.02767.x.
- [24] 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. 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.
- [25] 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.
- [26] GOBBENS R J J, VAN ASSEN M A L M, LUIJKX K G, et al. Determinants of frailty [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2010, 11 (5): 356-364. DOI: 10.1016/j.jamda.2009.11.008.
- [27] RODRÍGUEZ-MAÑAS L, FÉART C, MANN G, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. the frailty operative definition-consensus conference project [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(1): 62-67. DOI: 10.1093/geron/gls119.
- [28] MITNITSKI A, FALLAH N, ROCKWOOD M R H, et al. Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: a comparison of three frailty measures [J]. *J Nutr Heal Aging*, 2011, 15 (10): 863-867. DOI: 10.1007/s12603-011-0066-9.
- [29] 司华新. 衰弱筛查工具在机构老年人中诊断性能及对健康结局预测效度比较 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [30] GONZALEZ-COLAÇO HARMAND M, MEILLON C, BERGUA V, et al. Comparing the predictive value of three definitions of frailty: results from the Three-City study [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2017, 72: 153-163. DOI: 10.1016/j.archger.2017.06.005.
- [31] 赵雅宜, 李现文, 丁亚萍, 等. Tilburg 量表和衰弱表型对养老机构老年人失能状况预测作用比较 [J]. *中国卫生统计*, 2017, 34 (3): 436-438, 442.
- [32] ROPPOLO M, MULASSO A, GOBBENS R J, et al. A comparison between uni- and multidimensional frailty measures: prevalence, functional status, and relationships with disability [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1669-1678. DOI: 10.2147/cia.s92328.

## 不同糖代谢水平人群血尿酸水平与体脂分布的相关性分析



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

肖元元<sup>1</sup>, 姜智峰<sup>2</sup>, 蒋伏松<sup>1</sup>, 祝超瑜<sup>1</sup>, 高清歌<sup>1</sup>, 魏丽<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 作为代谢性疾病的重要表现之一,高尿酸血症是2型糖尿病、肥胖症等疾病的重要危险因素,但是目前关于不同糖代谢水平人群血尿酸水平与体脂分布的相关性研究甚少。**目的** 探究不同糖代谢人群血尿酸水平与体脂分布的相关性。**方法** 2015年选取上海市泥城镇云松社区常住居民571例为研究对象。根据世界卫生组织(WHO)1998年制定的糖尿病诊断标准,将受试者分为糖耐量正常组(NGT组)、糖耐量异常组(IGR组)、2型糖尿病组(T2DM组)。根据2010年《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》诊断高尿酸血症。比较NGT组、IGR组、T2DM组不同血尿酸水平者一般资料、生化指标和体脂指标,并分析不同糖代谢水平者血尿酸水平与各体脂指标的相关性。**结果** NGT组196例,其中高尿酸血症24例(12.2%);IGR组170例,其中高尿酸血症27例(21.8%);T2DM组205例,其中高尿酸血症30例(14.6%)。三组高尿酸血症发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.042$ ,  $P=0.594$ )。NGT组无高尿酸血症者年龄小于高尿酸血症者,体质指数(BMI)、三酰甘油(TG)、空腹胰岛素、躯干脂肪百分比/腿部脂肪百分比(TF%/LF%)、躯干脂肪质量/四肢脂肪质量(TFM/LFM)、腹臀比(A/G)低于高尿酸血症者,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于高尿酸血症者( $P<0.05$ )。IGR组无高尿酸血症者男性所占比例、腰臀比、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G低于高尿酸血症者,HDL-C、上肢脂肪百分比(ULF%)、下肢脂肪百分比(LLF%)高于高尿酸血症者( $P<0.05$ )。T2DM组无高尿酸血症者年龄小低于高尿酸血症者,女性所占比例、BMI、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、全身脂肪百分比(BF%)、躯干脂肪百分比(TF%)、ULF%、LLF%低于高尿酸血症者( $P<0.05$ )。Pearson相关分析结果显示,不同糖代谢水平者血尿酸水平与TF%/LF%、TFM/LFM、A/G均呈正相关( $P<0.05$ );NGT组、IGR组血尿酸水平与腰臀比呈正相关,与BF%、TF%、ULF%、LLF%呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** 不同糖代谢水平人群血尿酸水平、体脂分布均存在差异,且血尿酸水平与体脂分布情况密切相关。

**【关键词】** 葡萄糖代谢障碍;糖尿病;尿酸;体脂分布;因素分析,统计学

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.507

肖元元,姜智峰,蒋伏松,等.不同糖代谢水平人群血尿酸水平与体脂分布的相关性分析[J].中国全科医学,2021,24(21):2675-2679. [www.chinagp.net]

XIAO Y Y, JIANG Z F, JIANG F S, et al. Correlation of serum uric acid level and body fat distribution in individuals by glucose metabolism [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2675-2679.

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研基金项目(20184Y0311);上海健康医学院师资人才百人库项目(B1-0200-19-311006-23);上海市第六人民医院东院院级优秀青年项目(2019006)

1.201306 上海市,上海健康医学院附属第六人民医院东院内分泌代谢科 2.201306 上海市泥城社区卫生服务中心全科

\*通信作者:魏丽,主任医师;E-mail:18930173636@189.cn

本文数字出版日期:2021-04-02

- [33] GOBBENS R J J, ASSEN M A L M. The prediction of quality of life by physical, psychological and social components of frailty in community-dwelling older people [J]. Qual Life Res, 2014, 23 (8): 2289-2300. DOI: 10.1007/s11136-014-0672-1.
- [34] LIN C C, LI C I, MENG N H, et al. Frailty and its associated factors in an elderly Taiwanese metropolitan population [J]. J Am Geriatr Soc, 2013, 61 (2): 292-294. DOI: 10.1111/jgs.12103.
- [35] HE B, MA Y, WANG C, et al. Prevalence and risk factors for frailty among community-dwelling older people in China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23 (5): 442-450. DOI: 10.1007/s12603-019-1179-9.

- [36] SUGIMOTO T, SAKURAI T, ONO R, et al. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: a mini review [J]. Ageing Res Rev, 2018, 44: 1-7. DOI: 10.1016/j.arr.2018.03.002.
- [37] CERRETA F, EICHLER H G, RASI G. Drug policy for an aging population—the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (21): 1972-1974. DOI: 10.1056/NEJMp1209034.

(收稿日期:2020-09-20;修回日期:2021-01-20)

(本文编辑:贾萌萌)

## Correlation of Serum Uric Acid Level and Body Fat Distribution in Individuals by Glucose Metabolism XIAO

Yuanyuan<sup>1</sup>, JIANG Zhifeng<sup>2</sup>, JIANG Fusong<sup>1</sup>, ZHU Chaoyu<sup>1</sup>, GAO Qingge<sup>1</sup>, WEI Li<sup>1\*</sup>

1.Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital (East) Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201306, China

2.Department of General Practice, Shanghai Nicheng Community Health Center, Shanghai 201306, China

\*Corresponding author: WEI Li, Chief physician; E-mail: 18930173636@189.cn

**【 Abstract 】 Background** Hyperuricemia is an important manifestation of metabolic diseases, and a significant risk factor for type 2 diabetes and obesity and so on. However, there are few studies on the correlation between serum uric acid level and body fat distribution in individuals by glucose metabolism. **Objective** To investigate the relationship between serum uric acid level and body fat distribution in adult population by glucose metabolism. **Methods** A total of 571 adult permanent residents were recruited from Shanghai Nicheng Town Yunsong Community in 2015. According to the 1998 WHO diagnostic criteria for diabetes, they were divided into groups of normal glucose tolerance (NGT), impaired glucose regulation (IGR), and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Hyperuricemia was diagnosed according to the 2010 Chinese Expert Consensus Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Hyperuricemia with Cardiovascular Diseases. Intragroup comparisons of the general demographic information, biochemical and body fat indices by hyperuricemia prevalence were performed to examine the potential association of serum uric acid level and body fat indices. **Results** The hyperuricemia prevalence was 12.2% (24/196), 21.8% (27/170), and 14.6% (30/205), respectively, in NGT, IGR and T2DM groups, showing no significant statistical difference ( $\chi^2=1.042, P=0.594$ ). In NGT group, those with hyperuricemia had greater mean age, and greater average levels of BMI, triacylglycerol, fasting insulin, trunk fat percentage to leg fat percentage (TFP/LFP) ratio, trunk fat mass to limb fat mass (TFM/LFM) ratio, abdominal fat percentage to hip fat percentage (AFP/HFP) ratio, and lower average level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) than those without ( $P<0.05$ ). In IGR group, those with hyperuricemia had higher men ratio, waist-to-hip ratio, TFP/LFP ratio, TFM/LFM ratio, and AFP/HFP ratio, and lower average levels of HDL-C, upper and lower limb fat percentages than those without ( $P<0.05$ ). In T2DM group, Those with hyperuricemia had greater average age and women ratio, and higher average levels of BMI, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, body fat percentage, trunk fat percentage, upper limb fat percentage, and lower limb fat percentage than those without ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that the level of serum uric acid was positively correlated with TFP/LFP ratio, TFM/LFM ratio and AFP/HFP ratio ( $P<0.05$ ) in each group; serum uric acid level was positively correlated with waist-to-hip ratio, but negatively correlated with body fat percentage, trunk fat percentage, upper limb fat percentage, and lower limb fat percentage in NGT and IGR groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum uric acid level and body fat distribution differed significantly among individuals by glucose metabolism, and the serum uric acid level may be closely related to body fat distribution.

**【 Key words 】** Glucose metabolism disorders; Diabetes mellitus; Uric acid; Body fat distribution; Factor analysis, statistical

随着人们生活方式及饮食习惯的改变,糖代谢异常、糖尿病及肥胖症等代谢性疾病的发病率呈逐年上升的趋势。研究发现高尿酸血症是代谢性疾病表现之一,并与多种疾病的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。血尿酸水平的升高亦是2型糖尿病、肥胖症、血脂异常、高血压以及代谢综合征等疾病的重要危险因素<sup>[2]</sup>,但是关于不同糖代谢水平患者血尿酸水平与体脂分布的相关性研究较少。本研究以上海城镇不同糖代谢异常人群为研究对象,探讨了血尿酸水平与体脂分布的相关性。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 2015年选取上海市泥城镇云松社区常住(全年经常在家或在家居住6个月以上)居民571例为研究对象。排除标准:急、慢性炎症性疾病;心、肝、肺疾病;各种肿瘤、结缔组织疾病;近期有创伤史、服

#### 本研究要点:

在对肥胖症的研究中体质指数(BMI)、腰臀比一直是常用以衡量肥胖程度的重要指标,但BMI较容易受到肌肉、骨骼质量的影响,而腰臀比仅可以对内脏和腹部脂肪相对量进行粗略的估计。本研究利用双能X线测定体脂分布的相关指标,其是一种可以准确通过测定全身及不同部位体脂成分而准确评估体脂分布的方法,具有较高的精确度和较好的稳定性。本研究虽然发现不同糖代谢水平的人群血尿酸水平存在差异且与体脂分布存在密切关联,但造成这种差异的确切机制尚不清楚,有待进一步深入研究。

用过糖皮质激素;甲状腺疾病、库欣综合征、肢端肥大症;骨质疏松症;服用影响糖、血脂、骨代谢的药物。

571例受试者中男262例、女309例,年龄30~75岁。

## 1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集全部受试者的基本资料,包括性别、年龄、身高、体质量、腰围、臀围,并计算体质指数(BMI)、腰臀比,  $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ , 腰臀比 = 腰围 / 臀围。

1.2.2 生化指标检测 嘱受试者空腹8~10h后行口服75g葡萄糖耐量试验,检测空腹血糖(FPG)和餐后2h血糖(2hPG)。采用美国贝克曼DXC 800全自动生化分析仪及其试剂检测血尿酸、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FPG、2hPG。采用直接化学发光法检测空腹胰岛素,采用高效液相法检测糖化血红蛋白。

1.2.3 体脂分布测定 采用双能X线吸收测量法(DXA)测量身体各部位脂肪质量及脂肪百分比,脂肪百分比 = 脂肪质量 / (脂肪质量 + 肌肉质量 + 骨骼质量)。根据各部位测量结果,计算全身脂肪百分比(BF%) [即脂肪质量 / 体质量]、躯干脂肪百分比 / 腿部脂肪百分比(TF%/LF%)、躯干脂肪质量 / 四肢脂肪质量(TFM/LFM)。进一步测量腹部(包括内脏脂肪、皮下脂肪)及臀部脂肪质量、脂肪百分比,计算腹臀比(A/G) [即腹部脂肪百分比 / 臀部脂肪百分比]、躯干脂肪百分比(TF%)、上肢脂肪百分比(ULF%)、下肢脂肪百分比(LLF%)。

1.3 分组及观察指标 根据世界卫生组织(WHO)1998年制定的糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>,将受试者分为糖耐量正常组(NGT组)、糖耐量异常组(IGR组)、2型糖尿病组(T2DM组)。根据2010年《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》<sup>[4]</sup>诊断高尿酸血症:男性血尿酸水平 >420  $\mu\text{mol/L}$ 、女性血尿酸水平 >357  $\mu\text{mol/L}$ 。

比较NGT组、IGR组、T2DM组不同血尿酸水平者一般资料、生化指标和体脂指标,并分析不同糖代谢水平者血尿酸水平与各体脂指标的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0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,两组间比较采用成组t检验;不符合正态分布的计量资料以M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以相对数表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同糖代谢水平者高尿酸血症发生率 NGT组196例,其中男94例、女102例,年龄( $58.0 \pm 6.8$ )岁,高尿酸血症24例(12.2%); IGR组170例,其中男77例、

女93例,年龄( $58.7 \pm 7.1$ )岁,高尿酸血症27例(21.8%); T2DM组205例,其中男91例、女114例,年龄( $62.0 \pm 6.2$ )岁,高尿酸血症30例(14.6%)。三组高尿酸血症发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.042$ ,  $P = 0.594$ )。

2.2 NGT组、IGR组、T2DM组不同血尿酸水平者一般资料、生化指标和体脂指标比较 NGT组无高尿酸血症者年龄小于高尿酸血症者, BMI、TG、空腹胰岛素、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 低于高尿酸血症者, HDL-C 高于高尿酸血症者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); NGT组有无高尿酸血症者性别、腰臀比、FPG、2hPG、糖化血红蛋白、TC、LDL-C、BF%、TF%、ULF%、LLF% 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

IGR组无高尿酸血症者男性所占比例、腰臀比、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 低于高尿酸血症者, HDL-C、ULF%、LLF% 高于高尿酸血症者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); IGR组有无高尿酸血症者年龄、BMI、FPG、2hPG、糖化血红蛋白、TC、TG、LDL-C、空腹胰岛素、BF%、TF% 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

T2DM组无高尿酸血症者年龄小低于高尿酸血症者, 女性所占比例、BMI、TC、LDL-C、BF%、TF%、ULF%、LLF% 低于高尿酸血症者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); T2DM组有无高尿酸血症者腰臀比、FPG、2hPG、糖化血红蛋白、TG、HDL-C、空腹胰岛素、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 见表1)。

2.3 不同糖代谢水平者血尿酸水平与各体脂指标的相关性分析 不同糖代谢水平者血尿酸水平与BMI、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 均呈正相关( $P < 0.05$ )。NGT组、IGR组血尿酸水平与腰臀比呈正相关, 与BF%、TF%、ULF%、LLF% 呈负相关( $P < 0.05$ )。T2DM组血尿酸水平与腰臀比、BF%、TF%、ULF%、LLF% 无相关关系( $P > 0.05$ , 见表2)。

## 3 讨论

高尿酸血症、肥胖症以及糖尿病等代谢性疾病因较高的患病率、严重的健康后果以及巨大的经济负担而在世界范围内引起了越来越广泛的关注<sup>[5]</sup>, 越来越多的研究着重于探索其间复杂的致病关系。高尿酸血症作为一种嘌呤代谢障碍性疾病, 被认为与其他多种代谢性疾病的发生发展密切相关<sup>[6]</sup>。COOK等<sup>[7]</sup>选取7735例患者进行研究发现, 当血糖 <8 mmol/L 时血尿酸水平与血糖呈正相关, 而当血糖 >8 mmol/L 时血尿酸水平随之下降。YUAN<sup>[8]</sup>等研究发现从NGT到IGR, 血尿酸水平明显升高, 而从IGR到糖尿病, 血尿酸水平则逐渐降低, 造成这种结果的原因可能是由于高尿酸水平与高胰岛素水平密切相关。在糖尿病早期, 胰岛素抵抗程度

**表 1** NGT 组、IGR 组、T2DM 组不同血尿酸水平者一般资料、生化指标和体脂指标比较

**Table 1** Comparison of general information, biochemical and body fat indices among three groups of individuals stratified by glucose metabolism according to hyperuricemia prevalence

项目	NGT 组 (n=196)				IGR 组 (n=170)				T2DM 组 (n=205)			
	无高尿酸血症 (n=172)	高尿酸血症 (n=24)	检验统计量值	P 值	无高尿酸血症 (n=143)	高尿酸血症 (n=27)	检验统计量值	P 值	无高尿酸血症 (n=175)	高尿酸血症 (n=30)	检验统计量值	P 值
年龄 (岁)	57.6 ± 6.8	60.6 ± 6.2	2.045	<0.05	58.6 ± 7.2	59.4 ± 6.5	0.544	0.587	61.7 ± 6.3	64.1 ± 4.9	2.028	<0.05
性别 (男/女)	79/93	15/9	2.317 <sup>a</sup>	0.128	57/86	20/7	10.730 <sup>a</sup>	<0.05	83/92	8/22	4.472 <sup>a</sup>	<0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 2.8	26.8 ± 4.0	3.157	<0.05	26.2 ± 3.4	27.2 ± 2.8	1.442	0.151	26.6 ± 3.3	28.1 ± 3.7	2.217	<0.05
腰臀比	0.86 ± 0.07	0.89 ± 0.05	1.830	0.068	0.87 ± 0.07	0.91 ± 0.05	3.036	<0.05	0.90 ± 0.17	0.89 ± 0.06	-0.080	0.934
FPG [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	5.42 (5.15, 5.69)	5.38 (5.15, 5.73)	-0.400 <sup>b</sup>	0.968	5.72 (5.36, 6.17)	5.77 (5.46, 6.26)	-0.930	0.352 <sup>b</sup>	7.38 (6.39, 8.61)	7.14 (6.16, 8.46)	-0.450 <sup>b</sup>	0.653
2hPG (mmol/L)	6.19 ± 1.13	6.08 ± 1.19	-0.415	0.678	8.65 ± 1.16	8.47 ± 1.31	-0.770	0.464	13.29 ± 4.14	12.99 ± 3.35	-0.310	0.758
糖化血红蛋白 (%)	5.69 ± 0.44	5.78 ± 0.31	0.990	0.323	5.88 ± 0.85	5.86 ± 0.35	-0.120	0.904	7.27 ± 1.37	7.38 ± 1.27	0.448	0.654
TC [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	5.01 (4.51, 5.55)	4.79 (4.26, 5.51)	-0.880 <sup>b</sup>	0.380	5.11 (4.49, 5.82)	5.17 (4.44, 6.32)	-1.050 <sup>b</sup>	0.296	5.18 (4.37, 5.71)	5.41 (4.82, 6.14)	-2.140 <sup>b</sup>	<0.05
TG (mmol/L)	1.31 ± 0.62	2.20 ± 2.65	3.775	<0.05	1.62 ± 1.50	2.02 ± 1.08	1.341	0.182	2.01 ± 2.62	2.25 ± 1.04	0.588	0.557
HDL-C (mmol/L)	1.37 ± 0.31	1.23 ± 0.33	-2.121	<0.05	1.34 ± 0.32	1.20 ± 0.20	-2.140	<0.05	1.28 ± 0.31	1.27 ± 0.29	-0.160	0.875
LDL-C (mmol/L)	3.52 (3.03, 3.96)	3.26 (2.87, 3.62)	-1.530 <sup>b</sup>	0.127	3.57 (3.09, 4.21)	3.81 (3.25, 4.76)	-1.550 <sup>b</sup>	0.121	3.58 (2.98, 4.12)	3.87 (3.28, 4.38)	-2.220 <sup>b</sup>	<0.05
空腹胰岛素 (mU/L)	6.72 ± 3.72	8.81 ± 4.71	2.488	<0.05	8.44 ± 4.96	8.50 ± 2.85	-0.060	0.954	13.81 ± 4.11	12.73 ± 8.65	-0.140	0.889
BF% (%)	33.89 ± 7.19	33.51 ± 7.24	-2.420	0.809	35.62 ± 7.13	32.85 ± 8.78	-1.790	0.076	35.77 ± 6.39	39.02 ± 5.10	2.660	<0.05
TF%/LF%	1.15 ± 1.17	1.26 ± 1.11	3.066	<0.05	1.18 ± 0.16	1.30 ± 0.17	3.474	<0.05	1.26 ± 0.17	1.27 ± 0.14	0.479	0.632
TFM/LFM	1.31 ± 0.25	1.46 ± 1.15	3.086	<0.05	1.36 ± 0.23	1.52 ± 0.23	3.737	<0.05	1.48 ± 0.23	1.49 ± 0.18	0.366	0.715
A/G	1.17 ± 0.19	1.31 ± 0.16	3.298	<0.05	1.21 ± 0.17	1.34 ± 0.15	3.647	<0.05	1.27 ± 0.18	1.28 ± 0.14	0.261	0.795
TF% (%)	36.45 ± 7.30	37.13 ± 7.36	0.426	0.670	38.69 ± 7.18	37.98 ± 7.13	-0.470	0.639	39.34 ± 6.61	42.83 ± 5.33	2.676	<0.05
ULF% (%)	36.39 ± 11.53	34.20 ± 10.80	-0.880	0.380	38.19 ± 9.94	33.93 ± 10.56	-2.020	<0.05	37.80 ± 9.68	42.55 ± 7.94	2.565	<0.05
LLF% (%)	32.19 ± 7.52	29.85 ± 7.78	-1.424	0.156	33.28 ± 7.16	30.22 ± 7.46	-2.030	<0.05	31.82 ± 7.00	34.59 ± 5.60	2.036	<0.05

注: <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值, <sup>b</sup> 为 Z 值, 余检验统计量值为 t 值; NGT 组 = 糖耐量正常组, IGR 组 = 糖耐量异常组, T2DM 组 = 2 型糖尿病组, FPG = 空腹血糖, 2hPG = 餐后 2 h 血糖, TC = 总胆固醇, TG = 三酰甘油, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, BF% = 全身脂肪百分比, TF%/LF% = 躯干脂肪百分比 / 腿部脂肪百分比, TFM/LFM = 躯干脂肪质量 / 四肢脂肪质量, A/G = 腰臀比, TF% = 躯干脂肪百分比, ULF% = 上肢脂肪百分比, LLF% = 下肢脂肪百分比

**表 2** 不同糖代谢水平者血尿酸水平与各体脂指标的相关性分析

**Table 2** Correlation analysis of serum uric acid level and body fat indices in three groups of individuals stratified by glucose metabolism

指标	NGT 组 (n=196)		IGR 组 (n=170)		T2DM 组 (n=205)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI	0.271	<0.001	0.063	0.416	0.236	0.001
腰臀比	0.291	<0.001	0.342	<0.001	0.082	0.244
BF%	-0.315	<0.001	-0.362	<0.001	0.010	0.887
TF%/LF%	0.335	<0.001	0.399	<0.001	0.157	0.025
TFM/LFM	0.340	<0.001	0.379	<0.001	0.186	0.007
A/G	0.369	<0.001	0.420	<0.001	0.248	<0.001
TF%	-0.219	0.002	-0.198	0.009	0.530	0.452
ULF%	-0.311	<0.001	-0.347	<0.001	-0.046	0.512
LLF%	-0.389	<0.001	-0.365	<0.001	-0.053	0.449

更重, 体内存在高胰岛素水平, 而在胰岛素抵抗状态下, 糖酵解中间产物向 5-磷酸核糖及磷酸核糖焦磷酸转移, 进而促进血尿酸生成; 此外, 胰岛素抵抗还可以增加肝脏脂肪的合成, 从而导致嘌呤代谢紊乱及血尿酸水

平升高<sup>[9]</sup>。

国外研究发现, 高尿酸血症是肥胖症的影响因素, 肥胖症可导致高尿酸血症的发生<sup>[10]</sup>, 而肥胖又与糖调节异常以及糖尿病的发生密不可分。在对肥胖症的研究中 BMI、腰臀比一直是常用以衡量肥胖程度的重要指标, 但 BMI 较容易受到肌肉、骨骼质量的影响, 而腰臀比仅可以对内脏和腹部脂肪相对量进行粗略的估计, 是否存在其他更为精确指标能够对全身肥胖程度进行评估以及研究与其他因素之间的相关性, 这对肥胖、糖脂代谢异常以及代谢综合征的诊断和治疗至关重要。DXA 是一种可以准确地通过测定全身及不同部位体脂成分而评估体脂分布的方法, 具有较高的精确度和较好的稳定性<sup>[11]</sup>。既往研究发现, DXA 评估的 BF% 诊断肥胖症的灵敏度明显高于 BMI<sup>[12]</sup>。此外, 与 BMI、腰臀比相比, BF% 对 2 型糖尿病有着更好的预测价值<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, NGT 组无高尿酸血症者年龄小于高尿酸血症者, BMI、TG、空腹胰岛素、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 低于高尿酸血症者, HDL-C 高于高尿

酸血症者 ( $P<0.05$ ) ; IGR 组无高尿酸血症者男性所占比例、腰臀比、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 低于高尿酸血症者, HDL-C、ULF%、LLF% 高于高尿酸血症者 ( $P<0.05$ ) ; T2DM 组无高尿酸血症者年龄小低于高尿酸血症者, 女性所占比例、BMI、TC、LDL-C、BF%、TF%、ULF%、LLF% 低于高尿酸血症者 ( $P<0.05$ ) ; 提示无论在正常人群还是糖调节受损的人群中, 与无高尿酸血症者相比, 高尿酸血症患者的 BMI、腰臀比、BF%、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 均明显增高。本研究结果还显示, 不同糖代谢水平者血尿酸水平与 BMI、TF%/LF%、TFM/LFM、A/G 均呈正相关 ( $P<0.05$ ) ; 与另外一项评估 BMI、腰臀比、皮下脂肪面积、腹内脂肪面积与血尿酸水平关系的研究结果一致, 即体内脂肪含量与尿酸的代谢密切相关<sup>[14]</sup>。血尿酸水平的升高可能是由于肥胖患者体内脂肪蓄积导致尿酸合成亢进以及胰岛素抵抗进而引起尿酸排泄率低下相关<sup>[15]</sup>。

综上所述, 不同糖代谢水平人群血尿酸水平与体脂分布存在密切关联, 因此选择较好的体脂分布指标以评估高尿酸血症的发生对早期干预高尿酸血症具有更积极的预测作用, 但其确切机制尚有待进一步深入研究。

作者贡献: 肖元元、魏丽进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析; 肖元元、姜智峰负责数据收集和统计学处理, 撰写论文; 肖元元、姜智峰、蒋伏松、祝超瑜、高清歌负责数据整理; 肖元元进行结果的分析与解释; 魏丽进行论文修订, 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] ZHANG S, WANG Y, CHENG J, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25 (6) : 700-709. DOI: 10.2174/1381612825666190408122557.
- [2] YAMADA A, SATO K K, KINUHATA S, et al. Association of visceral fat and liver fat with hyperuricemia [J]. *Arthritis Care Res: Hoboken*, 2016, 68 (4) : 553-561. DOI: 10.1002/acr.22729.
- [3] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7) : 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识 [J]. *中国综合临床*, 2010, 26 (7) : 780-784. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-6315.2010.07.042.
- [5] CHEN M Y, ZHAO C C, LI T T, et al. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40009. DOI: 10.1038/srep40009.
- [6] SHARAF EL DIN U A A, SALEM M M, ABDULAZIM D O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review [J]. *J Adv Res*, 2017, 8 (5) : 537-548. DOI: 10.1016/j.jare.2016.11.004.
- [7] COOK D G, SHAPER A G, THELLE D S, et al. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study [J]. *Postgrad Med J*, 1986, 62 (733) : 1001-1006. DOI: 10.1136/pgmj.62.733.1001.
- [8] YUAN H J, YANG X G, SHI X Y, et al. Association of serum uric acid with different levels of glucose and related factors [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (10) : 1443-1448.
- [9] BOCK G, DALLA MAN C, CAMPIONI M, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (12) : 3536-3549. DOI: 10.2337/db06-0319.
- [10] KIM T H, LEE S S, YOO J H, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4 (1) : 3. DOI: 10.1186/1758-5996-4-3.
- [11] MATSSON S, THOMAS B J. Development of methods for body composition studies [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51 (13) : R203-228. DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/r13.
- [12] OKORODUDU D O, JUMEAN M F, MONTORI V M, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34 (5) : 791-799. DOI: 10.1038/ijo.2010.5.
- [13] MI S Q, YIN P, HU N, et al. BMI, WC, WHtR, VFI and BFI: which indicator is the most efficient screening index on type 2 diabetes in Chinese community population [J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26 (6) : 485-491. DOI: 10.3967/0895-3988.2013.06.009.
- [14] 尹雪瑶, 周嘉强, 余丹, 等. 尿酸与腹型肥胖及代谢综合征相关性研究 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53 (1) : 13-18. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2014.01.004.
- [15] YIN X Y, ZHOU J Q, YU D, et al. The correlation between serum uric acid level and abdominal obesity or metabolic syndrome [J]. *Chin J Intern Med*, 2014, 53 (1) : 13-18. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2014.01.004.
- [15] MATSUURA F, YAMASHITA S, NAKAMURA T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity [J]. *Metabolism*, 1998, 47 (8) : 929-933. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90346-8.

(收稿日期: 2020-06-21; 修回日期: 2021-03-05)

(本文编辑: 毛亚敏)

· 论著 ·

## 镜像疗法联合减重平板步行训练对脑卒中偏瘫患者步行功能的改善效果研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

柳忠, 梁天佳\*

**【摘要】** 背景 步行功能障碍是脑卒中后常见并发症之一, 会严重影响患者日常生活能力, 如何尽早改善脑卒中患者步行功能尤为重要, 而临床鲜见通过镜像疗法 (MT) 联合减重平板步行训练 (BWSTT) 促进脑卒中患者步行功能的相关报道。**目的** 观察 MT 联合 BWSTT 对脑卒中偏瘫患者步行功能的改善效果。**方法** 选取 2019 年 5 月—2020 年 9 月在广西医科大学第二附属医院康复医学科治疗的脑卒中偏瘫患者 120 例, 依据随机数字表法分为常规组 ( $n=40$ )、减重组 ( $n=40$ ) 和联合组 ( $n=40$ )。三组患者均接受常规康复治疗, 减重组患者在此基础上增加 BWSTT, 联合组患者在减重组基础上增加 MT; 每周训练 6 d, 共持续 4 周。比较三组患者治疗前和治疗后 Fugl-Meyer 评定量表 (FMA) 中的下肢部分 (FMA-LE) 评分、Holden 步行功能分级 (HFAC)、Berg 平衡量表 (BBS) 评分、改良 Barthel 指数 (MBI)、6 min 步行测试 (6MWT) 结果。**结果** 三组患者治疗前 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI、6MWT 结果比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 减重组、联合组患者治疗后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI、6MWT 均优于常规组 ( $P<0.05$ ); 联合组患者治疗后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI、6MWT 结果优于减重组 ( $P<0.05$ )。三组患者治疗后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI 和 6MWT 结果均优于组内治疗前 ( $P<0.05$ )。**结论** 在常规康复治疗的基础上辅以 MT 联合 BWSTT 可有效改善脑卒中偏瘫患者的步行功能。

**【关键词】** 卒中; 偏瘫; 镜像疗法; 减重平板步行训练; 步行功能; 治疗结果

**【中图分类号】** R 743 R 682.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.482

柳忠, 梁天佳. 镜像疗法联合减重平板步行训练对脑卒中偏瘫患者步行功能的改善效果研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2680-2685. [www.chinagp.net]

LIU Z, LIANG T J. Effect of mirror therapy combined with body weight supported treadmill training on walking function in post-stroke hemiplegia patients [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2680-2685.

### Effect of Mirror Therapy Combined with Body Weight Supported Treadmill Training on Walking Function in Post-stroke Hemiplegia Patients LIU Zhong, LIANG Tianjia\*

Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

\*Corresponding author: LIANG Tianjia, Chief physician, Professor; E-mail: ltj668@163.com

**【Abstract】** **Background** Walking dysfunction is a common post-stroke complication, seriously affecting the daily living ability. So it is particularly important to take measures to improve walking function in stroke patients as soon as possible. There are few reports about improving walking function in stroke patients using mirror therapy (MT) combined with body weight supported treadmill training (BWSTT). **Objective** To investigate the effect of MT combined with BWSTT on walking function in post-stroke hemiplegia patients. **Methods** A total of 120 post-stroke hemiplegia patients who were hospitalized from May 2019 to September 2020 in Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University were recruited, and randomly divided into conventional group ( $n=40$ ), BWSTT group ( $n=40$ ) and combination group ( $n=40$ ) by random number table. All groups underwent regular rehabilitation therapy, the BWSTT group underwent BWSTT and combination group underwent MT and BWSTT additionally, for 6 days per week, for a total of 4 weeks. The three groups were evaluated by Fugl-Meyer assessment of lower extremity (FMA-LE), Holden Functional Ambulation Classification (HFAC), Berg Balance Scale (BBS), modified Barthel index (MBI), and 6-minute walking test (6MWT) before and after intervention. **Results** The assessment results of FMA-LE, HFAC, BBS, MBI and 6MWT were similar across the groups before intervention ( $P>0.05$ ). After intervention, the assessment results of above-mentioned five items improved in all groups ( $P<0.05$ ), but improved more significantly in BWSTT and combination groups ( $P<0.05$ ). Furthermore, the combination

基金项目: 广西壮族自治区康复临床重点专科建设项目 (桂卫医发 [2018] 6 号)

530007 广西南宁市, 广西医科大学第二附属医院康复医学科

\*通信作者: 梁天佳, 主任医师, 教授; E-mail: ltj668@163.com

本文数字出版日期: 2021-03-30

group showed better post-intervention assessment results of FMA-LE, HFAC, BBS, MBI and 6MWT than BWSTT group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Regular rehabilitation therapy with MT and BWSTT may effectively improve the recovery of walking function in post-stroke hemiplegia patients.

**【Key words】** Stroke; Hemiplegia; Mirror therapy; Body weight supported treadmill training; Walking function; Treatment outcome

脑卒中是致残率较高的疾病, 70% 以上的患者存在不同程度的功能障碍<sup>[1]</sup>。脑卒中患者偏瘫导致感觉、运动及平衡功能障碍, 不仅限制其日常生活活动能力, 步行能力也极大受损<sup>[2]</sup>, 患者又渴望尽早走起来, 因此改善步行功能是脑卒中康复治疗的重要任务之一<sup>[3]</sup>。虽然患者可以通过机体自行恢复及日常康复治疗恢复一定步行功能, 但仍有许多患者不能独立行走<sup>[4]</sup>。因此康复治疗师应该如何使用更有效、便捷的方法来改善脑卒中患者步行功能值得探讨。有研究发现脑卒中患者早期通过减重平板步行训练 (body weight supported treadmill training, BWSTT) 可减轻下肢负重, 尽早开始步行训练可以改善患者的步行功能<sup>[5]</sup>。近年来有研究发现镜像神经元系统在动作认知、动作理解、模仿学习、意图理解、社会认知、情绪等方面起着重要作用<sup>[6]</sup>; 镜像疗法 (mirror therapy, MT) 对脑卒中患者运动功能的恢复效果极有可能是通过激活镜像神经元系统来促使大脑发生功能重组和可塑性改变<sup>[7]</sup>。THIEME 等<sup>[8]</sup>证实 MT 对脑卒中后下肢功能有积极的恢复作用。目前 MT 在国内主要应用于单纯的上肢或下肢训练, 且还是处于卧位或非负重坐位进行的肢体运动操作, 关于 MT 联合 BWSTT 对脑卒中患者步行功能改善效果的研究罕有。因此, 本研究探讨了 MT 联合 BWSTT 对脑卒中偏瘫患者步行功能的改善效果, 旨在为脑卒中偏瘫患者的步行功能恢复提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月—2020 年 9 月在广西医科大学第二附属医院康复医学科治疗的脑卒中偏瘫患者 120 例, 依据随机数字表法分为常规组 ( $n=40$ )、减重组 ( $n=40$ ) 和联合组 ( $n=40$ )。纳入标准: (1) 符合中华医学会神经病学分会制定的脑卒中诊断标准<sup>[9]</sup>, 并经颅脑 CT 或 MRI 检查证实; (2) 首发脑卒中, 且病程  $\leq 2$  个月; (3) 意识清晰, 病情稳定, 可配合治疗; (4) 年龄 35~75 岁; (5) 下肢 Brunnstrom 分期  $\geq$  III 期, 伴有步行功能障碍, 但在部分辅助下可步行; (6) 对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 存在严重脏器功能衰竭; (2) 严重认知障碍; (3) 因突发其他疾病而终止康复治疗。本研究经广西医科大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 三组患者均接受常规的康复护理、药物及康复治疗。常规康复方法主要有: 肢体关节活动训

练、肌肉牵伸训练、肌力训练、起立姿势控制重心转移动作训练, 静态、动态平衡训练 (包括坐、站、步行平衡训练), 常规步行训练 ( $30 \text{ min} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 作业治疗, 针灸推拿, 功能性电刺激, Boath 技术、PNF 技术、Brunnstrom 技术等提高日常生活能力治疗。训练  $120 \text{ min/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 每周训练 6 d, 共持续 4 周。

减重组患者在上述治疗基础上增加 BWSTT, 平板坡度刚开始保持  $0^\circ$ , 运行速度在  $0.15 \sim 0.45 \text{ m/s}$ , 减重量从体质量的 35% 开始, 患者适应 BWSTT 后, 可以逐渐降至体质量的 15% 或完全负重。训练强度及时间需要循序渐进, 在训练过程中要确保有康复治疗师或家属在旁边, 如遇患者出现不适及时暂停治疗。训练  $30 \text{ min/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 每周训练 6 d, 共持续 4 周。

联合组患者在减重组的基础上每天增加 MT。训练前由康复治疗师向患者说明并示范, 教会患者如何配合 MT 联合 BWSTT。在训练前评估患者下肢是否需要佩戴矫形鞋等辅助器具。康复治疗师在 BWSTT 期间始终监控患者。在每次训练开始时, 康复治疗师应给予口头指示并调整 BWSTT 速度, 根据每例患者的情况制定合适的步行速度及强度等; 鼓励患者在需要时使用 BWSTT 的扶手作为支撑。此外, 治疗师在训练期间可向患者提供帮助。患者在跑步机上行走时, 在双腿之间安装双面平面镜 (见图 1)。双面平面镜中可观察患者健侧下肢的反射图像。可以根据患者的需要左右调整镜子, 且可上下移动以增强反射图像。康复治疗师提示患者在行走时观察健侧镜子的表面、健侧下肢的反射, 并在镜子前适当放置脚部; 鼓励患者想象镜面上的肢体就是患侧下肢, 积极主动去迈步。如早期患者不能左右交替摆动患侧下肢节律性步行, 康复治疗师可给予“左-右-左”的步行口令, 并可协助其偏瘫下肢屈髋屈膝迈步, 最好能走出踏步步态, 让患者充分运动起来 (见图 2)。训练  $30 \text{ min/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 每周训练 6 d, 共持续 4 周。

1.3 评定标准 由康复评定小组对治疗前及治疗 4 周后对患者进行评估。评估工具/方法包括 (1) Fugl-Meyer 评定量表 (FMA) 中的下肢部分 (FMA-LE), 共 17 项 34 分<sup>[10]</sup>; (2) Holden 步行功能分级 (Holden Functional Ambulation Classification, HFAC), 共分为 0~5 级<sup>[11]</sup>; (3) Berg 平衡量表 (Berg Balance Scale, BBS)<sup>[12]</sup>, 采用 14 个动作进行评定, 每个动作依据完

成质量分为0~4分，总分56分；（4）改良 Barthel 指数（modified Barthel Index, MBI）<sup>[13]</sup>，共10项，总分100分；（5）6 min 步行测试（6MWT）<sup>[14]</sup>。以上评估工具方法的评分或评级越高、6 min 步行距离越长，表示患者步行功能越好。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。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，组间两两比较采用LSD-*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，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者一般资料比较 三组患者性别、年龄、偏瘫侧、病程、卒中类型比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，见表1），具有可比性。

2.2 三组患者治疗前后FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI、6MWT比较 三组患者治疗前FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI、6MWT比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；三组患者治疗后FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI、6MWT比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。减重组、联合组患者治疗后FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI高于常规组，6MWT步行距离长于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；联合组患者治疗后FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI高于常规组，6MWT步行距离长于减重组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。三组患者治疗后FMA-LE评分、HFAC、BBS评分、MBI高于组内治疗前，6MWT步行距离长于组内治疗前，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见

表2）。

## 3 讨论

脑卒中后肢体偏瘫、不能独立行走给许多患者的生活、工作和学习带来极大的困难，因此步行功能是脑卒中患者最迫切需要恢复的功能之一。目前国内绝大部分对MT的应用还局限于单纯的肢体肌力、感觉等方面的训练，忽视了人作为一个整体进行康复的原则。一个人的独立行走必须具备相应的肌力、平衡能力、协调能力、下肢感觉反馈等要素，因此在训练脑卒中患者步行过程中不能总是让患者处于仰卧位或坐位，应调动患者充分利用躯干核心、视觉反馈及左右肢体节律性摆动等功能，让患者站起来走动。

MT利用平面镜成像原理，将健侧活动的画面复制到患侧，让患者想象患侧运动，通过视错觉、视觉反馈、本体感觉以及虚拟现实等多种信号刺激大脑中枢，同时联合相应的康复治疗方法来促进肢体功能的恢复<sup>[15]</sup>。近年来MT已广泛应用于改善脑卒中后各种功能障碍。

表1 三组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	偏瘫侧 (左/右)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	卒中类型 (脑梗死 / 脑出血)
常规组	40	25/15	52.1 ± 13.4	18/22	12.7 ± 4.2	27/13
减重组	40	26/14	53.1 ± 12.8	19/21	11.2 ± 4.6	26/14
联合组	40	24/16	52.1 ± 13.2	20/20	11.9 ± 4.7	25/15
$\chi^2 (F)$ 值		0.452	0.665 <sup>a</sup>	0.328	0.445 <sup>a</sup>	0.183
P 值		0.497	0.513	0.401	0.294	0.781

注：<sup>a</sup>为F值



图1 安装镜像治疗仪的平板跑台  
Figure 1 A treadmill with mirror therapy apparatus



图2 患者在平板跑台上进行镜像疗法步行训练  
Figure 2 A patient performs walking training as a mirror therapy option on a treadmill

龙耀斌等<sup>[16]</sup>进行的随机对照试验发现 MT 可降低急性脑卒中患者误吸风险,改善患者吞咽功能。吴静华等<sup>[17]</sup>检索数据库后进行了大量有关 MT 对脑卒中患者下肢运动、平衡功能和步行能力效果的分析,发现 MT 可改善脑卒中患者下肢功能、平衡功能及步行能力。ARYA 等<sup>[18]</sup>研究发现 MT 可改善脑卒中患者步行能力及步态。MT 基本原理主要有:(1)视觉反馈——运动观察;(2)镜像神经系统激活——大脑可塑性;(3)运动神经通路易化——双侧运动;(4)习得性废用减轻——肢体存在感增强<sup>[19]</sup>。MT 通过给予患者暗示、鼓励等心理支持及操作性训练增加患者主动康复的意愿,促进本体感觉提高,刺激大脑主要运动皮质,促进脑功能重塑,从而诱发运动功能,易化患者患侧部分运动通路,促进肢体运动功能恢复<sup>[20]</sup>。

本研究试图观察 MT 联合 BWSTT 对脑卒中偏瘫患者步行功能的影响,该训练将步行三要素(负重、迈步、平衡)有机结合,建立了脑卒中偏瘫患者早期步行功能正常模式<sup>[21]</sup>。BWSTT 在脑卒中偏瘫患者中的应用旨在帮助患者在下肢肌力不足时对身体进行减负,保持患者的身体在行走过程中时刻保持直立,同时让患者下肢得以充分诱发屈髋、屈膝、踝背伸运动,更好地调控患侧下肢步行时廓清运动<sup>[22-23]</sup>。

本研究结果显示,三组患者治疗前 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI、6MWT 结果比较无差异;减重组、联合组患者治疗后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI 高于常规组,6MWT 步行距离长于常规组;联合组患者治疗后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI 高于常规组,6MWT 步行距离长于减重组;三组患者治疗后 FMA-LE 评分、FAC、BBS 评分、MBI 高于组内治疗前,

6MWT 步行距离长于组内治疗前;说明减重组和联合组患者的康复效果优于常规组,联合组优于减重组,分析原因为联合组患者每天在 MT 联合 BWSTT 过程中已经建立起步行所需要的基本要素和能力。BRODERICK 等<sup>[24]</sup>进行的随机对照试验中对治疗组脑卒中患者给予 BWSTT 联合镜像疗法,对照组给予假镜像疗法,30 min/d,治疗 4 周,训练结束后发现治疗组下肢运动功能及步行能力明显优于对照组,表明 MT 联合 BWSTT 可有效改善脑卒中步行功能以及日常生活活动能力,其主要原因可能在于:MT 联合 BWSTT 过程中,患者在 BWSTT 减重吊带的保护下双下肢步行时的负重减轻,消除了患者步行时怕跌倒的恐惧心理,同时通过 MT 让患者主动参与到步行训练中来,进行对称性运动,广泛激活大脑运动皮质区,从而通过镜像视觉反馈、易化患侧部分运动通路,二者互相补充,进一步促进下肢步行能力恢复,从而提高脑卒中患者的日常生活活动能力。早期重复、完整的步态训练还可以强化躯干核心肌群,防止肌肉萎缩,减少因长期制动带来的并发症,提高心肺功能,改善步行、运动功能和平衡功能<sup>[25]</sup>。

综上所述,在常规康复治疗的基础上辅以 MT 联合 BWSTT 可以进一步提高脑卒中偏瘫患者步行功能的恢复效果,值得临床康复使用。同时笔者期待更多基于该理论的前瞻性、多中心、大样本的临床随机对照研究的实施和验证,以早日实现脑卒中康复的突破,帮助千千万万患者早日康复。

作者贡献:柳忠进行文章的构思与设计,文献、数据的收集、整理与分析,文章撰写和修订;柳忠、梁天佳进行研究的实施与可行性分析;梁天佳负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责及监督管理。

表 2 三组患者治疗前后 FMA-LE 评分、HFAC、BBS 评分、MBI、6MWT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of FMA-LE score, FAC, BBS score, MBI and 6MWT in three groups before and after treatment

组别	例数	FMA-LE 评分(分)				HFAC(级)			
		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
常规组	40	18.32 ± 3.04	22.17 ± 3.46	8.721	0.001	2.15 ± 0.52	2.97 ± 0.43	5.136	0.013
减重组	40	18.79 ± 3.13	25.19 ± 3.27 <sup>a</sup>	9.055	0.002	2.09 ± 0.78	3.15 ± 0.49 <sup>a</sup>	4.063	0.001
联合组	40	18.18 ± 3.26	27.72 ± 3.40 <sup>ab</sup>	8.817	<0.001	2.29 ± 0.56	3.57 ± 0.47 <sup>ab</sup>	4.801	<0.001
$F$ 值		0.078	12.672			1.171	8.624		
$P$ 值		0.779	<0.001			0.278	<0.001		

组别	BBS 评分(分)				MBI				6MWT(m)			
	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	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	$P$ 值
常规组	30.35 ± 3.05	35.13 ± 3.45	2.159	0.006	46.15 ± 0.52	63.97 ± 0.49	5.138	0.015	51.48 ± 10.18	141.97 ± 0.49	5.138	0.015
减重组	30.18 ± 3.30	38.71 ± 3.24 <sup>a</sup>	3.487	0.037	46.21 ± 0.37	70.21 ± 0.53 <sup>a</sup>	4.083	0.006	49.71 ± 10.73	177.43 ± 0.65 <sup>a</sup>	5.693	0.012
联合组	30.59 ± 3.21	42.78 ± 3.47 <sup>ab</sup>	5.883	<0.001	47.28 ± 0.56	76.52 ± 0.44 <sup>ab</sup>	5.572	<0.001	50.13 ± 11.29	255.52 ± 0.44 <sup>ab</sup>	5.572	<0.001
$F$ 值	3.578	6.729			1.171	8.602			1.019	7.605		
$P$ 值	0.472	<0.001			0.283	<0.001			0.284	<0.001		

注:FMA-LE=Fugl-Meyer 评定量表中的下肢部分, HFAC=Holden 步行功能分级, BBS=Berg 平衡量表, MBI=改良 Barthel 指数, 6MWT=6 min 步行测试;与常规组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ;与减重组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$

本文无利益冲突。

### 本研究局限性:

本研究需要选取能积极配合、有较强的重新步行欲望的脑卒中偏瘫患者作为研究对象。由于时间、人力及物力等限制,本研究仅对患者在院治疗期间进行观察,未对其进行更长时间的随访跟踪,未能确定镜像疗法(MT)联合减重平板步行训练(BWSTT)对脑卒中患者步行功能康复的远期影响。建议今后的研究适当延长随访时间,以观察MT联合BWSTT对脑卒中患者步行功能康复的远期影响。

### 参考文献

- [1] 黄晓琳, 燕铁斌. 康复医学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 151.
- [2] MORKISCH N, THIEME H, DOHLE C. How to perform mirror therapy after stroke? Evidence from a meta-analysis [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37(5): 421-435. DOI: 10.3233/rnn-190935.
- [3] PARK C S, AN S H. Reliability and validity of the modified functional ambulation category scale in patients with hemiparesis [J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(8): 2264-2267. DOI: 10.1589/jpts.28.2264.
- [4] WESSELHOFF S, HANKE T A, EVANS C C. Community mobility after stroke: a systematic review [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2018, 25(3): 224-238. DOI: 10.1080/10749357.2017.1419617.
- [5] 陈丽娜, 纵亚, 杨加亮, 等. 减重步行训练对脑卒中早期偏瘫患者步行能力恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28(5): 343-345. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1424.2006.05.019.
- [6] MAO H, LI Y, TANG L, et al. Effects of mirror neuron system-based training on rehabilitation of stroke patients [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01729. DOI: 10.1002/brb3.1729.
- [7] HAMZEI F, ERATH G, KÜCKING U, et al. Anatomy of brain lesions after stroke predicts effectiveness of mirror therapy [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(6): 3628-3641. DOI: 10.1111/ejn.14698.
- [8] THIEME H, MEHRHOLZ J, POHL M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3): CD008449. DOI: 10.1002/14651858.cd008449.pub2.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南2015 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(8): 629-643. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2015.08.003.
- [10] 王玉龙. 康复功能评定学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 427-435.
- [11] 赵秋云, 林强, 杨婷, 等. 减重步行训练及肌张力对脑卒中患者下肢运动功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(11): 821-825. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2018.11.004.
- [12] 朱迪, 朱科赢, 王礼轩, 等. 镜像疗法联合头穴透刺应用于脑卒中后患者下肢功能康复训练的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(5): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2019.05.007.
- [13] ZHU D, ZHU K Y, WANG L X, et al. The effect of the mirror therapy combined with scalp acupuncture used in training lower extremity function of stroke patients [J]. *Chin J Rehabilitation Med*, 2019, 34(5): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2019.05.007.
- [14] 梁天佳, 吴小平, 伍明, 等. 平行杠上支撑训练对偏瘫患者上肢功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(4): 295-297. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2013.04.013.
- [15] LIANG T J, WU X P, WU M, et al. Effect of parallel bar support training on upper limb functional recovery in patients with hemiplegia [J]. *Chin J Phys Med Rehabilitation*, 2013, 35(4): 295-297. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2013.04.013.
- [16] MAYR A, KOFLER M, QUIRBACH E, et al. Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(4): 307-314. DOI: 10.1177/1545968307300697.
- [17] THIEME H, MEHRHOLZ J, POHL M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3): CD008449. DOI: 10.1002/14651858.cd008449.pub2.
- [18] 龙耀斌, 张红敏. 镜像疗法对急性期脑卒中吞咽障碍的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(9): 1078-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.09.020.
- [19] LONG Y B, ZHANG H M. Effect of mirror therapy on acute stroke dysphagia [J]. *Chin J Rehabilitation Theory Pract*, 2015, 21(9): 1078-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.09.020.
- [20] 吴静华, 吴菊芬, 匡丹, 等. 镜像疗法对脑卒中患者下肢运动、平衡功能和步行能力效果的Meta分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(9): 1015-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2020.09.004.
- [21] WU J H, WU J F, KUANG D, et al. Effects of mirror therapy on lower-limb motor, balance and walking after stroke: a Meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2020, 26(9): 1015-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2020.09.004.
- [22] ARYA K N, PANDIAN S, KUMAR V. Effect of activity-based mirror therapy on lower limb motor-recovery and gait in stroke: a randomised controlled trial [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2019, 29(8): 1193-1210. DOI: 10.1080/09602011.2017.1377087.
- [23] 丁力, 贾杰. “镜像疗法”作为一种康复治疗技术的新进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(5): 509-512. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.05.023.
- [24] LI Y, YAO W, LI T, et al. The effects of action observation supported treadmill training and muscle tone on motor function of lower extremities of stroke survivors [J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018, 40(11): 821-825. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2018.11.004.

## 多囊卵巢综合征患者参与决策的影响因素研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

郭旭芳<sup>1</sup>, 刘欢<sup>1</sup>, 吴丽萍<sup>2</sup>, 高川<sup>1</sup>, 何仲<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 随着医疗模式的发展,共同决策成为促进医疗卫生事业发展的关键举措。深入了解多囊卵巢综合征(PCOS)患者参与决策的态度和实际情况有利于帮助患者做出更加满意的临床决策。目的 了解PCOS患者参与决策的倾向,并探讨其影响因素。方法 选取2020年4—6月于北京协和医院妇科内分泌中心、云南省第一人民医院生殖妇科就诊的PCOS患者为研究对象,调查其一般资料,并采用决策倾向性量表(CPS)评价患者决策参与倾向和实际决策情况。采用单因素分析和多因素Logistic回归分析探究PCOS患者参与决策的影响因素。结果 本研究共发放问卷240份,回收问卷240份,其中有效问卷234份,有效回收率为97.5%(其中云南省有效问卷119份,北京市有效问卷115份)。234例患者中决策参与倾向主动型12例(5.1%),合作型153例(65.4%),被动型69例(29.5%);实际决策情况主动型13例(5.6%),合作型85例(36.3%),被动型136例(58.1%)。两所三甲医院PCOS患者决策参与倾向与实际决策情况比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,文化程度[ $OR=17.840, 95\%CI(6.175, 51.539)$ ]、家庭月收入[ $OR=3.074, 95\%CI(1.528, 6.144)$ ]是PCOS患者决策参与倾向的影响因素( $P<0.05$ );文化程度[ $OR=4.529, 95\%CI(2.468, 8.311)$ ]、家庭月收入[ $OR=1.461, 95\%CI(1.045, 2.044)$ ]是PCOS患者实际决策情况的影响因素( $P<0.05$ )。结论 多数PCOS患者参与决策意识积极,但是实际参与程度低。文化程度较高、家庭月收入高的患者更愿意参与决策并且更容易真正参与决策。因此,医患双方应该正确认识并运用共同决策模式,形成有效沟通,一同做出更加满意的临床决策,减少决策遗憾。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征;共同决策;病人参与;影响因素分析

**【中图分类号】** R 711.75 R 395 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.525

郭旭芳,刘欢,吴丽萍,等.多囊卵巢综合征患者参与决策的影响因素研究[J].中国全科医学,2021,24(21):2685-2690. [www.chinagp.net]

GUO X F, LIU H, WU L P, et al. Influencing factors of polycystic ovarian syndrome patients' participation in shared decision-making [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2685-2690.

1.100730 北京市,中国医学科学院北京协和医学院人文和社会科学学院 2.100730 北京市,中国医学科学院北京协和医学院护理学院

\*通信作者:何仲,教授;E-mail: hezhong08@126.com

本文数字出版日期:2021-04-09

therapy based on mirror neuron theory on apraxia of speech after stroke [J]. Journal of Clinical Neurology, 2018, 6: 743-746.

DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.06.009.

- [21] 李韶辉,盛佑祥,杨万章,等.视觉反馈结合减重平板步行训练对急性脑卒中患者运动功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2007,29(9):621-622. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2007.09.013.

- [22] KIM S C, HUR Y G. The effect of treadmill and body weight support treadmill training on balance and gait ability in hemiplegia patients [J]. The Journal of Korean Academy of Physical Therapy Science, 2018, 25 (1): 31-43. DOI: 10.26862/jkpts.2018.06.25.1.31.

- [23] 尹海潮,王雅儒,于梅青,等.下肢矫正带结合助行器与减重平板训练对脑卒中患者下肢步行能力影响的对比研究[J].中国康复医学杂志,2018,33(9):1064-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.09.011.

YIN H C, WANG Y R, YU M Q, et al. The comparative effects of lower limb corrective band combining with walker, weight

bearing treadmill on walking ability of stroke patient [J]. Chin J Rehabilitation Med, 2018, 33 (9): 1064-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.09.011.

- [24] BRODERICK P, HORGAN F, BLAKE C, et al. Mirror therapy and treadmill training for patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. Top Stroke Rehabil, 2019, 26(3): 163-172. DOI: 10.1080/10749357.2018.1556504.

- [25] 赵卫卫,邵晨兰,付鹏,等.早期减重步行训练对前交叉韧带重建术后功能恢复及骨隧道改变的影响研究[J].中国全科医学,2019,22(29):3643-3647,3652. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.026.

ZHAO W W, SHAO C L, FU P, et al. Effect of early weight-supported treadmill training on functional recovery and bone tunnel changes after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (29): 3643-3647, 3652. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.026.

(收稿日期:2020-10-22;修回日期:2021-02-20)

(本文编辑:毛亚敏)

## Influencing Factors of Polycystic Ovarian Syndrome Patients' Participation in Shared Decision-making GUO

Xufang<sup>1</sup>, LIU Huan<sup>1</sup>, WU Liping<sup>2</sup>, GAO Chuan<sup>1</sup>, HE Zhong<sup>1\*</sup>

1.School of Humanities and Social Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

2.School of Nursing, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

\*Corresponding author: HE Zhong, Professor; E-mail: hezhong08@126.com

**【 Abstract 】 Background** Shared decision-making has become a key initiative for healthcare development along with the advances in healthcare delivery models. Deep understanding of polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients' attitude toward and real involvement in decision-making will help the patients to make more satisfactory clinical decisions. **Objective** To explore PCOS patients' preferences for participation in shared decision-making and associated factors. **Methods** PCOS patients were selected from the gynecological endocrinology center of Peking Union Medical College Hospital, and the reproductive gynecology department of the First People's Hospital of Yunnan from April to June 2020. An investigation was conducted to collect their demographic information, and preferences for participation and real involvement in shared decision-making using a self-developed demographic information questionnaire, and the Chinese version of Control Preferences Scale, respectively. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the influencing factors of patients' participation in decision-making. **Results** A total of 240 cases attended the investigation, and 234 (97.5%) of them (including 119 from Yunnan and 115 from Beijing) handed in responsive questionnaires were finally included. The rates of respondents preferring an active role, collaborative role, and passive role in shared decision-making were 5.1% (12/234), 65.4% (153/234), and 29.5% (69/234), respectively. The rates of respondents actually playing an active role, collaborative role, and passive role in shared decision-making were 5.6% (13/234), 36.3% (85/234), and 58.1% (136/234), respectively. The respondents from Beijing showed significant differences in their preferences for and real involvement in shared decision-making, so did those from Yunnan ( $P<0.01$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that education level [ $OR=17.840$ , 95% $CI$  (6.175, 51.539)], average monthly household income [ $OR=3.074$ , 95% $CI$  (1.528, 6.144)] influenced PCOS patients' preferences for participation in shared decision-making ( $P<0.05$ ). Besides, education level [ $OR=4.529$ , 95% $CI$  (2.468, 8.311)], average monthly household income [ $OR=1.461$ , 95% $CI$  (1.045, 2.044)] influenced PCOS patients' actual participation in shared decision-making ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Most PCOS patients preferred taking an active role in their shared decision-making, but showed a low rate of actually participating in shared decision-making. Higher education level and average monthly household income were associated with higher intention to participate in shared decision-making and higher rate of actually participating in shared decision-making. To make more satisfactory treatment decisions and reduce the possibility of having regrets in decision-making, both doctors and patients should correctly understand and use shared decision-making to achieve effective communication.

**【 Key words 】** Polycystic ovary syndrome; Decision making, shared; Patient participation; Root cause analysis

共同决策（即患者参与决策）的定义为：“临床医生和患者在面临决策任务时共享最佳证据的方法，并支持患者考虑各种选择，以实现知情的偏好”<sup>[1]</sup>，即医患双方实现医疗信息互享，医方与患方经过充分的沟通后最终共同做出最佳选择。这种决策模型不仅对于尊重患者自主权（即使个人能够做出合理的知情选择）至关重要，而且也是为了平衡治疗的利益、风险、成本和避免伤害所必需的<sup>[2]</sup>。

多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome, PCOS）是以持续性无排卵、高雄激素或胰岛素抵抗为特征的内分泌紊乱综合征，是导致生育期女性月经紊乱最常见的原因。PCOS临床呈现高度异质性，具有卵巢多囊样改变、持续无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗等特征。随着现代医学的发展，临床治疗PCOS的方法也逐渐增多，国外研究发现，二甲双胍和奥利司他均可使

患者的排卵率增高，从而治疗PCOS<sup>[3]</sup>；卵巢钻孔手术等也可以治疗PCOS，且该治疗方式比药物治疗的胃肠道不良反应少<sup>[4]</sup>；改变生活方式，增加体育锻炼也可以缓解PCOS症状<sup>[5]</sup>。国内研究表明，中药疗法、针刺疗法、中西药联合治疗等均可以改善PCOS患者排卵障碍<sup>[6-8]</sup>。PCOS患者对于疾病的治疗存在不同的偏好。例如，肥胖患者治疗需求在于降低体质量；生育期女性治疗需求在于产生成熟卵泡，治疗不孕不育。治疗方案的多样性给患者以及医生提供了更多的治疗选择，因此通过共同决策这一新型决策模型将临床治疗方案与患者偏好相匹配，满足临床治疗目的的同时达到患者的心理需求显得至关重要。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年4—6月于北京协和医院妇科内分泌中心、云南省第一人民医院生殖妇科就诊的

PCOS 患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合鹿特丹欧洲生殖医学会制定的 PCOS 的诊断标准<sup>[9]</sup>; (2) 年龄 18~50 岁; (3) 自愿参与本研究并且对本研究知情同意。排除标准: (1) 合并未受控制的甲状腺功能减退症; (2) 患有神经精神疾病、冠心病、肾上腺疾病、血栓性疾病、其他内分泌疾病等。

## 1.2 调查工具

1.2.1 一般资料问卷 包括患者的身高、体质量、年龄、婚姻状况、文化程度、职业、工作强度、子女数量、家庭月收入、病程、运动方式、初潮年龄、月经周期、月经持续时长、流产史。

1.2.2 决策倾向性量表 (Control Preference Scale, CPS) CPS 由 DEGNER 等<sup>[10]</sup> 于 1997 年研制, 又称卡片分拣式量表。徐小琳<sup>[11]</sup> 于 2010 年汉化了该量表并检测了其信效度, 结果显示该量表中文版具有良好的重测信度, Pearson 相关系数为 0.856。CPS 分为决策参与态度量表和决策参与实际量表两个部分 (分别评价患者决策参与倾向和实际决策情况), 每部分各有 5 个条目, 共 10 个条目。量表中各条目均以卡片的形式显示, 患者根据卡片及卡片内文字描述进行排序, 选择自己最愿意看到的决策方式以及最不愿意看到的决策方式 (最愿意看到的决策方式为“1”, 最不愿意看到的决策方式为“5”)。从卡片 1 到卡片 5 分别赋值为 1、2、3、4、5 分, 得分为“1”“2”分视为主动型, 得分为“3”分视为合作型, 得分为“4”“5”分视为被动型。

1.3 调查方法 前往两所三甲医院的妇科门诊收集问卷, 征得患者同意后, 由专业的研究人员在现场将问卷发给患者填写, 并且当场收回, 如患者填写过程中有疑问, 则由研究人员进行解释, 以“患者能复述该题目的含义”为准。本研究共发放问卷 240 份, 回收问卷 240 份, 回收率为 100%; 剔除无效问卷 (单选题多选) 6 份, 有效问卷 234 份, 有效回收率为 97.5% (其中云南省发放 120 份, 回收 120 份, 有效问卷 119 份, 有效回收率为 99.2%; 北京市发放 120 份, 回收 120 份, 有效问卷 115 份, 有效回收率为 95.8%)。

1.4 统计学方法 将数据录入 Excel 表格, 由双人核对检查数据以确保录入无误。采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 计数资料以百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用多因素 Logistic 回归分析探究 PCOS 患者决策参与倾向和实际决策情况的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究实际纳入 234 例患者, 其中北京协和医院 115 例, 云南省第一人民医院 119 例; 年龄 18~49 岁, 平均年龄 ( $29.0 \pm 6.1$ ) 岁; 体质指数 (BMI)  $17.2 \sim 31.2 \text{ kg/m}^2$ , 平均 BMI ( $22.8 \pm 3.4$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 初潮年

龄 11~18 岁, 平均初潮年龄 ( $12.7 \pm 3.3$ ) 岁; 月经周期 5~180 d, 平均月经周期 ( $36.3 \pm 21.7$ ) d; 月经持续时长 2~12 d, 平均月经持续时长 ( $5.3 \pm 3.6$ ) d; 无流产史 147 例 (62.82%), 有流产史 87 例 (37.18%)。研究对象部分一般资料见表 1。

## 2.2 患者决策参与倾向以及实际决策情况 234 例患者

表 1 研究对象部分一般资料 [n (%)]  
Table 1 Demographic information of participants

一般资料	北京协和医院 (n=115)	云南省第一 人民医院 (n=119)	合计 (n=234)
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )			
≤ 18.5	6 (5.2)	7 (5.9)	13 (5.6)
18.6~23.9	82 (71.3)	62 (52.1)	144 (61.5)
≥ 24.0	27 (23.5)	50 (42.0)	77 (32.9)
年龄 (岁)			
18~29	63 (54.8)	84 (70.6)	147 (62.8)
30~39	44 (38.2)	34 (28.6)	78 (33.3)
40~49	8 (7.0)	1 (0.8)	9 (3.9)
婚姻状况			
未婚	28 (24.4)	13 (10.9)	41 (17.5)
已婚或同居	83 (72.2)	106 (89.1)	189 (80.8)
丧偶或离异	4 (3.4)	0	4 (1.7)
文化程度			
高中及以下	22 (19.1)	66 (55.5)	88 (37.6)
专科及本科	58 (50.4)	50 (42.0)	108 (46.2)
硕士及以上	35 (30.5)	3 (2.5)	38 (16.2)
职业			
工人、农民或渔民	16 (13.9)	31 (26.0)	47 (20.1)
公职人员或者企业 员工等	64 (55.6)	42 (35.3)	106 (45.3)
其他	35 (30.5)	46 (39.7)	81 (34.6)
工作强度			
坐着	40 (34.8)	39 (32.8)	79 (33.8)
轻体力劳动	53 (46.1)	40 (33.6)	93 (39.8)
中重体力劳动	22 (19.1)	40 (33.6)	62 (26.4)
子女数量 (个)			
0	63 (54.8)	91 (76.5)	154 (65.8)
1	41 (35.5)	24 (20.2)	65 (27.8)
≥ 2	11 (9.7)	4 (3.3)	15 (6.4)
家庭月收入 (元)			
<5 000	20 (17.4)	38 (31.9)	58 (24.8)
5 000~20 000	41 (35.6)	72 (60.5)	113 (48.3)
>20 000	54 (47.0)	9 (7.6)	63 (26.9)
病程 (年)			
≤ 1	42 (36.5)	53 (44.5)	95 (40.6)
>1	73 (63.5)	66 (55.5)	139 (59.4)
运动方式			
规律运动	62 (53.9)	33 (27.7)	95 (40.6)
不运动	53 (46.1)	86 (72.3)	139 (59.4)

中决策参与倾向主动型 12 例 (5.1%)，合作型 153 例 (65.4%)，被动型 69 例 (29.5%)；实际决策情况主动型 13 例 (5.6%)，合作型 85 例 (36.3%)，被动型 136 例 (58.1%)。两所三甲医院 PCOS 患者决策参与倾向与实际决策情况比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ，见表 2)。

### 2.3 PCOS 患者参与决策的影响因素分析

2.3.1 单因素分析 以决策参与倾向中的主动型和合作型为参与意识良好，被动型为参与意识淡薄。不同决策参与倾向 PCOS 患者年龄、婚姻状况、文化程度、工作强度、家庭月收入、病程、运动方式比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，见表 3)。

以实际决策情况中的主动型和合作型为实际参与程度高，被动型为实际参与程度低。不同实际决策情况 PCOS 患者文化程度、工作强度、家庭月收入、运动方式比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，见表 4)。

2.3.2 多因素 Logistic 回归分析 以决策参与倾向为因变量 (赋值: 主动及合作型 =1; 被动型 =0)，以年龄、婚姻状况、文化程度、工作强度、家庭月收入、病程、运动方式为自变量 (赋值见表 5) 进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，文化程度、家庭月收入是 PCOS 患者决策参与倾向的影响因素 ( $P < 0.05$ ，见表 6)。

以实际决策情况为因变量 (赋值: 主动及合作型 =1; 被动型 =0)，以文化程度、工作强度、家庭月收入、运动方式为自变量 (赋值同上) 进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，文化程度、家庭月收入是 PCOS 患者实际决策情况的影响因素 ( $P < 0.05$ ，见表 7)。

## 3 讨论

3.1 PCOS 患者决策参与倾向 本研究结果显示，无论是北京协和医院还是云南省第一人民医院，均超过一半的 PCOS 患者参与决策的意识较强，且大部分属于合作型，与 FULLWOOD 等<sup>[12]</sup>对慢性病患者参与决策态度的调查结果类似。此外，本研究还发现，北京及云南的两所医院参与决策倾向合作型患者比例有所不同，云南省三甲医院参与决策倾向合作型患者所占比例 (49.6%) 远低于北京市三甲医院 (81.7%)；此外，云南省三甲医院被动型患者所占比例高达 42.8%，基本与参与决策倾向合作型患者持平，而北京市三甲医院参与决策倾向被动型患者所占比例为 15.7%，可能与两地区医疗环境

不同及社会对医疗知识的宣教程度、当地人群对于疾病的重视程度有关。由此可见，患者的自主意识、参与意识越来越强，因此临床决策模式的发展会更加偏向于共同决策。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现，PCOS 患者参与决策的倾向受其文化程度、家庭月收入两方面的影响：(1) 文化程度：文化程度较高的女性自我意识可能更强，更想要主动学习疾病相关知识，因此其更愿意投入到共同决策中；(2) 家庭月收入：家庭月收入越高的女性参与决策倾向越明显，可能是因为家庭收入

表 3 不同决策参与倾向的 PCOS 患者一般资料比较 [n (%)]  
Table 3 Comparison of demographic information of PCOS patients with different shared decision-making participation preferences

一般资料	参与意识良好 (n=165)	参与意识淡薄 (n=69)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)			8.091	0.02
18~29	103 (62.4)	56 (81.2)		
30~39	52 (31.5)	10 (14.5)		
40~49	10 (6.1)	3 (4.3)		
婚姻状况			7.280	0.03
未婚	36 (21.8)	5 (7.2)		
已婚或同居	126 (76.4)	63 (91.3)		
丧偶或离异	3 (1.8)	1 (1.4)		
文化程度			108.033	<0.01
高中及以下	27 (16.4)	61 (88.4)		
本科或专科	114 (69.0)	8 (11.6)		
硕士及以上	24 (14.6)	0		
工作强度			46.342	<0.01
坐着	63 (38.2)	17 (24.6)		
轻体力劳动	79 (47.9)	13 (18.8)		
中重体力劳动	23 (13.9)	39 (56.6)		
家庭月收入 (元)			84.564	<0.01
<5 000	7 (4.2)	37 (53.6)		
5 000~20 000	97 (58.8)	29 (42.0)		
>20 000	61 (37.0)	3 (4.4)		
病程 (年)			4.191	0.04
≤ 1	74 (44.8)	21 (30.4)		
>1	91 (55.2)	48 (69.6)		
运动方式			21.853	<0.01
规律运动	83 (50.3)	12 (17.4)		
不运动	82 (49.7)	57 (82.6)		

表 2 两所三甲医院 PCOS 患者决策参与倾向与实际决策情况比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of decision-making participation preferences and actual decision-making participation of polycystic ovarian syndrome patients in two grade A tertiary hospitals

决策分型	北京协和医院 (n=115)			云南省第一人民医院 (n=119)						
	主动型	合作型	被动型	$\chi^2$ 值	P 值	主动型	合作型	被动型	$\chi^2$ 值	P 值
决策参与倾向	3 (2.6)	94 (81.7)	18 (15.7)	18.778	<0.01	9 (7.6)	59 (49.6)	51 (42.8)	28.364	<0.01
实际决策情况	4 (3.5)	64 (55.6)	47 (40.9)			9 (7.6)	21 (17.6)	89 (74.8)		

较高的患者无经济压力,认为自己可以轻松地与医生共同决策、选择最佳方案,而患者经济负担较重时,顾虑的问题较多,所以主观上不愿意参与决策。

3.2 PCOS 患者实际决策情况 本研究发现,两所医院的实际决策情况调查结果与决策倾向结果有着较大的出入,两所医院实际决策合作型患者比例均有明显降低,云南省三甲医院实际决策合作型患者所占比例为

表 4 不同实际决策情况的 PCOS 患者一般资料比较 [n (%)]

Table 4 Comparison of demographic information of PCOS patients with different actual shared decision-making participation

条目	实际参与程度高 (n=136)	实际参与程度低 (n=98)	$\chi^2$ 值	P 值
文化程度			53.266	<0.01
高中及以下	76 (55.9)	12 (12.3)		
本科或专科	56 (41.2)	66 (67.3)		
硕士及以上	4 (2.9)	20 (20.4)		
工作强度			6.445	0.04
坐着	45 (33.1)	34 (34.7)		
轻体力劳动	47 (34.6)	46 (46.9)		
中重体力劳动	44 (32.3)	18 (18.4)		
家庭月收入(元)			30.630	<0.01
<5 000	36 (26.5)	8 (8.2)		
5 000~20 000	80 (58.8)	46 (46.9)		
>20 000	20 (14.7)	44 (44.9)		
运动方式			19.138	<0.01
规律运动	39 (28.7)	56 (57.1)		
不运动	97 (71.3)	42 (42.9)		

17.6%,而被动型患者所占比例高达 74.8%,说明一半以上的患者实际决策过程中更多地依赖医生,与彭峥嵘等<sup>[13]</sup>针对耳鼻喉患者参与决策的研究结果一致——患者参与决策意愿较强,而实际参与程度较低。通过检验发现两所医院患者参与决策倾向以及实际决策情况均有显著差异,这有可能是患者疾病相关知识了解不多而医患沟通不到位,导致患者难以真正参与决策;也有可能是在实际决策患者的偏好以及需求未能及时诉说或者诉说之后医生不纳入考虑,所以患者实际上并未参与到临床决策中。

本研究结果显示,PCOS 患者实际决策情况受其文化程度、家庭月收入两方面的影响:(1)文化程度:文化程度较高的患者社会认同感可能更强,因此在实际医患沟通过程中她们能更自信地表达自己的偏好及需

表 5 PCOS 患者决策参与倾向影响因素的多因素 Logistic 分析赋值表  
Table 5 Assignment for factors possibly associated with shared decision-making preferences in patients with polycystic ovarian syndrome analyzed using multivariate Logistic analysis

自变量	赋值
年龄	1=18~29 岁, 2=30~39 岁, 3=40~49 岁
婚姻状况	1= 未婚, 2= 已婚或同居, 3= 丧偶或离异
文化程度	1= 高中及以下, 2= 专科, 3= 本科, 4= 硕士及以上
工作强度	1= 坐着, 2= 轻体力劳动, 3= 中重体力劳动
家庭月收入	1=<5 000 元, 2=5 000~10 000 元, 3=10 001~20 000 元, 4=>20 000 元
病程	1= ≤ 1 年, 2=>1 年
运动方式	1= 规律运动, 2= 不运动

表 6 PCOS 患者决策参与倾向影响因素的多因素 Logistic 分析

Table 6 Multivariate Logistic analysis of influencing factors of shared decision-making preferences in patients with polycystic ovarian syndrome

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-4.206	2.085	4.067	0.044	0.015	-
年龄	0.388	0.445	0.761	0.383	1.474	(0.616, 3.525)
婚姻状况	-0.763	0.622	1.507	0.220	0.466	(0.138, 1.577)
文化程度	2.881	0.541	28.339	<0.010	17.840	(6.175, 51.539)
工作强度	-0.654	0.498	1.726	0.189	0.520	(0.196, 1.379)
家庭月收入	1.123	0.353	10.105	0.010	3.074	(1.528, 6.144)
病程	-0.714	0.450	2.525	0.112	0.490	(0.203, 1.182)
运动方式	0.867	0.600	2.088	0.148	2.379	(0.734, 7.711)

注: - 为无此数值

表 7 PCOS 患者实际决策情况影响因素的多因素 Logistic 分析

Table 7 Multivariate Logistic analysis of influencing factors of the actual participation in shared decision-making in patients with polycystic ovarian syndrome

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-3.944	1.094	12.994	<0.010	0.019	-
文化程度	1.510	0.310	23.778	<0.010	4.529	(2.468, 8.311)
工作强度	0.646	0.447	2.085	0.149	1.908	(0.794, 4.585)
家庭月收入	0.379	0.171	4.917	0.027	1.461	(1.045, 2.044)
运动方式	-0.579	0.344	2.835	0.092	0.561	(0.286, 1.100)

注: - 为无此数值

求,有效地与医生沟通,真正参与决策,这与全舒萍等<sup>[14]</sup>对乳腺癌患者参与决策影响因素分析结果一致;(2)家庭月收入:家庭月收入越高的女性参与决策的情况越多,可能是因为它可以尽情表达出自己的所有治疗需求,而经济条件较差的患者瞻前顾后,担心花费过高而不敢表达自己的想法,难以真正参与到决策中。

#### 4 结论

PCOS患者多偏向于参与决策,与医生共同做出治疗决定,但是在实际决策过程中,决策模式却与患者的决策意识有较大出入,这可能与患者实际决策过程中医疗知识缺乏、过度依赖医生有关,也可能与医生促进患者参与决策的程度不足有关。临床工作中,治疗方案的制定仍以医生为主,患者及其家属重心在于知情同意上,忽略了参与制定治疗方案的途径。

因此,从患者角度出发,患者应该适当调整自己的传统理念,就诊并且制定治疗方案不是医生单方面的决定,患者自己也是医疗方案决策的主体之一。此外,患者应该对自己的病情多一些关注,主动通过互联网或者学术资源平台了解疾病治疗相关知识。

从医疗工作者角度出发,在诊疗过程中,不应该仅停留在征求知情同意的决策模式上,而应该注重与患者的有效沟通。第一,基于患者能理解的知识水平,用患者能够理解的语言向其解释清楚疾病的相关知识(病因、症状等);在沟通过程中适当听取患者的反馈,例如,询问“还有什么不太清楚的地方吗”或者“还有什么问题吗”。第二,从科学证据出发,为患者尽可能多地提供合适的治疗方案;充分尊重患者的自主权,赋予患者自己选择治疗方案的权力,充分考虑患者的决策偏好以及治疗需求,与患者共同选择最佳的治疗方案。

作者贡献:郭旭芳、何仲进行文章的构思与设计;郭旭芳、高川进行数据收集;郭旭芳进行数据整理及统计学处理,结果的分析与解释,撰写论文;刘欢、何仲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;吴丽萍、何仲进行论文的修订;何仲对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] ELWYN G, FROSCHE D, THOMSON R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice [J]. *J Gen Intern Med*, 2012, 27 (10): 1361-1367. DOI: 10.1007/s11606-012-2077-6.

[2] STEGLITZ J, BUSCEMI J, SPRING B. Developing a patient-centered medical home: synopsis and comment on “Patient preferences for shared decisions: a systematic review” [J]. *Transl Behav Med*, 2012, 2 (3): 260-261. DOI: 10.1007/s13142-012-0154-3.

[3] PANDA S R, JAIN M, JAIN S, et al. Effect of orlistat versus metformin in various aspects of polycystic ovarian syndrome: a systematic review of randomized control trials [J]. *J Obstet*

*Gynaecol India*, 2018, 68 (5): 336-343. DOI: 10.1007/s13224-018-1140-6.

[4] LEPINE S, JO J, METWALLY M, et al. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11: CD009526. DOI: 10.1002/14651858.CD009526.pub2.

[5] ORIO F, MUSCOGIURI G, GIALLAURIA F, et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Clin Endocrinol: Oxf*, 2016, 85 (5): 764-771. DOI: 10.1111/cen.13112.

[6] 王萌影, 张淑香, 田伟, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. *广西医学*, 2019, 41 (12): 1552-1554.

[7] 谷牧青, 李扬璐, 程姣姣, 等. 达英-35对多囊卵巢综合征患者代谢与性激素的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40 (4): 560-565. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2019.04.013.

GU M Q, LI Y L, CHENG J J, et al. Effect of Diane-35 treatment on metabolism and sex hormone in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Cap Med Univ*, 2019, 40 (4): 560-565. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2019.04.013.

[8] 李海香, 王彩梅. 补肾活血汤联合定坤丹序贯治疗育龄期肾虚血瘀型多囊卵巢综合征疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (23): 2576-2579. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.23.018.

[9] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19 (1): 41-47.

[10] DEGNER L F, SLOAN J A, VENKATESH P. The control preferences scale [J]. *Can J Nurs Res*, 1997, 29 (3): 21-43.

[11] 徐小琳. 患者对医疗决策参与的满意度量表的编制及信效度考评 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.

[12] FULLWOOD C, KENNEDY A, ROGERS A, et al. Patients' experiences of shared decision making in primary care practices in the United Kingdom [J]. *Med Decis Mak*, 2013, 33 (1): 26-36. DOI: 10.1177/0272989X12464825.

[13] 彭峥嵘, 吴建芳, 周平, 等. 耳鼻喉科病人参与手术决策的现状及其影响因素分析 [J]. *护理研究*, 2018, 32 (19): 3060-3064. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.19.017.

PENG Z R, WU J F, ZHOU P, et al. Analysis of status quo and influencing factors of patients' participation in surgical decision-making in otolaryngology department [J]. *Chin Nurs Res*, 2018, 32 (19): 3060-3064. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2018.19.017.

[14] 全舒萍, 刘晓岭, 王玲. 医护患共同决策的影响因素及实施路径——以乳腺癌为例 [J]. *医学与哲学*, 2020, 41 (4): 7-10. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2020.04.02.

QUAN S P, LIU X L, WANG L. Influencing factors and approach of shared decision-making: case study of breast cancer [J]. *Med Philos*, 2020, 41 (4): 7-10. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2020.04.02.

(收稿日期: 2020-09-09; 修回日期: 2021-03-05)

(本文编辑: 贾萌萌)

## 实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

郝文恺<sup>1</sup>, 陈健琳<sup>1\*</sup>, 王建芳<sup>2</sup>, 倪小蓉<sup>3</sup>, 刘登<sup>4</sup>, 潘菊美<sup>1</sup>, 施永兴<sup>5</sup>

**【摘要】** 背景 准确评估晚期癌症患者的预期生存情况对提高其生存质量有重要意义,但目前预测晚期癌症患者生存情况的工具尚有待改善。目的 探索实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系。方法 选取2018-11-01至2019-06-31入住上海市静安区临汾路街道社区卫生服务中心安宁疗护病房的晚期癌症患者175例,收集其入院时相关实验室检查指标〔白细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C反应蛋白、血清白蛋白、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)和血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)〕。随访截至2019-09-30,随访终点事件为死亡。采用Cox回归分析探究各实验室指标是否为晚期癌症患者生存情况的独立影响因素。结果 175例患者中在院死亡150例,出院失访25例。在院死亡患者生存期为1~29 d,中位生存期为8 d;出院失访患者住院时间为30~167 d,中位住院时间为67.5 d。单因素Cox回归分析结果显示,白细胞计数偏高、淋巴细胞计数偏低、中性粒细胞计数偏高、血小板计数偏低、C反应蛋白偏高、血清白蛋白偏低是晚期癌症患者生存情况的影响因素( $P<0.05$ )。多因素Cox回归分析结果显示,淋巴细胞计数〔偏低:HR=1.498, 95%CI(1.035, 2.170),  $P=0.032$ ; 偏高:HR=8.490, 95%CI(1.894, 38.057),  $P=0.005$ 〕、中性粒细胞计数〔偏高:HR=2.227, 95%CI(1.478, 3.357),  $P<0.001$ 〕、血小板计数〔偏低:HR=2.185, 95%CI(1.418, 3.366),  $P<0.001$ 〕、C反应蛋白〔偏高:HR=1.478, 95%CI(1.005, 2.201),  $P=0.047$ 〕是晚期癌症患者生存情况的独立影响因素。结论 淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数及C反应蛋白是晚期癌症患者生存情况的独立影响因素,对于评估患者生存情况有一定应用价值。

**【关键词】** 肿瘤;生存期;安宁疗护;淋巴细胞计数;中性粒细胞计数;血小板计数;C反应蛋白;影响因素分析

**【中图分类号】** R 739.39 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.515

郝文恺, 陈健琳, 王建芳, 等. 实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2691-2695. [www.chinagp.net]

YU W K, CHEN J L, WANG J F, et al. Laboratory test indices and survival status in patients with advanced cancer [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2691-2695.

**Laboratory Test Indices and Survival Status in Patients with Advanced Cancer** YU Wenkai<sup>1</sup>, CHEN Jianlin<sup>1\*</sup>, WANG Jianfang<sup>2</sup>, NI Xiaorong<sup>3</sup>, LIU Deng<sup>4</sup>, PAN Jumei<sup>1</sup>, SHI Yongxing<sup>5</sup>

1.Hospice Ward, Linfen Community Health Center, Shanghai 200435, China

2.Department of Traditional Chinese Medicine, Huangpu District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200011, China

3.Department of Gynecology, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

4.Bachu County People's Hospital, Kashgar 843800, China

5.Research Department, Chinese Association for Life Care, Beijing 100026, China

\*Corresponding author: CHEN Jianlin, Chief physician; E-mail: 944500063@qq.com

**【Abstract】** **Background** Accurate assessment of expected survival in patients with advanced cancer is important to improve their quality of life. However, current tools for predicting the survival of these patients need to be improved. **Objective** To explore the relationship between laboratory test indices and survival status of advanced cancer patients. **Methods** Totally

基金项目:上海市静安区卫生和计划生育委员会课题(2018SQ06);上海市卫生和计划生育委员会课题(2017青年347号);上海市安宁疗护中医药适宜技术建设项目(ANLH-SYJS-02)

1.200435 上海市静安区临汾路街道社区卫生服务中心安宁疗护科 2.200011 上海市黄浦区中西医结合医院中医科 3.200071 上海市,上海中医药大学附属市中医医院妇科 4.843800 新疆维吾尔自治区喀什地区巴楚县人民医院 5.100026 北京市,中国生命关怀协会调研部

\*通信作者:陈健琳,主治医师;E-mail: 944500063@qq.com

本文数字出版日期:2021-04-30

175 advanced cancer patients were recruited from Hospice Ward, Linfen Community Health Center, Shanghai's Jing'an District, from 2018-11-01 to 2019-06-31. Admission laboratory test results were collected, including white blood cell count, hemoglobin, lymphocyte count, neutrophil count, platelet count, C-reactive protein, serum albumin, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. The follow-up was conducted until September 30, 2019. The end point for follow-up was death. Cox regression analysis was used to examine the association of each laboratory indicator with the survival status. **Results** Of the 175 cases, 150 died in hospital, with a median survival of 8 days (range, 1-29 days), other 25 were lost to follow-up after discharge, with a median length of stay of 67.5 days (range, 30-167 days). Univariate Cox regression analysis showed that high white blood cell count, neutrophils count and C-reactive protein, and low lymphocyte count, platelet count, and serum albumin were associated with the survival status of advanced cancer patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that lymphocyte count [low:  $HR = 1.498$ ,  $95\%CI (1.035, 2.170)$ ,  $P = 0.032$ ; high:  $HR = 8.490$ ,  $95\%CI (1.894, 38.057)$ ,  $P = 0.005$ ], neutrophil count [high:  $HR = 2.227$ ,  $95\%CI (1.478, 3.357)$ ,  $P < 0.001$ ], platelet count [low:  $HR = 2.185$ ,  $95\%CI (1.418, 3.366)$ ,  $P < 0.001$ ], and C-reactive protein [high:  $HR = 1.478$ ,  $95\%CI (1.005, 2.201)$ ,  $P = 0.047$ ] were independently associated with the survival status of advanced cancer patients. **Conclusion** Lymphocyte count, neutrophil count, platelet count and C-reactive protein are independently associated with survival status of patients with advanced cancer, may have a certain value in assessing the survival status.

**【Key words】** Neoplasms; Survival; Hospice care; Lymphocyte count; Neutrophil count; Platelet count; C-reactive protein; Root cause analysis

安宁疗护指在疾病终末期患者临终前通过控制痛苦和不适症状而提供身体、心理、精神等方面的照料和人文关怀等服务,以提高患者生存质量,帮助患者舒适、安详、有尊严地离世<sup>[1]</sup>。安宁疗护(临终关怀)是患有不可治愈疾病患者的基本人权<sup>[2]</sup>,也是人类追求高生存质量的客观要求。准确评估临终患者预期生存期并给予患者相关症状控制、舒适照护、心理支持和人文关怀<sup>[3]</sup>对提高患者生存质量具有重要意义。国外预测临终患者生存期的量表较多,如姑息功能评价量表(Palliative Performance Scale, PPS)<sup>[4]</sup>、姑息预后评分(Palliative Prognostic Score, PaP)<sup>[5]</sup>、姑息预后指数(Palliative Prognostic Index, PPI)<sup>[6]</sup>等,而国内相关该领域几乎为空白,毛伯根等<sup>[7]</sup>在2009年研制的临终患者病情(生存期)评估表是国内为数不多的关于预测临终患者生存期的预测工具,其预测生存期 $< 3$ 周的患者特异度较高,但灵敏度差强人意<sup>[8]</sup>,同时由于该量表的评估项目均为临床症状及体征,缺乏实验室检查指标,故而存在改进空间。本研究旨在探讨实验室指标与晚期癌症患者生存情况的关系,以筛选出影响晚期癌症患者生存情况的相关实验室检查指标,为进一步改进晚期癌症患者生存情况预测方法提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018-11-01至2019-06-31入住上海市静安区临汾路街道社区卫生服务中心安宁疗护病房的晚期癌症患者175例,其中男108例,女67例;年龄31-95岁,中位年龄73岁。纳入标准:符合相应恶性肿瘤的诊断标准;年龄 $> 18$ 岁;排除标准:患者或其家属不同意进行安宁疗护。患者第一诊断分别为肺癌62例、肠癌25例、胃癌18例、胰腺癌10例、前列腺

### 本研究价值:

目前国内应用于预测临终患者生存期的预测工具缺乏实验室指标,故本研究探索了实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系,发现淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数及C反应蛋白对于评估晚期癌症患者生存情况有一定应用价值。

癌9例、胆囊癌8例、乳腺癌7例、肝癌5例、其他(脑癌、膀胱癌、肾癌、食管癌、宫颈癌等)31例。

### 1.2 方法

1.2.1 实验室检查指标收集 于入院时抽取所有患者空腹静脉血,采用血细胞分析仪检测白细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数,采用超敏C反应蛋白(hs-CRP)分析仪检测C反应蛋白,采用生化分析仪检测血清白蛋白,并计算中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)和血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)。

1.2.2 研究方法 采用Cox回归分析探究实验室检查指标对晚期癌症患者生存情况的影响。研究对象实验室检查指标分布情况详见表1。

1.2.3 随访 采用住院随访方式,随访至2019-09-30。随访终点事件为死亡,生存时间为患者入院至死亡的时间。如患者未死亡出院或至随访截止时未死亡则归为删失事件,其生存时间为患者入院至出院或随访截止时间,并作为删失值纳入统计分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示;将可能影响晚期癌症患者生存情况的年龄、性别、白细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C反应蛋白、

表1 研究对象实验室检查指标分布情况 [n (%)]

Table 1 Distribution of laboratory test indices in advanced cancer participants

项目	人数分布
白细胞计数	
正常 ( $4.0 \times 10^9/L \sim 10.0 \times 10^9/L$ )	99 (56.6)
偏低 ( $<4.0 \times 10^9/L$ )	11 (6.3)
偏高 ( $>10.0 \times 10^9/L$ )	65 (37.1)
血红蛋白	
正常 (男 120~165 g/L、女 110~150 g/L)	61 (34.9)
偏低 (男 $<120$ g/L、女 $<110$ g/L)	111 (63.4)
偏高 (男 $>165$ g/L、女 $>150$ g/L)	3 (1.7)
淋巴细胞计数	
正常 ( $0.8 \times 10^9/L \sim 4.0 \times 10^9/L$ )	126 (72)
偏低 ( $<0.8 \times 10^9/L$ )	47 (26.9)
偏高 ( $>4.0 \times 10^9/L$ )	2 (1.1)
中性粒细胞计数	
正常 ( $1.8 \times 10^9/L \sim 6.3 \times 10^9/L$ )	81 (46.3)
偏低 ( $<1.8 \times 10^9/L$ )	2 (1.1)
偏高 ( $>6.3 \times 10^9/L$ )	92 (52.6)
血小板计数	
正常 ( $125 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$ )	115 (65.7)
偏低 ( $<125 \times 10^9/L$ )	31 (17.7)
偏高 ( $>350 \times 10^9/L$ )	29 (16.6)
C反应蛋白	
正常 ( $\leq 10.0$ mg/L)	94 (53.7)
偏高 ( $>10.0$ mg/L)	81 (46.3)
血清白蛋白	
正常 (35~51 g/L)	26 (14.9)
偏低 ( $<35$ g/L)	149 (85.1)

血清白蛋白、NLR 和 PLT 纳入 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 晚期癌症患者一般情况 175 例患者中在院死亡 150 例，出院失访 25 例。在院死亡患者生存期为 1~29 d，中位生存期为 8 d；出院失访患者住院时间为 30~167 d，中位住院时间为 67.5 d。

2.2 晚期癌症患者生存情况影响因素的单因素 Cox 回归分析 以晚期癌症患者生存情况为因变量（赋值：死亡 =1，删失 =0），以年龄、性别、白细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、血清白蛋白、NLR 和 PLT 为自变量（赋值见表 2）进行单因素 Cox 回归分析，结果显示，白细胞计数偏高、淋巴细胞计数偏低、中性粒细胞计数偏高、血小板计数偏低、C 反应蛋白偏高、血清白蛋白偏低是晚期癌症患者生存情况的影响因素 ( $P < 0.05$ ，见表 3)。

表2 晚期癌症患者生存情况影响因素的单因素 Cox 回归分析赋值表

Table 2 The assignment of laboratory test indices possibly associated with the survival status in advanced cancer patients included in univariate Cox regression analysis

因素	赋值
年龄	实测值
性别	男 =0, 女 =1
白细胞计数	正常 =1, 偏低 =2, 偏高 =3
血红蛋白	正常 =1, 偏低 =2, 偏高 =3
淋巴细胞计数	正常 =1, 偏低 =2, 偏高 =3
中性粒细胞计数	正常 =1, 偏低 =2, 偏高 =3
血小板计数	正常 =1, 偏低 =2, 偏高 =3
C 反应蛋白	正常 =1, 偏高 =2
血清白蛋白	正常 =1, 偏低 =2
NLR	实测值
PLR	实测值

注：NLR= 中性粒细胞计数 / 淋巴细胞计数，PLR= 血小板计数 / 淋巴细胞计数

表3 晚期癌症患者生存情况影响因素的单因素 Cox 回归分析

Table 3 Univariate Cox regression model for examining the association of laboratory test indices with survival status in patients with advanced cancer

变量	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR	95%CI
年龄	-0.005	0.007	0.585	0.444	0.995	(0.980, 1.008)
性别	0.000	0.168	0.000	0.998	1.000	(0.720, 1.389)
白细胞计数						
正常	-	-	25.728	-	-	-
偏低	-0.419	0.394	1.127	0.289	0.658	(0.304, 1.425)
偏高	0.818	0.174	22.117	<0.001	2.266	(1.612, 3.187)
血红蛋白						
正常	-	-	1.026	-	-	-
偏低	0.164	0.175	0.883	0.347	1.178	(0.837, 1.659)
偏高	-0.116	0.595	0.038	0.845	0.890	(0.277, 2.857)
淋巴细胞计数						
正常	-	-	6.878	-	-	-
偏低	0.400	0.187	4.587	0.032	1.491	(1.034, 2.150)
偏高	1.210	0.719	2.835	0.092	3.354	(0.820, 113.723)
中性粒细胞计数						
正常	-	-	25.913	-	-	-
偏低	0.147	1.010	0.021	0.885	1.158	(0.160, 8.388)
偏高	0.871	0.172	25.763	<0.001	2.390	(1.707, 3.346)
血小板计数						
正常	-	-	11.134	0.004	-	-
偏低	0.726	0.218	11.058	0.001	2.066	(1.347, 3.169)
偏高	0.228	0.223	1.050	0.306	1.256	(0.812, 1.944)
C 反应蛋白	0.712	0.166	18.449	<0.001	2.038	(1.473, 2.820)
血清白蛋白	0.555	0.241	5.287	0.021	1.742	(1.085, 2.796)
NLR	-0.001	0.002	0.107	0.743	0.999	(0.995, 1.004)
PLR	0.001	0.000	1.444	0.230	1.001	(1.000, 1.001)

注：- 为无此项数据

2.3 晚期癌症患者生存情况影响因素的多因素 Cox 回归分析 以晚期癌症患者生存情况为因变量（赋值：死亡=1，删失=0），以单因素 Cox 回归分析中差异有统计学意义的指标为自变量（赋值同表 2）进行多因素 Cox 回归分析，结果显示，淋巴细胞计数偏低、淋巴细胞计数偏高、中性粒细胞计数偏高、血小板计数偏低、C 反应蛋白偏高是晚期癌症患者生存情况的独立影响因素（ $P<0.05$ ，见表 4）。

表 4 晚期癌症生存情况影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression model for examining the association of laboratory indices with survival in patients with advanced cancer

变量	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR	95%CI
淋巴细胞计数						
偏低	0.404	0.189	4.578	0.032	1.498	(1.035, 2.170)
偏高	2.139	0.765	7.080	0.005	8.490	(1.894, 38.057)
中性粒细胞计数						
偏低	0.490	1.016	0.233	0.629	1.633	(0.223, 11.950)
偏高	0.801	0.209	14.627	<0.001	2.227	(1.478, 3.357)
血小板计数						
偏低	0.782	0.220	12.565	<0.001	2.185	(1.418, 3.366)
偏高	-0.162	0.238	0.467	0.494	0.850	(0.533, 1.355)
C 反应蛋白						
偏高	0.397	0.200	3.941	0.047	1.478	(1.005, 2.201)

### 3 讨论

近年来，关于实验室检查指标对各种癌症患者预后影响的研究较多。有学者认为 C 反应蛋白是反映机体系统性炎症的指标，其反应速度快、变化幅度大，且受年龄、免疫状态、药物等因素的影响小，可广泛用于判断疾病预后；血清白蛋白是一种负调控急性时相蛋白，在机体损伤或感染时下降较快<sup>[9]</sup>。多位学者认为 C 反应蛋白及血清白蛋白与非小细胞肺癌患者预后相关<sup>[9-11]</sup>；淋巴细胞及血小板计数很少被单独报道与癌症患者预后相关，多数学者研究认为 NLR、PLR 是与癌症患者预后有关的实验室检查指标，如 NLR 与宫颈癌患者预后相关<sup>[12]</sup>、NLR 和 PLR 水平均为影响小细胞肺癌（SCLC）患者预后的独立危险因素<sup>[13]</sup>。但个别学者曾单独报道淋巴细胞计数、血小板计数与癌症患者预后的关系，如何中元等<sup>[14]</sup>报道多数胃癌患者存在总淋巴细胞计数减少，以 II、III、IV 期表现明显，同时胃癌患者外周血总淋巴细胞计数与临床分期呈负相关，提示临床上检测总淋巴细胞计数可以快速评价胃癌患者的免疫功能；于海丰等<sup>[15]</sup>介绍了国内外多篇有关血小板增多对恶性肿瘤患者预后的不良影响的研究，其考虑血小板增多及活化可以引起肿瘤宿主的高凝状态，使肿瘤细胞易于附着于血管壁并为转移创造有利条件，同时活化多种信号传导机制促进肿瘤的增殖和转移。

本研究对象为处于临终阶段的晚期癌症患者，与以上各研究对象相比，本研究对象生存期更短。本研究结果显示，淋巴细胞计数偏低是晚期癌症患者死亡的独立危险因素，淋巴细胞计数偏低患者的死亡风险是淋巴细胞计数正常的患者的 1.498 倍，虽然淋巴细胞计数偏高也显示有统计学意义，但本研究中淋巴细胞计数偏高的患者仅 2 例，占总病例数的 1.1%，故不能因此判断该指标偏高有临床意义。

有学者认为外周血与肿瘤组织中中性粒细胞计数增多是肿瘤患者预后不良的因素，而在肿瘤及其微环境作用下，中性粒细胞可发生表型和功能重塑，通过多种机制参与、促进肿瘤发生和发展，包括增强肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力，促进肿瘤血管生成，以及介导肿瘤免疫抑制<sup>[16]</sup>。本研究结果显示，中性粒细胞计数偏高的晚期癌症患者死亡风险是中性粒细胞计数正常患者的 2.227 倍，提示中性粒细胞计数偏高也与晚期癌症患者预后相关。

本研究结果还显示，血小板计数偏低的晚期癌症患者死亡风险是血小板计数正常患者的 2.185 倍，提示血小板计数增多并非晚期癌症患者预后不良的不良因素，血小板计数偏低才是其预后不良的独立危险因素；C 反应蛋白偏高的晚期癌症患者死亡风险是 C 反应蛋白正常患者的 1.478 倍，提示 C 反应蛋白与晚期癌症患者预后相关。

虽有许多关于血清白蛋白、NLR 及 PLT 与不同种类癌症患者预后相关的报道，也有学者在系统综述中报道了 NLR 及 PLR 与晚期实体瘤患者总体预后的关系<sup>[17]</sup>，但本研究却未发现血清白蛋白、NLR 和 PLR 是晚期癌症患者生存情况的独立危险因素，这可能与本研究的对象为临终阶段的患者有关，提示癌症临终阶段与非临终阶段预后的影响因素不尽相同，并可能与肿瘤的类型相关；本研究中患者多为不同类型肿瘤患者，对研究结果可能产生影响，提示有必要增加样本量以进一步对不同类型肿瘤进行研究。

综上所述，淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数及 C 反应蛋白是晚期癌症患者生存情况的独立影响因素，对于评估晚期癌症患者生存情况有一定应用价值，未来可进一步研究并应用于临床评估晚期癌症患者临终阶段生存期。

作者贡献：郁文恺、陈健琳、王建芳负责文章的构思与设计，结果的分析与解释；郁文恺、陈健琳、刘登、施永兴负责研究的实施与可行性分析；郁文恺、潘菊美进行数据收集、整理；郁文恺、陈健琳、倪小蓉负责统计学处理；郁文恺进行论文撰写和修订；陈健琳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] 潘彦琦. 恶性肿瘤晚期患者临终关怀研究进展 [J]. 中国医学工程, 2019, 27 (8): 36-38. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.08.009.  
PAN Y Y. Progress in hospice care for patients with advanced malignant tumors [J]. China Med Eng, 2019, 27 (8): 36-38. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.08.009.
- [2] 崔静, 赵继军. 临终关怀与临终病人生存质量的测量 [J]. 现代护理, 2008, 14 (1): 48-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2008.01.019.
- [3] 黄建萍, 毛伯根. 临终患者病情评估表用于晚期恶性肿瘤患者生存时间预测的评价 [J]. 护理学杂志, 2014, 29 (17): 6-8. DOI: 10.3870/hlxzz.2014.17.006.  
HUANG J P, MAO B G. The dying patient condition assessment sheet: prediction of expected survival time in advanced cancer patients [J]. J Nurs Sci, 2014, 29 (17): 6-8. DOI: 10.3870/hlxzz.2014.17.006.
- [4] WENG L C, HUANG H L, WILKIE D J, et al. Predicting survival with the Palliative Performance Scale in a minority-serving hospice and palliative care program [J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 37 (4): 642-648. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.023.
- [5] MALTONI M, SCARPI E, PITTURERI C, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations [J]. Oncologist, 2012, 17 (3): 446-454. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0397.
- [6] HUNG C Y, WANG H M, KAO C Y, et al. Magnitude of score change for the palliative prognostic index for survival prediction in patients with poor prognostic terminal cancer [J]. Support Care Cancer, 2014, 22 (10): 2725-2731. DOI: 10.1007/s00520-014-2274-4.
- [7] 毛伯根, 严勤, 谢懿珍, 等. 临终病人病情评估表的初步编制 [J]. 中国医疗前沿: 上半月, 2009, 4 (19): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2009.19.003.  
MAO B G, YAN Q, XIE Y Z, et al. The initial establishment of assessed illness table in the patient approaching end [J]. China Healthc Front, 2009, 4 (19): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2009.19.003.
- [8] 陈健琳, 罗维, 王建芳, 等. 癌症临终患者病情评估表预测验证结果分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26 (20): 1569-1573. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2019.20.14.  
CHEN J L, LUO W, WANG J F, et al. Predictive validation of the end of life assessment form based on advanced cancer patients [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2019, 26 (20): 1569-1573. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2019.20.14.
- [9] 王志尚. C反应蛋白、中性粒细胞-淋巴细胞比率和血清白蛋白为基础的炎症预后指数对非小细胞肺癌预后作用的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (1): 160-164. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.01.044.  
WANG Z S. Prognosis value of inflammatory prognostic index based on C reactive protein, neutrophil lymphocyte ratio and serum albumin in patients with non-small cell lung cancer [J]. J Clin Pulm Med, 2018, 23 (1): 160-164. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.01.044.
- [10] LEUZZI G, GALEONE C, GISABELLA M, et al. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. Tumori, 2016, 102 (5): 441-449. DOI: 10.5301/tj.5000522.
- [11] 吕艳玲, 袁冬梅, 金淑贤, 等. 非小细胞肺癌患者癌胚抗原、C反应蛋白表达水平与预后的关系 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2016, 9 (2): 140-144. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.02.006.  
LYU Y L, YUAN D M, JIN S X, et al. Prognostic significance of serum levels of carcino embryonic antigen and C-reactive protein in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Dis: Electron Ed, 2016, 9 (2): 140-144. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.02.006.
- [12] 郑洗华, 陈浩. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对宫颈癌预后的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (10): 1389-1391. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.037.  
ZHENG X H, CHEN H. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in cervical cancer [J]. Int J Lab Med, 2017, 38 (10): 1389-1391. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.037.
- [13] 王琳, 吕喜英. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值对小细胞肺癌患者预后的评估价值 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22 (6): 983-987.  
WANG L, LYU X Y. Evaluation of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte rate in peripheral blood to predict prognosis of small cell lung cancer patients [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2017, 22 (6): 983-987.
- [14] 何中元, 焦光辉. 胃癌患者外周血总淋巴细胞计数与肿瘤进展的相关性分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 9 (12): 38-39.  
HE Z Y, JIAO G H. Correlation between total lymphocyte count in peripheral blood and tumor progression in patients with gastric cancer [J]. China Practical Medical, 2014, 9 (12): 38-39.
- [15] 于海丰, 叶磊光, 黄旭. 血小板增多与恶性肿瘤的关系 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26 (5): 474-476. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2012.05.020.  
YU H F, YE L G, HUANG X. Relationship between thrombocytosis and malignant tumor [J]. Pract Oncol J, 2012, 26 (5): 474-476. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2012.05.020.
- [16] 李晶晶, 钟春生. 血小板与肿瘤相关性研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (23): 3896-3900. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.23.046.  
LI J J, ZHONG C S. Research progress on the correlation of platelets and tumor [J]. J Mod Oncol, 2017, 25 (23): 3896-3900. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.23.046.
- [17] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, SERUGA B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106 (6): 124. DOI: 10.1093/jnci/dju124.  
(收稿日期: 2020-05-06; 修回日期: 2021-03-12)  
(本文编辑: 毛亚敏)

## • 脑健康研究 •

【编者按】王拥军教授认为，脑健康可定义为“在没有影响正常脑部功能的明显脑部疾病的情况下，在特定年龄保持最佳的脑部完整性及心理和认知功能”，而导致脑功能障碍的神经系统疾病可分为三类：（1）明显损害脑部结构的疾病，如脑血管疾病、颅脑创伤、脑瘤、脑膜炎及沟通和感觉障碍；（2）可检测到的大脑连接或网络破坏的功能性脑部疾病，如神经退行性疾病（包括帕金森病、阿尔茨海默病及其他痴呆症）和精神疾病（包括精神分裂症、抑郁症、躁郁症、酒精中毒和药物滥用）；（3）其他未能检测到的结构或功能障碍性脑部疾病，如偏头痛和睡眠障碍。本刊设有“脑健康研究”栏目，长期关注脑健康相关研究进展、科研成果，欢迎供稿。

# 双抗治疗轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 ——从临床指南到真实世界研究



扫描二维码查看  
原文+培训视频

任静<sup>1</sup>，王永乐<sup>1</sup>，刘亭亭<sup>2</sup>，牛小媛<sup>2\*</sup>

【摘要】轻型缺血性卒中和高危短暂性脑缺血发作（TIA）患者在发病早期有较高的卒中或其他血管事件复发风险。在过去几年，关于卒中的大型随机对照试验使人们对轻型缺血性卒中或高危TIA患者早期运用抗血小板治疗有了新的认识，2019年BMJ指南已推荐阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板方案用于治疗急性期高危TIA和轻型缺血性卒中患者。但双抗的使用指征仍存在争议，尚未在真实世界中更广泛的人群中获得验证。本文结合相关临床指南，分析了近几年随机对照试验的设计方案，并借助真实世界证据，探讨目前推荐的双抗治疗在更广泛的患者群体中的依从性和获益情况。

【关键词】卒中；脑缺血发作，短暂性；阿司匹林；氯吡格雷；双重抗血小板治疗；真实世界证据

【中图分类号】R 743 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.545

任静，王永乐，刘亭亭，等. 双抗治疗轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作——从临床指南到真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2696-2700, 2706. [www.chinagp.net]

REN J, WANG Y L, LIU T T, et al. Dual antiplatelet therapy for mild stroke or transient ischemic attack: from clinical guidelines to real-world evidence [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2696-2700, 2706.

### Dual Antiplatelet Therapy for Mild Stroke or Transient Ischemic Attack: from Clinical Guidelines to Real-world Evidence

REN Jing<sup>1</sup>, WANG Yongle<sup>1</sup>, LIU Tingting<sup>2</sup>, NIU Xiaoyuan<sup>2\*</sup>

1.Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2.Department of Neurology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

\*Corresponding author: NIU Xiaoyuan, Professor; E-mail: niuxiaoyuan1958@163.com

【Abstract】Patients with mild ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack (TIA) have higher risk of recurrent stroke or other vascular events in the early stage of onset. Evidence from recent large-scale randomized controlled trials (RCTs) about stroke has provided new understandings of early use of antiplatelet therapy in patients with mild ischemic stroke or high-risk TIA. The 2019 BMJ guidelines recommended the dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high-risk TIA and mild ischemic stroke. However, the indications for the use of this therapy are still controversial, and have not been more extensively tested in the real world. We analyzed the protocols and results of recent RCTs and clinical practice using aspirin and clopidogrel for mild stroke or high-risk TIA to find the discrepancy between guideline recommendations and clinical practice, aiming at discussing patient compliance to and benefits from wider application of the dual antiplatelet therapy.

【Key words】Stroke; Ischemic attack, transient; Aspirin; Clopidogrel; Dual anti-platelet therapy; Real-world evidence

1.030001 山西省太原市，山西医科大学

2.030001 山西省太原市，山西医科大学第一医院神经内科

\*通信作者：牛小媛，教授；E-mail: niuxiaoyuan1958@163.com

本文数字出版日期：2021-04-19

轻型缺血性卒中（简称轻型卒中）和短暂性脑缺血发作（TIA）属于非致残性缺血性脑血管事件（non disabling ischemic cerebrovascular events, NICE）<sup>[1]</sup>，发病早期再发卒中及其他血管事件的风险很高，前两周可达3.7%~11.7%<sup>[2-4]</sup>。若不积极干预，容易进展为致残性脑卒中。MATCH试验表明，

对于卒中或TIA患者，阿司匹林联合氯吡格雷并不优于单用氯吡格雷<sup>[5]</sup>。多项大型随机对照试验(RCT)结果表明双抗治疗可以降低卒中复发风险<sup>[6-7]</sup>。CHANCE研究、POINT研究结果证实轻型卒中和高危TIA患者早期采用双抗治疗可以降低90 d内新发卒中的风险<sup>[3-4,8]</sup>。2018年美国心脏协会(AHA)/美国卒中学会(ASA)以及2019年BMJ临床实践指南指出，对于轻型卒中和TIA患者应早期应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗<sup>[9-11]</sup>。高质量的临床试验已改写了多项国际主流卒中指南的治疗建议，肯定了轻型卒中患者急性期短期双抗治疗的疗效和安全性<sup>[12-14]</sup>。但由于这些研究纳入的人群、治疗方案设计具有严格的限制，无法反映临床的真实情况，相关指南指导个体化诊疗的能力有限。因此双抗治疗尚不能适用于所有轻型卒中或TIA患者。

真实世界研究能充分了解指南与实践的差距，最大限度地为特定类型的患者的诊疗提供参考。因此，双抗治疗轻型卒中和TIA的指南需要更多临床真实世界证据的补充。韩国一项真实世界研究发现，对于先前使用过抗血小板药物、高龄、非小血管病变轻型卒中患者，双抗治疗的疗效会更好<sup>[15]</sup>。

本综述比较了近几年的RCT设计方案，探讨了其结论的外推性，同时就双抗治疗在真实世界研究中的获益人群、用药趋势、疾病危险因素及预后等展开探讨，总结临床实践与指南的差异，为临床指南提供真实世界证据。

## 1 主流RCT设计方案与结果

目前已有多项高质量临床试验验证了急性期轻型卒中患者短期内运用阿司匹林联合氯吡格雷的积极疗效与安全性(见表1)。

2007年发表的FASTER研究是一项先导性研究<sup>[7]</sup>，共纳入392例加拿大轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA患者，结果显示双抗组90 d卒中复发率为7.1%，单抗组为10.8%，

双抗治疗非显著性地降低了卒中复发风险[相对危险比=0.7, 95%CI(0.3, 1.2), P=0.19]，两组出血发生率无明显差异(P=0.50)，提示双抗治疗对于早期预防轻型卒中和TIA患者的卒中复发有潜在的优势。

CLAIR研究<sup>[16]</sup>是一项国际多中心结局盲法评价的RCT，其中一项亚组研究<sup>[17]</sup>纳入了65例轻型卒中或TIA[经颅多普勒(TCD)监测有微栓子信号]患者，结果显示阿司匹林联合氯吡格雷组微栓子信号较单用阿司匹林组显著降低，相对危险度降低了41.4%(P<0.001)，患者均无严重的出血事件。

CHANCE研究<sup>[3]</sup>纳入了全中国114个中心的5170例发病在24 h内的轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或高危TIA患者(ABCD<sup>2</sup>评分≥4分)，受试者被随机分配到双抗组和单抗组，结果显示，双抗组终点事件发生率为8.2%，单抗组为11.7%；双抗显著降低了卒中复发风险[HR=0.68, 95%CI(0.57, 0.81), P<0.001]；两组患者的出血风险并无统计学差异(P=0.73)。

为验证CHANCE研究结论能否让西方人群获益，POINT研究<sup>[4]</sup>纳入了全球范围内269个中心的4881例高危TIA和轻型卒中患者，而因在纳入期间统计分析表明氯吡格雷联合阿司匹林疗法显著降低了90 d内卒中复发的风险[HR=0.75, 95%CI(0.59, 0.95), P=0.02]，但出血风险明显升高[HR=2.32, 95%CI(1.10, 4.87), P=0.02]，胃肠道容易发生严重出血，因此该研究提前终止。

### 1.1 纳入人群比较

1.1.1 治疗时间窗差异 对轻型卒中患者进行早期及时的二级预防治疗是改善患者预后的关键。FASTER、CHANCE、POINT研究均强调早期进行二级预防治疗的必要性，并证实早期用药可以改善患者的结局。FASTER研究最初纳入患者的

表1 主流RCT研究设计

Table 1 The design of mainstream randomized controlled trials using aspirin and clopidogrel for mild stroke or transient ischemic attack

研究	发表年份(年)	研究人群	种族	治疗时间窗	试验组	对照组	双抗治疗时间(d)	随访时间(d)	主要疗效结局	主要安全性结局
FASTER研究 <sup>[7]</sup>	2007	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA	白种人	24 h内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg/d; 阿司匹林: 首日至第90天81 mg/d	阿司匹林: 首日至第90天81 mg/d	90	90	新发卒中(缺血性或出血性)	轻中重度出血
CLAIR亚组研究 <sup>[17]</sup>	2014	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA	亚洲人	7 d内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg/d; 阿司匹林: 首日至第90天75~160 mg/d	阿司匹林: 首日至第90天75~160 mg/d	7	7	次日超声证实出现微栓塞信号	出血性并发症、全因死亡
CHANCE研究 <sup>[3]</sup>	2013	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA(ABCD <sup>2</sup> 评分≥4分)	亚洲人	24 h内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg/d; 阿司匹林: 首日75~300 mg, 次日至第21天75 mg/d	阿司匹林: 首日75~300 mg, 次日至第90天75 mg/d	21	90	新发卒中(缺血性或出血性)	中至重度出血事件
POINT研究 <sup>[4]</sup>	2018	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA(ABCD <sup>2</sup> 评分≥4分)	白种人(75%), 黑种人(20.4%), 亚裔(3%), 其他(1.5%)	12 h内	氯吡格雷: 首日600 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg/d; 阿司匹林: 首日至第90天50~325 mg/d	阿司匹林: 首日至第90天50~325 mg/d	90	90	复合结局(缺血性卒中、心肌梗死、血管源性死亡)	大出血

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, TIA=短暂性脑缺血发作

治疗时间窗为 12 h 内,但后期由于入组率太低而调整为 24 h 内。CHANCE 和 POINT 研究患者的治疗时间窗分别为 24 h 和 12 h。后续 CHANCE 的一项亚组研究将时间窗限制为 12 h,结果仍与主研究一致,患者无明显出血风险<sup>[18]</sup>。但 POINT 研究中患者的出血风险十分显著,说明治疗时间窗的差异不是影响出血发生率的主要因素。CLAIR 亚组研究入组患者的治疗时间窗为发病 7 d 内,但卒中复发和出血的风险并不显著,这可能是因为样本量太少,统计效力不足所致。因此发病 24 h 内启动二级预防治疗可有效改善患者结局。

**1.1.2 种族与基因差异** 各研究纳入的患者种族有明显差异,会影响卒中复发和出血的风险。在 POINT 研究一项亚组分析中发现,与白种人相比,黑种人卒中复发风险会更高<sup>[19]</sup>。原因可能是黑种人在卒中发病时不能在早期接受最佳治疗方案;其次,在高血压群体中,黑种人较白种人更容易发生卒中。

对比相关研究发现,CHANCE 研究中卒中复发的风险高于 FASTER 和 POINT 研究。这是因为:(1)亚洲人与欧美人相比,高血压、糖尿病的患病率更高,而高血压和糖尿病是卒中复发的危险因素;(2)颅内动脉粥样硬化在亚洲人中更常见,会导致更高的卒中复发率;(3)基因突变,已证实 CYP2C19 功能缺失型等位基因在东亚人群中的比例更高,CHANCE 亚组研究测定的中国人携带率达到了 58.8%<sup>[20]</sup>。当 CYP2C19 异常编码时,产生的无功能蛋白质会导致氯吡格雷无法代谢为有功能的化合物,无法协助阿司匹林降低卒中复发风险<sup>[21]</sup>。这导致东亚患者在接受氯吡格雷治疗后更容易维持高血小板反应性,卒中复发风险显著升高。一项 Meta 分析结果显示,携带 CYP2C19 功能缺失型等位基因的患者卒中复发风险是不携带此基因患者的 1.92 倍<sup>[22]</sup>。同时,亚洲人群存在更高比例的氯吡格雷抵抗,这能够解释为什么 CHANCE 研究与 POINT 研究相比,联合氯吡格雷不会显著增加出血的风险<sup>[23]</sup>。因此行基因检测指导患者用药,可有效降低卒中复发风险。

**1.1.3 患者个体化差异** CHANCE 研究和 POINT 研究后续的亚组分析对不同人群双抗治疗的临床获益进行了探索。首先,对于实验室检查指标异常的患者,如超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、极低密度脂蛋白(oxLDL)、sCD40L、Lp-PLA2、空腹血糖较高者,其卒中复发风险会更高,预后不良<sup>[24-29]</sup>。同时,双抗治疗的获益人群仅限于非 CYP2C19 功能缺失型等位基因携带者<sup>[30]</sup>。其次,影像资料显示,同时合并颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)和多发性梗死患者的卒中复发风险(18.0%)会增加 13 倍[ $HR=13.14, 95\%CI(2.96, 58.36), P<0.001$ ]<sup>[31]</sup>。双抗治疗对减少合并 ICAS 或多发性梗死的患者复发有更优的趋势<sup>[32-33]</sup>。

对于出血风险,POINT 研究的一项亚组研究发现<sup>[34]</sup>,入组前使用质子泵抑制剂(PPI)的患者出血风险会增加,这些患者可能在入组前就存在胃肠道出血风险。

**1.2 治疗方案比较** 治疗方案的差异会影响疗效和安全性结局。首先,氯吡格雷的负荷剂量和双抗治疗时间是 CHANCE 研究和 POINT 研究用药方案最主要的差异。较低的氯吡格雷负荷剂量或许是 CHANCE 研究出血风险低的原因,但从出血

曲线来看,严重出血没有发生在早期,而是逐渐出现,显然和负荷量无关<sup>[35-36]</sup>,而双抗治疗时间似乎可以合理解释结局差异。CHANCE 研究 3 周治疗的安全性明显优于 POINT 研究的 3 个月治疗,说明短程的双抗治疗是安全的。之后,POINT 研究的时程分析也证实双抗治疗的疗效主要体现在前 21 d<sup>[35]</sup>。CLAIR 亚组研究<sup>[17]</sup>结果表明 7 d 的双抗治疗不会增加出血的风险,同样支持以上观点。FASTER 研究的双抗治疗虽为长程,但无明显出血风险,这可能是样本量太少所致。

其次,不同试验中阿司匹林使用剂量不同。POINT 研究中阿司匹林剂量使用范围为 50~325 mg,相比 CHANCE 研究每日固定的 75 mg 剂量,大剂量的波动可能会增加出血的风险。

**1.3 结局设置的比较** 造成各试验结果和结论存在差异的原因也可能是各试验设置的结局不同。采用不同的结局指标可能会对相同的干预手段或暴露得出不同的结论,但 BMJ 指南涉及的三项研究(FASTER, CHANCE, POINT)设定的主要疗效结局和安全性结局是近似的,不会影响结论的得出。因此,应从设计方案的其他方面分析各研究结果的差异。CLAIR 亚组研究虽证实短期运用阿司匹林联合氯吡格雷不会增加 7 d 内出血风险,但结局无法评估患者的长期预后,同时以是否存在微栓子信号为主要疗效结局也无法充分评估患者的复发风险。

通过以上 RCT 的比较分析得出,影响双抗治疗获益的因素包括种族、基因、实验室检查指标、治疗时间等。在临床实践中,这些因素应该引起临床医生的注意,需积极控制危险因素、完善基因检测,针对不同的患者要采取个性化的抗血小板治疗。

## 2 双抗治疗真实世界研究进展

近年来,借助真实世界研究观察和认识疾病与治疗手段越来越被人们重视。首先,真实世界研究以观察性研究方法为主,受试者的纳入标准较 RCT 更为宽泛,纳入人群更接近真实环境,结果更能反映药物的实际应用情况,有利于对现实医疗环境中的多样化患病群体进行药物安全性和有效性的检测;其次,真实世界研究也可根据研究的预期目的收集患者的人口学特征,探讨影响疾病预后的因素等;最后,借助接受实际治疗的患者中获取的数据,真实世界研究可以深入了解医务人员的处方行为与指南存在的偏差,这可能对掌握药物的新适应证有帮助。

**2.1 真实世界中阿司匹林联合氯吡格雷治疗的适宜人群** 真实世界研究的开展有助于进一步优化双抗治疗的适用人群。在遗传因素方面,一项前瞻的观察性研究进一步证实携带 CYP2C19\*2 AG/AA 功能降低型等位基因的卒中患者更容易出现早期神经功能恶化(END),且双抗较单抗治疗可以更有效地避免 END 风险,这提示卒中患者接受抗血小板治疗前进行基因检测是有意义的<sup>[37]</sup>。

韩国一项真实世界研究使用与 CHANCE 研究类似的纳入标准,结果证实现实生活中的急性轻型卒中患者中,氯吡格雷联合阿司匹林的获益幅度与 CHANCE 研究和 POINT 研究中观察到的结果相似,并发现对于先前使用过抗血小板药物、高龄、非小血管病变轻型卒中患者,双抗治疗效果会更好<sup>[15]</sup>。

一项真实世界的注册登记研究结果显示,以 ABCD<sup>3</sup>-I 标准纳入的高危 TIA 患者 (ABCD<sup>3</sup>-I ≥ 8 分) 可更多地从双抗治疗中获益, 优于以 ABCD<sup>2</sup> 评分 >4 分纳入的 TIA 患者<sup>[38]</sup>, 证明 ABCD<sup>3</sup>-I 中的影像评分较高时, 如颈动脉狭窄程度 ≥ 50% 的患者, 双抗治疗的获益更高。为探讨能否扩大 CHANCE 和 POINT 研究纳入人群的范围, KIM 等<sup>[39]</sup> 比较了真实世界中单抗和双抗治疗对非轻型非心源性卒中患者的疗效, 结果发现, 双抗治疗与单抗治疗相比并不能有效降低总体卒中复发率, 但针对中重度颅内动脉粥样硬化伴严重神经功能缺损的患者, 双抗治疗可以有效减少卒中的复发。

来自真实世界的证据说明高龄、影像学上存在中重度颈动脉狭窄、中重度颅内动脉粥样硬化伴严重神经功能缺损的患者可从双抗治疗中获益。但目前针对双抗治疗扩大适用人群的真实世界研究数量有限, 仍需更多的大型 RCT 或大规模真实世界研究的证据支持。中国一项在研的大型前瞻性队列研究——SEACOAST 研究 (注册号 ChiCTR1900025214), 准备探索真实世界中 CHANCE 研究的治疗方案对于发病时间窗在 72 h 内的急性轻型非心源性卒中 (NIHSS 评分 ≤ 5 分) 患者是否仍有良性结果。这一研究若获得成功, 能够与现存的真实世界研究一并补充相关指南的治疗证据。

**2.2 真实世界中患者的用药依从性及双抗治疗的趋势** 真实世界研究证实, 双抗治疗预防卒中正在逐渐普及。指南更新之前, 双抗治疗的使用频率并不高。TIARegistry.org 项目组调查了 21 个国家 2009—2011 年 TIA 和轻型卒中患者双抗治疗情况, 发现出院时双抗治疗率仅为 16.1%, 1 年后为 11.5%<sup>[13, 40]</sup>。韩国一项研究描述了 2010—2013 年轻型卒中和高危 TIA 患者入院时和入院后的用药情况, 结果显示 96.1% 的患者在症状出现 48 h 内接受了以抗血小板为主的抗栓治疗, 但双抗治疗比例不到 1/3; 而在出院后, 双抗治疗比例仅为 28.2%, 单一抗血小板药物使用率高达 42.9%; 随访 3 个月内, 88.9% 的患者有较高的治疗依从性。KIM 等<sup>[39]</sup> 分析了截至 2016 年韩国多中心卒中登记的数据, 发现符合 CHANCE 研究受试者纳入标准的患者双抗治疗率为 33.9%, 较之前的比例有所上升; 同时 2011—2017 年纳入的卒中患者约一半的非轻型卒中者接受了双抗治疗<sup>[39]</sup>。

以上研究结果说明阿司匹林联合氯吡格雷在真实世界中已广泛应用, 且适用人群有所扩大, 但治疗结果是否积极有效仍需在真实世界中进行更多、更严格的试验来证明。

**2.3 真实世界中轻型卒中患者预后及危险因素的研究** 一系列观察性研究分析了轻型卒中和 TIA 患者的预后及危险因素。TIARegistry.org 项目组前瞻性调查了 21 个国家 2009—2011 年 TIA 和轻型卒中患者的预后情况, 生存分析结果表明其 90 d 卒中复发率为 3.7%, 1 年卒中复发率为 5.1%, 卒中综合结局事件发生率为 6.2%<sup>[2]</sup>。后续 TIARegistry.org 项目组更新了 5 年的预后结局, 其中首年和第 2~5 年的卒中综合结局事件发生率各为 6.4%, 明显低于 CHANCE 研究结果<sup>[40]</sup>。表明在全球范围, TIA 和轻型卒中患者的卒中复发率更低。

关于复发的危险因素, TIARegistry.org 项目组分析认为, 对于轻型卒中和 TIA, 同侧动脉粥样硬化性狭窄、心源性栓塞、

小血管病和 ABCD<sup>2</sup> 评分 >4 分是随访第 2~5 年卒中复发的独立预测因素<sup>[40]</sup>。鉴于卒中复发更多地发生在治疗早期, 近几年真实世界研究也关注了卒中和 TIA 患者院内复发的高危因素, 包括 TIA 病史、有症状的颈动脉狭窄 (≥ 70%) 或其他明确的卒中病因, 如颈部动脉夹层分离、中枢神经系统原发性血管炎、巨细胞动脉炎以及肺癌伴非细菌性血栓性心内膜炎; 对于首次发生轻型卒中和 TIA 的患者, 肺炎是卒中复发的高危因素<sup>[41]</sup>。

### 3 小结与展望

对于轻型卒中和 TIA 患者的二级预防, 多项指南已给出了明确建议, 即在症状出现 24 h 内应开始阿司匹林联合氯吡格雷治疗, 并持续 10~21 d。本文详细对比了相关 RCT 研究设计及结果, 旨在提高指南证据的外推性。笔者分析发现影响双抗治疗获益的因素包括种族、基因、实验室检查指标、治疗时间等。鉴于临床试验无法反映临床真实情况, 相关指南指导个体化诊疗的价值有限, 因此本文又总结了近几年相关的真实世界研究, 探讨了患者的预后因素, 总结了多样化患病群体双抗治疗的适宜人群, 以此来为特定患者的个体化诊疗提供参考。但未来仍需更多的真实世界研究, 探讨诸如阿司匹林联合替格瑞洛等新型抗血小板治疗方案在轻型卒中患者的应用情况。

作者贡献: 任静进行文章的构思与设计, 文献/资料收集, 撰写论文; 王永乐进行文献/资料整理, 论文的修订; 刘亭亭负责文章的质量控制及审核; 牛小媛对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] WANG Y, JOHNSTON S C, CHANCE Investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3-month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event [J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (3): 380-386.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.017.
- [2] AMARENCO P, LAVALLÉE P C, LABREUCHE J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (16): 1533-1542. DOI: 10.1056/nejmoa1412981.
- [3] WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1): 11-19. DOI: 10.1056/nejmoa1215340.
- [4] JOHNSTON S C, EASTON J D, FARRANT M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (3): 215-225. DOI: 10.1056/nejmoa1800410.
- [5] DIENER H C, BOGOUSLAVSKY J, BRASS L M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9431): 331-337. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16721-4.
- [6] ROTHWELL P M, GILES M F, CHANDRATHEVA A, et al. Effect

- of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9596) : 1432-1442. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07) 61448-2.
- [ 7 ] KENNEDY J, HILL M D, RYCKBORST K J, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (11) : 961-969. DOI: 10.1016/s1474-4422 (07) 70250-8.
- [ 8 ] WANG Y, PAN Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes [J]. *Circulation*, 2015, 132 (1) : 40-46. DOI: 10.1161/circulationaha.114.014791.
- [ 9 ] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49 (3) : e46-110. DOI: 10.1161/str.0000000000000158.
- [ 10 ] PRASAD K, SIEMIENIUK R, HAO Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2018, 363: k5130. DOI: 10.1136/bmj.k5130.
- [ 11 ] HAO Q, TAMPI M, O'DONNELL M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363: k5108. DOI: 10.1136/bmj.k5108.
- [ 12 ] BOULANGER J M, LINDSAY M P, GUBITZ G, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, 6th edition, update 2018 [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13 (9) : 949-984. DOI: 10.1177/1747493018786616.
- [ 13 ] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12) : e344-418.
- [ 14 ] WANG Y, LIU M, PU C. 2014 Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (3) : 302-320. DOI: 10.1177/1747493017694391.
- [ 15 ] KIM J T, PARK M S, CHOI K H, et al. Comparative effectiveness of aspirin and clopidogrel versus aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2019, 50 (1) : 101-109. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022691.
- [ 16 ] WONG K S L, CHEN C, FU J H, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study) : a randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (5) : 489-497. DOI: 10.1016/S1474-4422 (10) 70060-0.
- [ 17 ] LAU A Y, ZHAO Y, CHEN C, et al. Dual antiplatelets reduce microembolic signals in patients with transient ischemic attack and minor stroke: subgroup analysis of CLAIR study [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9 (Suppl A100) : 127-132. DOI: 10.1111/ijls.12003.
- [ 18 ] LI Z, WANG Y, ZHAO X, et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (3) : e003038. DOI: 10.1161/jaha.115.003038.
- [ 19 ] KAMEL H, ZHANG C, KLEINDORFER D O, et al. Association of black race with early recurrence after minor ischemic stroke or transient ischemic attack: secondary analysis of the POINT randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77 (5) : 601-605. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0010.
- [ 20 ] LEVINE G N, JEONG Y H, GOTO S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (10) : 597-606. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.104.
- [ 21 ] VARENHORST C, JAMES S, ERLINGE D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (14) : 1744-1752. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp157.
- [ 22 ] PAN Y, CHEN W, XU Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135 (1) : 21-33. DOI: 10.1161/circulationaha.116.024913.
- [ 23 ] GROTTA J C. Antiplatelet therapy after ischemic stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (3) : 291-292. DOI: 10.1056/NEJMe1806043.
- [ 24 ] WANGQIN R, WANG X, WANG Y, et al. Risk factors associated with 90-day recurrent stroke in patients on dual antiplatelet therapy for minor stroke or high-risk TIA: a subgroup analysis of the CHANCE trial [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2 (4) : 176-183. DOI: 10.1136/svn-2017-000088.
- [ 25 ] LI J J, ZHAO X Q, MENG X, et al. High-sensitive C-reactive protein predicts recurrent stroke and poor functional outcome: subanalysis of the clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events trial [J]. *Stroke*, 2016, 47 (8) : 2025-2030. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012901.
- [ 26 ] LI J J, WANG Y L, LIN J X, et al. Soluble CD40L is a useful marker to predict future strokes in patients with minor stroke and transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2015, 46 (7) : 1990-1992. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008685.
- [ 27 ] LIN J, ZHENG H, CUCCHIARA B L, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke [J]. *Neurology*, 2015, 85 (18) : 1585-1591. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001938.
- [ 28 ] WANG A, XU J, CHEN G, et al. Oxidized low-density lipoprotein predicts recurrent stroke in patients with minor stroke or TIA [J]. *Neurology*, 2018, 91 (10) : e947-955. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006118.

· 脑健康研究 ·

# 抑郁症脑成像技术和核脑影像成像技术的研究进展



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

王馨苑<sup>1</sup>, 刘琰<sup>2</sup>, 谭曦<sup>3\*</sup>

**【摘要】** 抑郁症患病率、复发率、误诊率和自杀率均较高, 给患者家庭及社会带来沉重负担。近年来神经科学及脑影像学的发展为抑郁症的辨识、诊断、发病机制及治疗研究提供了新的方法与思路, 也为抑郁症的物理治疗学发展提供了科学依据。目前, 抑郁症的影像学研究主要分为脑成像技术、核脑影像成像技术两大类。本文主要分析了近年来抑郁症脑成像技术和核脑影像成像技术的研究进展及其优劣势、存在的问题等, 以期为临床更好地对抑郁症进行诊疗提供参考。

**【关键词】** 抑郁症; 神经成像; 功能性神经成像; 脑成像; 核脑影像成像; 综述

**【中图分类号】** R 749.42 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.441

王馨苑, 刘琰, 谭曦, 等. 抑郁症脑成像技术和核脑影像成像技术的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2701-2706. [www.chinagp.net]

WANG X Y, LIU Y, TAN X, et al. Research progress in brain imaging and nuclear brain imaging technology of depression [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2701-2706.

**Research Progress in Brain Imaging and Nuclear Brain Imaging Technology of Depression** WANG Xinyuan<sup>1</sup>, LIU Yan<sup>2</sup>, TAN Xi<sup>3\*</sup>

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

2. Chinese Society of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Beijing University of Chinese Medicine Shenzhen Hospital (Longgang), Shenzhen 518100, China

\*Corresponding author: TAN Xi, Researcher; E-mail: tanxi34@163.com

**【Abstract】** Because of high prevalence, recurrence, misdiagnosis and suicide rate, depression can cause heavy burden for the families of patients and even the whole society. The developments of neuroscience and brain imaging technology have provided new methods and ideas for the identification, diagnosis, pathogenesis and treatment for depression in recent years, and also the scientific basis for the development of physical therapy of depression. Current imaging studies of depression mainly contain brain imaging and nuclear brain imaging technology. This paper mainly reviewed the latest research progress of the two technologies mentioned above and analyzed the advantages, disadvantages and existing problems of the two technologies, in order to provide a reference for better diagnosis and treatment of depression.

**【Key words】** Depressive disorder; Neuroimaging; Functional neuroimaging; Brain imaging; Nuclear brain imaging; Review

HUANG 等<sup>[1]</sup>于2019年在 *Lancet Psychiatry* 发表的一项研究结果显示, 我国人群抑郁症终身患病率为 6.9%, 12 个月患病率为 3.6%。抑郁研究所发布的《2019 中国抑郁症领域蓝皮书》显示, 我国人群抑郁症误诊率为 65.9%, 复发率为 50.0%~85.0%, 自杀率为 4.0%~10.6%<sup>[2]</sup>。由上述数据可知, 抑郁症患病率、复发率、误诊率和自杀率均较高, 会给患者家庭及社会带来沉重负担。目前, 临床治疗抑郁以抗抑郁药

## 本文要点及价值:

本文针对近年来抑郁症脑成像技术、核脑影像成像技术的研究进展及其优劣势、存在的问题等进行了分析、总结, 可为抑郁症的病因研究提供参考依据, 为有针对性地制定抑郁症物理治疗方法提供科学支持, 但因部分研究样本量不足、设计不严谨、结果难评价等, 因此暂无质量较高的循证医学证据, 仍需进一步深入研究。

物为主, 以心理治疗或物理治疗为辅。

近年来, 神经科学及脑影像学的发展为抑郁症的辨识、诊断、发病机制及治疗研究提供了新的方法与思路, 众多学者从脑结构、脑功能及脑代谢等方面对抑郁症的神经生物学机制进行研究并取得了重要进展, 也为抑郁症的物理治疗学发展提供了科学依据。目前, 关于抑郁症的影像学研究主要

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973978)——基于近红外脑成像技术的阈下抑郁情志刺激反应机制研究

1.100029 北京市, 北京中医药大学

2.100029 北京市, 中华中医药学会

3.518100 广东省深圳市, 北京中医药大学深圳医院(龙岗)

\*通信作者: 谭曦, 研究员; E-mail: tanxi34@163.com

本文数字出版日期: 2021-03-30

分为脑成像技术 (brain imaging technique, BIT)、核脑影像成像技术 (nuclear brain imaging technique, NBIT) 两大类, 其中 BIT 主要包括脑电图 (electroencephalogram, EEG)、事件相关电位 (event-related potential, ERP)、脑磁图 (magnetoencephalography, MEG)、经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和功能性近红外光谱成像 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 等, NBIT 主要包括正电子发射断层成像 (positron emission computed tomography, PET)、功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、磁共振成像 (nuclear magnetic resonance imaging, MRI) 等。

笔者以“抑郁”“抑郁症”“depression”“depressive disorder”“EEG”“ERP”“MEG”“TMS”“fNIRS”“PET”“fMRI”“MRI”为关键词检索了 ISI、Web of Science、Springer、中国知网等数据库中近 5 年内相关参考文献, 进而总结、分析了抑郁症 BIT、NBIT 的研究进展及其优劣势、存在的问题等, 以期为临床更好地对抑郁症进行诊疗提供参考。

### 1 抑郁症的 BIT

BIT 是指通过相应仪器、方法摄取颅骨和颅内组织结构及功能活动的影像以观察脑活动并了解其有无异常, 主要包括脑结构静态特征的测量和脑功能成像技术两大类<sup>[3]</sup>。

1.1 EEG EEG 指通过仪器将微弱的脑电活动引导出、放大后生成的一种生物电曲线图<sup>[4]</sup>, 目前国内外关于抑郁症的 EEG 研究多集中于节律特征及其定量分析。有研究表明, 抑郁症患者 EEG  $\theta$  波活性增加并存在偏侧化现象, 且抑郁症状的发生可能与额叶-中央脑区的  $\theta$  波不对称有关, 慢性睡眠不足可能与  $\delta$  波幅降低有关, 注意力缺陷可能与快  $\beta$  波段绝对光谱功率增大有关<sup>[5-6]</sup>。李成等<sup>[7]</sup>研究发现, 抑郁症患者 EEG 异常主要表现为慢波异常, 如  $\theta$  波增多、 $\alpha$  波慢化, 并可能与患者表现出的情感淡漠、行动缓慢等精神运动性抑制症状有关; 王萍<sup>[8]</sup>研究结果显示, 抑郁症患者 EEG 表现为  $\beta$  波活动增多、 $\alpha$  指数下降、慢  $\alpha$  节律、低波幅、散发性低-中幅不规则  $\theta$  波, 提示抑郁症的发生与去甲肾上腺素、5-羟色胺两种神经递质失衡相关。总之, 抑郁症患者不同脑电节律频段存在差异性, 但由于研究条件、研究设计、研究对象及结局指标等不同, 因此抑郁症患者 EEG 表现的特异性还存在较大分歧, 而 EEG 用于临床诊断抑郁症的实用性还有待进一步商榷。

1.2 ERP ERP 也称认知电位, 指人在对事物进行认知过程中在颅脑表面所记录到的大脑电位, 主要用于反映大脑神经电生理改变<sup>[9]</sup>, 其中 P1、N1、P2 为外源性 (生理性) 成分, 与注意和选择相关; N2、P3 为内源性 (心理性) 成分, 与精神状态和关注有关<sup>[6]</sup>。研究表明, 多数抑郁症患者 N1、P2、P3a 及 P3b 潜伏期较健康对照者长, 提示抑郁症患者可能存在认知过程延缓, 过度关注自身抑郁情绪等<sup>[10-11]</sup>; 轻度抑郁症患者 P300 潜伏期无明显延长, 而重度抑郁症患者 P300 潜伏期明显延长, 说明轻度抑郁症患者认知功能尚未出现明显改变<sup>[12-13]</sup>; 抑郁症患者 P300 波幅降低, 提示抑郁症患者

对外界事物兴趣减退或注意力下降<sup>[10, 12]</sup>。情绪刺激研究发现, 抑郁症患者在悲伤表情刺激下表现出更高的 P1、P2 波幅<sup>[14]</sup>, 更低的晚期正电位 (late positive potential, LPP) 波幅<sup>[15]</sup>, 提示抑郁症患者更加关注负面信息, 这与其与行为学研究结果一致<sup>[16]</sup>。由上可知, 关于抑郁症患者部分 ERP 发生特异性改变的结论较为一致, 但现有研究结果大多只能反映大脑认知效率改变, 缺少对多脑区活动及响应的详细分析, 用以进一步研究抑郁症发病机制的信息仍有欠缺。

1.3 MEG MEG 指通过灵敏磁场探测器实时测量人脑磁场连续变化所得的曲线图, 其对大脑皮质功能变化及病变的反映效果较 EEG 更灵敏, 且  $\alpha$  波可反映认知过程中自上而下的抑制控制过程<sup>[17]</sup>。冯毅刚等<sup>[18]</sup>通过对 26 例抑郁症患者与 22 例健康志愿者进行静息态脑磁图描记对比发现, 抑郁症患者静息状态下左侧枕叶  $\theta$ 、 $\alpha$  频段能量偏低, 枕叶  $\theta$  频段能量存在一个显著的右偏侧化且与持续注意相关; 林品华<sup>[19]</sup>研究发现, 任务态下抑郁症患者的  $\alpha$  频段能量偏侧化在额中回、内侧额上回、前扣带回和顶下缘角回有显著性差异; 贾凤南等<sup>[20]</sup>等研究发现, 首发抑郁症患者绝大部分通道和所有脑区 MEG 近似熵较正常人低, 且以额区差异最为明显; 闫伟等<sup>[21]</sup>通过综述相关研究进展发现, 抑郁症患者以额叶为主的全脑区慢波活动异常, 存在额叶功能改变。由上可见, 抑郁症患者 MEG 频谱在额、枕叶存在特异性异常, 而作为一种完全非侵入性、无放射性检测方法, MEG 在抑郁症的诊断方面具有较好优势和应用前景, 值得进一步深入研究。

1.4 TMS TMS 指通过对某个大脑区域施加一个快速变化的磁场、在脑局部区域产生电流而干扰大脑神经活动并观察行为上的相应改变, 可用于研究大脑与行为之间的关系。近年多项临床研究发现, 高频重复 TMS 较低频重复 TMS 能更有效地激活脑电活动, 改善抑郁症状, 降低 miRNA-124、miRNA-214 的表达及炎症因子水平, 减轻炎症反应, 提示高频重复 TMS 可有效改善抑郁症患者抑郁症状且安全、无创, 有一定临床推广应用价值, 但其作用机制尚不完全清楚, 仍需进一步深入研究<sup>[22-26]</sup>。

1.5 fNIRS fNIRS 可通过利用血液的主要成分对 600-900 nm 近红外光良好的散射性而获得大脑活动时氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白变化情况, 主要用于检测大脑皮质血流动力学变化<sup>[27]</sup>。FU 等<sup>[28]</sup>研究发现, 双向抑郁症患者前额叶皮质氧合血红蛋白水平明显降低, 提示其存在计划和解决问题功能障碍; HOLPER 等<sup>[29]</sup>研究发现, 抑郁症患者脑细胞色素环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 活性降低, 且与抑郁症严重程度成反比; LIU 等<sup>[30]</sup>研究证实, 双侧前额叶皮质和前内侧前额叶皮质变化与抑郁症严重程度有关; KAWANO 等<sup>[31]</sup>研究认为, 近红外光谱记录的额叶中血流标志物可作为评估抑郁症严重程度的潜在标志物。张小芊等<sup>[32]</sup>研究发现, 通过近红外光谱观察到的双侧眶额叶皮质和前额叶背外侧区功能下降与自杀倾向有关。总之, 通过 fNIRS 观察到的血流标志物可以作为抑郁症的临床诊断依据, 但相关研究尚存在样本量小、受试者受教育程度存在差异、可能受药物作用影响等局限性,

需进一步完善。

## 2 抑郁症的 NBIT

NBIT 通过将核辐射技术与现代图像理论相结合、利用与核辐射有关的物理量在研究对象中的衰减规律或分布特性获取研究对象内部的详细信息,经计算机高速处理后可重建出研究对象的内部图像。

2.1 PET PET 主要基于正电子与电子的湮没效应,可用于探究抑郁症患者的特征性病理状态和指标。FU 等<sup>[33]</sup>研究发现,抑郁症患者前额叶区域性脑血流值及葡萄糖标准摄取值降低,且左额中回可能是重度抑郁症患者的关键功能区域;SU 等<sup>[34]</sup>研究发现,抑郁症患者大脑双侧岛、左扁豆状核壳核和核外、右尾状和扣带回代谢明显降低,周围炎性标志物升高并可能会导致重度抑郁症甚至自杀;HOLMES 等<sup>[35]</sup>通过 PET 比较了 14 例无药物治疗史的中重度抑郁症患者与 13 例健康对照者的前扣带回皮质、额叶皮质和绝缘中的转运蛋白利用率,结果发现重度抑郁症患者发作期间前扣带回皮质神经胶质细胞中的转运蛋白可用性增加,提示小胶质细胞活化,且其炎症与自杀意念有关,这为评估重度抑郁症的针对诱因的抗炎治疗提供了新方向;LI 等<sup>[36]</sup>研究发现,额叶皮质小胶质细胞标志物——易位蛋白总分布量升高与重度抑郁症患者认知功能降低有关,这为重度抑郁症的抗炎治疗提供了参考依据和评估指标。综上,PET 在探究抑郁症患者病理生理标志物方面潜力巨大,有望为临床评估抑郁症严重程度及指导抑郁症的治疗提供重要参考依据。

2.2 fMRI fMRI 可通过显示大脑各个区域内毛细血管中血液氧合状态所引起的磁共振信号的微小变化而观察大脑活动,是揭示脑与思维关系的重要检查方法,主要分为静息态功能磁共振成像(resting state functional MRI, rs-fMRI)和任务态功能磁共振成像(task functional MRI, task-fMRI)。目前,分析 rs-fMRI 数据的主要方法包括脑区间功能连接性分析、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)分析<sup>[37]</sup>。研究表明,抑郁症患者常存在不同脑区异常,其中杏仁核、腹内侧前额叶存在反应过激且杏仁核体积下降,背外侧前额叶反应减弱,是特异性较高的脑区<sup>[38]</sup>;抑郁症患者额叶区域 ReHo 存在较为明显的改变(多为降低)<sup>[39-40]</sup>,但左眶额、右角回、右梭状回等脑区 ReHo 增高<sup>[41]</sup>;同时,抑郁症患者普遍存在后扣带回 ALFF 降低<sup>[42-43]</sup>,枕、顶区 ALFF 升高<sup>[44]</sup>。另有研究发现,抑郁症患者 task-fMRI 主要表现为较低的任务相关激活<sup>[45-46]</sup>,但也存在部分脑区(如左侧颞下回、右侧颞中回及额中回)激活增强<sup>[47]</sup>。总之,虽然目前关于抑郁症患者 fMRI 的研究较多,但针对各脑区的异常特征尚缺乏一致性研究结果,今后仍需进行聚焦性研究以更好地指导抑郁症的临床诊疗。

2.3 MRI MRI 是以体外磁场和体内组织原子核相互作用为基础的一种脑造影成像技术,可较好地区分灰质与白质。SANTOS 等<sup>[48]</sup>通过对 29 项涉及 MRI 的研究进行 Meta 分析发现,重度抑郁症患者普遍存在海马体体积减小,同时有研究发现

首发轻度抑郁症患者海马结构存在细微病变且海马头部 MRI 信号灰度值呈递减式降低<sup>[49]</sup>;另有研究发现抑郁症患者双侧额叶内侧部分及右中前回、腹侧前额叶皮质体积减小<sup>[50-51]</sup>、活动度下降<sup>[52]</sup>,还有研究发现抑郁症患者眶额皮质和左颞回中灰质体积减小<sup>[53]</sup>。此外,虽有研究发现不同程度抑郁症患者均存在髓核体积减小<sup>[54]</sup>,但也有研究发现首发抑郁症患者可能会出现髓核白质肥大<sup>[55]</sup>。综上,由于现有抑郁症患者 MRI 研究周期较短且缺乏长期随访,因此很难发现其规律,未来应侧重随访及大样本研究,以探索抑郁症的病理基础及诊断依据。

## 3 小结与展望

目前,国内外关于抑郁症的 BIT、NBIT 研究以 EEG、MEG、fMRI、MRI 等为主,且相关研究结果一致性较高,而 fNIRS、PET 在抑郁症的诊断方面具有较大优势和应用潜力,但二者相关研究报道尚较少,尤其是以我国人群为研究对象者。因此,今后的研究应注意针对不同亚型、不同人群、不同症状的抑郁症患者进行大样本、长期随访研究,以深入了解抑郁症的 BIT、NBIT 表现,进而从影像学方面为抑郁症的临床诊断、物理治疗及预后预测提供理论指导与参考依据。

作者贡献:王馨苑、刘琰进行文章的构思、设计及可行性分析;王馨苑进行文献/资料收集、整理,撰写论文;刘琰进行论文及英文的修订;谭曦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] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6 (3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366 (18) 30511-X.
- [2] 抑郁研究所. 2019 中国抑郁症领域蓝皮书 [M]. 梅斯医学, 2020.
- [3] 贾富仓, 翁旭初. 脑功能成像原理和技术 [EB/OL]. (2013-10-29) [2020-10-21]. <https://wenku.baidu.com/view/e4de75f876eaeaaad1f3304b.html>.
- [4] 车文博. 心理咨询大百科全书 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2001: 241.
- [5] DAS J, YADAV S. Resting state quantitative electroencephalogram power spectra in patients with depressive disorder as compared to normal controls: an observational study [J]. *Indian J Psychol Med*, 2020, 42 (1): 30-38. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_568\_17.
- [6] 刘潇雅, 刘爽, 郭冬月, 等. 抑郁症脑电特异性研究进展 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2020, 39 (3): 351-361. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.2020.03.13.
- [7] LIU X Y, LIU S, GUO D Y, et al. Research progress in electroencephalography of depression [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2020, 39 (3): 351-361. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.2020.03.13.
- [7] 李成, 肖正军. 首发抑郁症患者治疗前后脑电图变化的研究 [J]. *中国民康医学*, 2011, 23 (17): 2103-2104, 2111. DOI:

- 10.3969/j.issn.1672-0369.2011.17.004.
- LI C, XIAO Z J. The study of electroencephalogram in first-episode depression before and after therapy [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2011, 23 (17): 2103-2104, 2111. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2011.17.004.
- [8] 王萍. 抑郁症患者脑电图与经颅多普勒结果分析 [J]. 中国伤残医学, 2012, 20 (4): 83-84. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6567.2012.04.068.
- [9] 杨志寅. 诊断学大辞典 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1093.
- [10] 黎柱培, 梁光辉, 蔡玉珍, 等. 抑郁障碍患者事件相关电位的临床研究 [J]. 海南医学, 2020, 31 (12): 1545-1548. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.12.015.
- LI Z P, LIANG G H, CAI Y Z, et al. Clinical study of event-related potentials in patients with depression [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31 (12): 1545-1548. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.12.015.
- [11] 郭珊珊, 王彦芳. 首发抑郁障碍患者认知功能的危险因素探索 [J]. 校园心理, 2020, 18 (4): 303-307. DOI: 10.19521/j.cnki.1673-1662.2020.04.010.
- [12] 刘贺, 南彩, 马思梦, 等. 抑郁症患者事件相关电位 P300 与健康问卷-9 评分的相关性及其临床意义分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15 (2): 91-94. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.008.
- LIU H, NAN C, MA S M, et al. Cognitive impairment and event-related potential P300 change in depression patients based on Patient Health Questionnaire-9 [J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2020, 15 (2): 91-94. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.008.
- [13] 张好婷, 陈凌, 陈克龙, 等. 事件相关电位 P300 与轻度抑郁症患者认知功能的相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2020, 58 (12): 9-12.
- ZHANG Y T, CHEN L, CHEN K L, et al. Correlation between event-related potential P300 and cognitive function in patients with mild depression [J]. China Modern Doctor, 2020, 58 (12): 9-12.
- [14] DAI Q, FENG Z. More excited for negative facial expressions in depression: evidence from an event-related potential study [J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123 (11): 2172-2179. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.04.018.
- [15] 李红, 杨小光, 郑文瑜, 等. 抑郁倾向对个体情绪调节目标的影响——来自事件相关电位的证据 [J]. 心理学报, 2019, 51 (6): 637-647. DOI: 10.3724/SP.J.1041.2019.00637.
- LI H, YANG X G, ZHENG W Y, et al. Emotional regulation goals of young adults with depression inclination: an event-related potential study [J]. Acta Psychologica Sinica, 2019, 51 (6): 637-647. DOI: 10.3724/SP.J.1041.2019.00637.
- [16] GOTLIB I H, GOODMAN S H, HUMPHREYS K L. Studying the intergenerational transmission of risk for depression: current status and future directions [J]. Curr Dir Psychol Sci, 2020, 29 (2): 096372142090159. DOI: 10.1177/0963721420901590.
- [17] 何伋, 路英智, 李浒, 等. 神经精神病学辞典 [M]. 海口: 南海出版公司, 2008: 400.
- [18] 冯毅刚, 管玉芳, 沈拾亦, 等. 抑郁症患者静息态枕叶  $\theta$ ,  $\alpha$  频段能量偏侧化与视觉注意功能损伤的相关研究 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2019, 40 (6): 525-530. DOI: 10.11778/j.jdx.2019.06.008.
- FENG Y G, GUAN Y F, SHEN S Y, et al. Correlation between resting-state energy lateralization of  $\theta$  and  $\alpha$  bands in occipital region and visual attention impairment in patients with major depressive disorder [J]. Journal of Jinan University (Natural Science and Medicine Edition), 2019, 40 (6): 525-530. DOI: 10.11778/j.jdx.2019.06.008.
- [19] 林品华. 抑郁症患者 Go/No-go 任务态大脑偏侧化的脑磁图研究 [D]. 南京: 南京大学, 2019.
- LIN P H. Task-related of Go/No-go task with band asymmetry in major depressive disorder: a MEG study [D]. Nanjing: Nanjing University, 2019.
- [20] 贾凤南, 汤浩, 史家波, 等. 抑郁症患者个体化脑磁频谱活动与临床症状的相关性 [J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25 (3): 145-148.
- JIA F N, TANG H, SHI J B, et al. Relationship between magnetoencephalography spectrum individual spectral power of depressed patients and the severity of clinical symptoms [J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2015, 25 (3): 145-148.
- [21] 闫伟, 谢世平, 王沛弟. 抑郁症的脑磁图研究进展 [J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19 (5): 348-350.
- [22] 蒋辉, 潘丽, 腾良峰, 等. 重复经颅磁刺激治疗在抑郁患者的疗效研究 [J]. 当代医学, 2018, 24 (25): 39-41.
- JIANG H, PAN L, TENG L F, et al. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive patients [J]. Contemporary Medicine, 2018, 24 (25): 39-41.
- [23] 王心蕊, 依桂花. 重复经颅磁刺激在抑郁患者治疗中的应用效果 [J]. 系统医学, 2019, 4 (7): 32-34. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.07.032.
- WANG X R, YI G H. Application effect of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressed patients [J]. Systems Medicine, 2019, 4 (7): 32-34. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.07.032.
- [24] 刘思红, 李春丽. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药治疗对抑郁症首发患者的早期疗效及认知功能改善的观察 [J]. 心理月刊, 2020, 15 (16): 53. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2020.16.037
- [25] 邱建成, 胡亚兰. 高频与低频重复经颅磁刺激治疗抑郁症的临床效果及脑电波变化 [J]. 交通医学, 2020, 34 (3): 283-284. DOI: 10.19767/j.cnki.32-1412.2020.03.020.
- [26] 付可登, 李松华, 胡媛媛, 等. 高频重复经颅磁刺激对重度抑郁患者血清 mir-124、mir-214 及炎症因子水平的影响 [J]. 中国现代医生, 2020, 58 (16): 103-106.
- FU K D, LI S H, HU Y Y, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on serum levels of mir-124, mir-214 and inflammatory factors in patients with severe depression [J]. China Modern Doctor, 2020, 58 (16): 103-106.
- [27] 曹朝霞, 张彦峰, 韩雅迪, 等. 功能性近红外光谱成像技术在脑功能成像中的应用研究进展 [J]. 甘肃中医药大学

- 学报, 2018, 35(3): 99-103. DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.2018.03.26.
- CAO Z X, ZHANG Y F, HAN Y D, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy in cerebral function imaging [J]. Journal of Gansu University of Chinese Medicine, 2018, 35(3): 99-103. DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.2018.03.26.
- [28] FU L, XIANG D, XIAO J, et al. Reduced prefrontal activation during the Tower of London and verbal fluency task in patients with bipolar depression: a multi-channel NIRS study [J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 214. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00214.
- [29] HOLPER L, LAN M J, BROWN P J, et al. Brain cytochrome-c-oxidase as a marker of mitochondrial function: a pilot study in major depression using NIRS [J]. Depress Anxiety, 2019, 36(8): 766-779. DOI: 10.1002/da.22913.
- [30] LIU X, SUN G, ZHANG X, et al. Relationship between the prefrontal function and the severity of the emotional symptoms during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder: a multi-channel NIRS study [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 54: 114-121. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.005.
- [31] KAWANO M, KANAZAWA T, KIKUYAMA H, et al. Correlation between frontal lobe oxy-hemoglobin and severity of depression assessed using near-infrared spectroscopy [J]. J Affect Disord, 2016, 205: 154-158. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.013.
- [32] 张小芊, 申晨煜, 陈桂芳, 等. 伴自杀行为和自杀观念抑郁症患者前额叶近红外光谱分析 [J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(6): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2019.06.008.
- ZHANG X Q, SHEN C Y, CHEN G F, et al. Analyzing hemoglobin activation at prefrontal cortex for suicidal behavior and suicidal ideation in depressed patients [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2019, 52(6): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2019.06.008.
- [33] FU C, SHI D, GAO Y, et al. Functional assessment of prefrontal lobes in patients with major depression disorder using a dual-mode technique of 3D-arterial spin labeling and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1058-1064. DOI: 10.3892/etm.2017.4594.
- [34] SU L, CAI Y, XU Y, et al. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies [J]. BMC Psychiatry, 2014, 14(1): 321. DOI: 10.1186/s12888-014-0321-9.
- [35] HOLMES S E, HINZ R, CONEN S, et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study [J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(1): 61-69. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.005.
- [36] LI H, SAGAR A P, KÉRI S. Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions in major depressive disorder [J]. J Affect Disord, 2018, 241: 305-310. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.021.
- [37] 罗振业, 齐张璋, 邱少娟, 等. 阈下抑郁磁共振成像的研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(6): 372-375. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.06.014.
- [38] 刘耀中, 柳昀哲, 林碗君, 等. 抑郁障碍的核心脑机制——基于fMRI元分析的证据 [J]. 中国科学(生命科学), 2015, 45(12): 1214-1223. DOI: 10.1360/N052015-00164.
- LIU Y Z, LIU Y Z, LIN W J, et al. The core neural mechanisms underlying depression disorder: a meta-analysis of fMRI studies [J]. Science in China (Series C), 2015, 45(12): 1214-1223. DOI: 10.1360/N052015-00164.
- [39] LAI C H. The neural markers of MRI to differentiate depression and panic disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 91: 72-78. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.04.013.
- [40] KONG X M, XU S X, YAN S, et al. Electroconvulsive therapy changes the regional resting state function measured by regional homogeneity (ReHo) and amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) in elderly major depressive disorder patients: an exploratory study [J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2017, 264: 13-21. DOI: 10.1016/j.pscychres.2017.04.001.
- [41] 王丽. 抑郁症患者静息态的脑功能磁共振研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2009.
- [42] 杨蜀云, 李仙, 侯亚婷, 等. 重性抑郁障碍脑结构及静息态功能磁共振研究进展 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(20): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2020.20.003.
- YANG S Y, LI X, HOU Y T, et al. Advances in brain structure and resting state functional magnetic resonance imaging of major depressive disorders [J]. Chinese Community Doctors, 2020, 36(20): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2020.20.003.
- [43] 陈暇女. 基于静息态功能磁共振比率低频振幅对产后抑郁症患者脑自发神经活动的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [44] 冯晓荣, 梁立华, 吴明祥, 等. 抑郁症患者治疗前后的静息态fMRI比较探究 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(10): 93, 115. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2013.10.0068.
- [45] ALDERS G L, DAVIS A D, MACQUEEN G, et al. Escitalopram ameliorates differences in neural activity between healthy comparison and major depressive disorder groups on an fMRI emotional conflict task: a CAN-BIND-1 study [J]. J Affect Disord, 2020, 264: 414-424. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.068.
- [46] 王燕. 首发重性抑郁障碍患者治疗前后情感任务态脑功能磁共振研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2012. DOI: 10.7666/d. y2126765.
- [47] 宋筱蕾, 穆新暖, 于美霞, 等. 首发轻中度抑郁症患者治疗前后脑任务态功能磁共振研究 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(7): 1174-1179.
- SONG X L, MU X N, YU M X, et al. The study of brain fMRI in task state of first-episode patients with mild and moderate depression before and after treatment [J]. Journal of Clinical Radiology, 2019, 38(7): 1174-1179.
- [48] SANTOS M A O, BEZERRA L S, CARVALHO A R M R, et al. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies [J]. Trends Psychiatry Psychother, 2018, 40(4): 369-378. DOI: 10.1590/2237-6089-2017-0130.

- [49] 李月峰, 居胜红, 滕皋军, 等. 基于灰度差分法对首发轻度抑郁患者海马结构 MRI 信号的研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16 (2): 147-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.02.008.  
LI Y F, JU S H, TENG G J, et al. Magnetic resonance signal of hippocampal structure in patients with mild onset depression based on gray scale difference method [J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2017, 16 (2): 147-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.02.008.
- [50] NARITA K, SUDA M, TAKEI Y, et al. Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35 (2): 439-445. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.030.
- [51] TAKI Y, KINOMURA S, AWATA S, et al. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry [J]. J Affect Disord, 2005, 88 (3): 313-320. DOI: 10.1016/j.jad.2005.08.003.
- [52] 嵯传君. 不同类别抑郁的 MRI 特征及其对首发抑郁早期定性诊断研究的启示 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23 (5): 477-478. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.05.030.
- [53] ZHANG T, ZHAO B, SHI C, et al. Subthreshold depression may exist on a spectrum with major depressive disorder: evidence from gray matter volume and morphological brain network [J]. J Affect Disord, 2020, 266: 243-251. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.135.
- [54] SAVITZ J B, NUGENT A C, BOGERS W. Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder: a high-resolution magnetic resonance imaging study [J]. Biol Psychiatry, 2011, 69 (4): 336-343. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.09.027.
- [55] DE DIEGO-ADELIÑO J, CARCELLER M, SERRA-BLASCÓ M, et al. P.4.023 Habenular nuclei in different phases of major depressive disorder: a magnetic resonance imaging volumetric study [J]. European Neuropsychopharmacology, 2013, 23 (Suppl 1): S86-87. DOI: 10.1016/S0924-977X (13) 70098-1.  
(收稿日期: 2020-10-23; 修回日期: 2021-01-28)  
(本文编辑: 鹿飞飞)
- 
- (上接第 2700 页)
- [29] PAN Y S, JING J, LI H, et al. Abnormal glucose regulation increases stroke risk in minor ischemic stroke or TIA [J]. Neurology, 2016, 87 (15): 1551-1556. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003200.
- [30] WANG Y, ZHAO X, LIN J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack [J]. JAMA, 2016, 316 (1): 70-78. DOI: 10.1001/jama.2016.8662.
- [31] PAN Y, MENG X, JING J, et al. Association of multiple infarctions and ICAS with outcomes of minor stroke and TIA [J]. Neurology, 2017, 88 (11): 1081-1088. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003719.
- [32] LIU L, WONG K S, LENG X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE [J]. Neurology, 2015, 85 (13): 1154-1162. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001972.
- [33] JING J, MENG X, ZHAO X, et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2018, 75 (6): 711-719. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0247.
- [34] TILLMAN H, JOHNSTON S C, FARRANT M, et al. Risk for major hemorrhages in patients receiving clopidogrel and aspirin compared with aspirin alone after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a secondary analysis of the POINT randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2019, 76 (7): 774-782. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0932.
- [35] JOHNSTON S C, ELM J J, EASTON J D, et al. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke [J]. Circulation, 2019, 140 (8): 658-664. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.119.040713.
- [36] PAN Y, JING J, CHEN W, et al. Risks and benefits of clopidogrel-aspirin in minor stroke or TIA: time course analysis of CHANCE [J]. Neurology, 2017, 88 (20): 1906-1911. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003941.
- [37] LIN J, HAN Z, WANG C, et al. Dual therapy with clopidogrel and aspirin prevents early neurological deterioration in ischemic stroke patients carrying CYP2C19\*2 reduced-function alleles [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74 (9): 1131-1140. DOI: 10.1007/s00228-018-2468-7.
- [38] SONG B, HU R, PEI L, et al. Dual antiplatelet therapy reduced stroke risk in high-risk patients with transient ischaemic attack assessed by ABCD3-I score [J]. Eur J Neurol, 2019, 26 (4): 610-616. DOI: 10.1111/ene.13864.
- [39] KIM J T, PARK M S, CHOI K H, et al. Comparative effectiveness of dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel versus aspirin monotherapy in acute, nonminor stroke: a nationwide, multicenter registry-based study [J]. Stroke, 2019, 50 (11): 3147-3155. DOI: 10.1161/strokeaha.119.026044.
- [40] AMARENCO P, LAVALLÉE P C, MONTEIRO TAVARES L, et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (23): 2182-2190. DOI: 10.1056/nejmoa1802712.
- [41] ERDUR H, SCHEITZ J F, EBINGER M, et al. In-hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack: frequency and risk factors [J]. Stroke, 2015, 46 (4): 1031-1037. DOI: 10.1161/strokeaha.114.006886.  
(收稿日期: 2021-02-11; 修回日期: 2021-04-11)  
(本文编辑: 贾萌萌)

· 脑健康研究 ·

# 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析及对策分析



扫描二维码查看  
原文+培训视频

郭云飞<sup>1</sup>, 张春慧<sup>1</sup>, 张振香<sup>1\*</sup>, 林蓓蕾<sup>1</sup>, 薛利红<sup>2</sup>, 刘晓<sup>2</sup>, 刘清玄<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 疾病复发风险自我感知已得到国外众多学者关注,但国内尚缺乏脑卒中复发风险自我感知相关研究。目的 分析农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析及对策。方法 采用方便抽样法选择2020年5—8月在安阳市滑县人民医院神经内科住院的农村缺血性脑卒中患者295例作为调查对象,采用自设问卷收集相关信息,主要包括人口学特征、复发担忧程度、残障程度、脑卒中客观复发风险、脑卒中复发风险自我感知等。结果 295例患者中Essen卒中风险评估量表评估结果为低风险者144例(48.8%),中等风险者151例(51.2%),高风险者0例;脑卒中复发风险自我感知为低危者152例(51.5%),中危者47例(15.9%),高危者45例(15.3%),不清楚者51例(17.3%);一致性分析结果为低估者69例(23.4%),准确者115例(39.0%),高估者60例(20.3%),无法判断者51例(17.3%)。不同Essen卒中风险评估量表评估结果患者脑卒中复发风险自我感知、一致性分析结果比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman秩相关分析结果显示,农村缺血性脑卒中患者Essen卒中风险评估量表评估结果与一致性分析结果呈负相关( $r_s=-0.498, P<0.001$ )。多因素Logistic回归分析结果显示:性别、体质指数(BMI)、职业、合并症数量、复发担忧程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为低估的影响因素,而BMI、职业、主要照顾者、复发担忧程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为准确的影响因素( $P<0.05$ )。结论 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析结果准确率较低,且不同脑卒中客观复发风险患者脑卒中复发风险自我感知、一致性分析结果存在差异;性别、BMI、职业、合并症数量、家庭人均月收入、复发担忧程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为低估的影响因素,而BMI、职业、主要照顾者、家庭人均月收入、复发担心程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为准确的影响因素。

**【关键词】** 卒中;脑缺血;复发;农村人口;感知;影响因素分析

**【中图分类号】** R 743.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.404

郭云飞, 张春慧, 张振香, 等. 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析及对策分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2707-2716. [www.chinagp.net]

GUO Y F, ZHANG C H, ZHANG Z X, et al. Self-perceived and objective recurrence risk of stroke in rural patients with ischemic stroke: consistency analysis and countermeasures [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2707-2716.

**Self-perceived and Objective Recurrence Risk of Stroke in Rural Patients with Ischemic Stroke: Consistency Analysis and Countermeasures** GUO Yunfei<sup>1</sup>, ZHANG Chunhui<sup>1</sup>, ZHANG Zhenxiang<sup>1\*</sup>, LIN Beilei<sup>1</sup>, XUE Lihong<sup>2</sup>, LIU Xiao<sup>2</sup>, LIU Qingxuan<sup>1</sup>

1.School of Nursing, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2.People's Hospital of Hua County, Anyang 456400, China

\*Corresponding author: ZHANG Zhenxiang, Professor; E-mail: zhangzx6666@126.com

**【Abstract】** **Background** Although the self-perceived recurrence risk of diseases has received much attention abroad, there is lack of studies about self-perceived recurrence risk of stroke in China.**Objective** To explore the consistency between self-perceived and objective recurrence risk of stroke in rural patients with ischemic stroke and put forward countermeasures.**Methods** This study was carried out from May to August 2020. Participants were 295 rural neurology inpatients with ischemic stroke selected from People's Hospital of Hua County, Anyang. A survey using a self-developed questionnaire was conducted to collect related information, mainly including demographic characteristics, fear of recurrence, disability degree, objective and self-perceived recurrence risk of stroke.**Results** Of the participants, the number of patients who were evaluated

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(SBGJ2018052);

1.450000 河南省郑州市, 郑州大学护理学院 2.456400 河南省安阳市滑县人民医院

\*通信作者: 张振香, 教授; E-mail: zhangzx6666@126.com

本文数字出版日期: 2021-04-30

with low, medium and high recurrence risk of stroke by Essen Stroke Risk Score (ESRS) was 144 (48.8%), 151 (51.2%), and 0, respectively. And the number of patients who subjectively evaluated themselves with self-perceived low, medium and high recurrence risk of stroke was 152 (51.5%), 47 (15.9%), and 45 (15.3%), respectively; other 51 cases (17.3%) could not evaluate their risk clearly. Compared to the evaluation by the ESRS, 69 cases (23.4%) underestimated their risk, 115 (39.0%) accurately assessed their risk, 60 (20.3%) overestimated their risk, 51 (17.3%) could not perceive their risk distinctly. The self-perceived recurrence risk of stroke and consistency analysis result were significantly different from those evaluated by the ESRS ( $P < 0.05$ ). Spearman rank correlation analysis demonstrated that the assessment result of the ESRS was negatively correlated with the consistency analysis result ( $r_s = -0.498$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, gender, BMI, occupation, number of combined disease and fear of recurrence were influencing factors of underestimating the recurrence risk of stroke in the consistency analysis in rural patients with ischemic stroke, while BMI, occupation, main caregiver and fear of recurrence were influencing factors of accurately assessing the recurrence risk of stroke ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The consistency between self-perceived and objective recurrence risk of stroke was relatively low in rural patients with ischemic stroke. And there were significant differences of the self-perceived recurrence risk of stroke and consistency analysis result in patients with different objective recurrence risk of stroke. Gender, BMI, occupation, number of combined disease, monthly household income per capita and fear of recurrence were associated with underestimating the recurrence risk of stroke in the consistency analysis in rural patients with ischemic stroke, while BMI, occupation, main caregiver, monthly household income per capita and fear of recurrence were associated with accurately estimating.

**【Key words】** Stroke; Brain ischemia; Recurrence; Rural population; Perception; Root cause analysis

《中国脑卒中防治报告 2019》中数据显示,我国短暂性脑缺血发作或轻型缺血性脑卒中患者 3 个月缺血性脑卒中复发率为 9.7%, 出血性脑卒中复发率为 0.3%<sup>[1]</sup>; 另有研究表明,脑卒中患者 1 年复发率为 17.1%, 5 年累积复发率超过 30.0%<sup>[2-3]</sup>, 且农村地区脑卒中患者复发风险更高<sup>[4]</sup>。由于脑卒中的复发不仅会对患者肢体功能、心理及精神状态、生活质量造成巨大影响,还会进一步加重慢性病防控负担<sup>[5]</sup>, 因此降低脑卒中患者复发风险具有重要意义。

研究表明,疾病复发风险自我感知对形成良好的健康行为、降低疾病复发风险具有重要意义; 80% 的脑卒中复发事件可通过改善生活方式和用药管理而预防<sup>[6]</sup>, 但脑卒中患者对复发风险的低估则会妨碍其健康行为的形成, 高估则可能产生较高水平的焦虑及担忧<sup>[7-8]</sup>。目前,国内仅有少量脑卒中患者警示症状识别及急救意识研究<sup>[9-10]</sup>, 关于脑卒中患者复发风险自我感知情况的研究报道较少见。本研究旨在分析农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性对策, 以期有效降低农村缺血性脑卒中患者复发风险提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 调查对象 采用方便抽样法选择 2020 年 5—8 月在安阳市滑县人民医院神经内科住院的农村缺血性脑卒中患者 295 例作为调查对象, 均符合《国际疾病分类》<sup>[11]</sup>及《中国脑出血诊治指南(2014)》<sup>[12]</sup>中的缺血性脑卒中诊断标准, 其中男 190 例, 女 105 例; 年龄 30~88 岁, 平均年龄为  $(58.9 \pm 10.4)$  岁; 196 为首发, 65 例为第 1 次复发, 34 例为第 2 次或多次复发。纳入标准: (1) 年龄  $> 18$  岁; (2) 意识清晰并能配合研究。排除标准: 因严重认知障碍等而无法配合研究。本研究通过郑州大学生命科学伦理审查委员会审查(伦理审查编号: ZZURIB2020-08), 并获得所有患者口头知情同意。

1.2 调查方法 采用自设问卷进行调查。调查前对 2 名研究

### 本研究背景:

疾病复发风险自我感知对形成良好的健康行为、降低疾病复发风险具有重要意义, 但目前国内仅有少量关于脑卒中患者预警症状识别及急救意识的研究, 尚缺乏脑卒中复发风险自我感知相关研究。

### 本研究创新性:

本研究首次针对我国农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性展开研究, 并初步探索了一致性分析结果的影响因素, 为今后有效开展农村地区脑卒中复发风险自我感知干预研究及降低患者复发风险等奠定了基础。

### 本研究局限性:

本研究为横断面研究, 样本量较小, 研究对象地域分布较局限、缺乏高等脑卒中客观复发风险人群且脑卒中复发风险自我感知主要为易感性(和同龄同性别的健康人群相比再次发生脑卒中的风险), 在一定程度上降低了研究结果的适用性。

者针对自设问卷内容进行统一培训以保证对问卷内容的理解正确、一致; 调查期间 2 名研究者分别在不同病区进行独立调查, 对于具备自行填写能力的患者, 在帮助患者正确理解自设问卷内容基础上协助其自主填写, 填写不便者则由研究者根据询问内容代其填写; 调查结束后向患者发放脑卒中健康教育手册或为其解答脑卒中相关知识。调查内容主要包括人口学特征、复发担忧程度、残障程度、脑卒中客观复发风险、脑卒中复发风险自我感知等。

1.2.1 人口学特征 人口学特征主要包括性别、年龄、身高、体质量、职业、缺血性脑卒中发病情况、临床症状数量、合并症数量、文化程度、婚姻状况、主要照顾者、家庭人均月收入、接到电话随访情况; 根据身高和体质量计算体质指数

(BMI), BMI= 体质量 (kg) / 身高<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)。

1.2.2 复发担忧程度 采用自设问卷评估患者对脑卒中复发担忧程度,分为非常担心、很担心、有时担心、一点担心、完全不担心5级,依次计1~5分。

1.2.3 改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS) 采用 mRS 评估患者残障程度,该量表可靠性较高,已在脑卒中相关大规模临床试验及长期预后研究中广泛使用,并与脑卒中患者神经功能恢复情况密切相关,能记录更多关于生活质量的信息<sup>[13]</sup>。结合本研究患者特点,将 mRS 评分结果分为完全独立(完全无症状,0分)、小部分依赖(轻度残障,1分)、部分依赖(中度残障,2分)、大部分依赖(重度残障和严重残障,3~4分)4级。

1.2.4 脑卒中客观复发风险 采用 Essen 卒中风险评估量表判定脑卒中客观复发风险,该量表操作简便,共包含年龄、高血压、糖尿病、心肌梗死病史、其他心血管疾病、吸烟、缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作病史8个条目,其中年龄<65岁计0分,65~75岁计1分,>75岁计2分,总分0~9分;总分为0~2分者判定为低风险,3~6分者判定为中等风险,7~9分者判定为高等风险。Essen 卒中风险评估量表预测脑卒中复发的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为0.60[95%CI(0.59, 0.62)]<sup>[14]</sup>,是临床使用较为广泛的脑卒中复发风险评估工具之一。

1.2.5 脑卒中复发风险自我感知 通过问题“您认为自己和您同龄同性别的健康人群相比,再次发生脑卒中的风险有多少?”判定脑卒中复发风险自我感知,回答选项包括低危、中危、高危、不清楚。

1.3 一致性分析方法 农村缺血性脑卒中患者复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析采用交叉表(见表1)<sup>[15]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料以相对数表示,采用 $\chi^2$ 检验;农村缺血性脑卒中患者客观复发风险与复发风险自我感知的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,一致性分析结果的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 脑卒中客观复发风险 295例患者中 Essen 卒中风险评估量表评估结果为低风险者144例(48.8%),中等风险者151例(51.2%),高风险者0例。不同性别、BMI、职业、临

床症状数量、文化程度、婚姻状况、主要照顾者、接到电话随访情况、残障程度患者 Essen 卒中风险评估量表评估结果比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同年龄、缺血性脑卒中发病情况、合并症数量、家庭人均月收入、复发担忧程度患者 Essen 卒中风险评估量表评估结果比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表2)。

2.2 脑卒中复发风险自我感知 295例患者中脑卒中复发风险自我感知为低危者152例(51.5%),中危者47例(15.9%),高危者45例(15.3%),不清楚者51例(17.3%)。不同性别、缺血性脑卒中发病情况、文化程度、婚姻状况患者脑卒中复发风险自我感知比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同年龄、BMI、职业、临床症状数量、合并症数量、主要照顾者、家庭人均月收入、接到电话随访情况、复发担忧程度、残障程度患者脑卒中复发风险自我感知比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表3)。

2.3 一致性分析结果 295例患者中一致性分析结果为低估者69例(23.4%),准确者115例(39.0%),高估者60例(20.3%),无法判断者51例(17.3%)。不同文化程度、婚姻状况、家庭人均月收入患者一致性分析结果比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同性别、年龄、BMI、职业、缺血性脑卒中发病情况、临床症状数量、合并症数量、主要照顾者、接到电话随访情况、复发担忧程度、残障程度患者一致性分析结果比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表4)。

2.4 脑卒中复发风险自我感知不清楚的相关因素 以脑卒中复发风险自我感知是低危、中危、高危者为清楚,否则为不清楚。不同性别、年龄、BMI、职业、缺血性脑卒中发病情况、临床症状数量、合并症数量、文化程度、婚姻状况、家庭人均月收入、接到电话随访情况、残障程度患者脑卒中复发风险自我感知不清楚率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同主要照顾者、复发担忧程度患者脑卒中复发风险自我感知不清楚率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表5)。

2.5 准确性与相关性分析 295例患者一致性分析结果低估率为23.4%(69/295),准确率为39.0%(115/295),高估率为20.3%(60/295),其中 Essen 卒中风险评估量表评估结果为低风险患者一致性分析结果低估率为0,准确率为57.6%(83/144),高估率为27.1%(39/144);Essen 卒中风险评估量表评估结果为中等风险患者一致性分析结果低估率为45.7%(69/151),准确率为21.2%(32/151),高估率为13.9%(21/151)。不同 Essen 卒中风险评估量表评估结果患者脑卒中复发风险自我感知、一致性分析结果比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,见表6)。

Spearman 秩相关分析结果显示,农村缺血性脑卒中患者 Essen 卒中风险评估量表评估结果与脑卒中复发风险自我感知( $r_s=0.085, P=0.188$ )及复发风险自我感知不清楚率( $r_s=-0.052, P=0.374$ )无相关性,与一致性分析结果呈负相关( $r_s=-0.498, P<0.001$ )。

2.6 多因素 Logistic 回归分析 以一致性分析结果中差异有统计学意义的指标为自变量,以一致性分析结果为因变量进行多因素 Logistic 回归分析(赋值见表7),结果显示:性别、

表1 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析交叉表

Table 1 Cross-tabulation for consistency analysis between self-perceived and objective recurrence risk of stroke in rural patients with ischemic stroke

脑卒中复发风险自我感知	Essen 卒中风险评估量表		
	低风险	中等风险	高等风险
低危	准确	低估	低估
中危	高估	准确	低估
高危	高估	高估	准确
不清楚	-	-	-

注: - 表示无法判断

表2 不同人口学特征、复发担忧程度、残障程度农村缺血性脑卒中患者 Essen 卒中风险评估量表评估结果比较 [n (%) ]

**Table 2** Comparison of the evaluation results using Essen Stroke Risk Score in rural patients with ischemic stroke by demographic characteristics, fear of recurrence, and disability degree

项目	例数	低风险	中等风险	$\chi^2$ 值	P 值	项目	例数	低风险	中等风险	$\chi^2$ 值	P 值
性别				2.693	0.101	文化程度				3.799	0.437
男	190	86 (45.3)	104 (54.7)			小学以下	62	26 (41.9)	36 (58.1)		
女	105	58 (55.2)	47 (44.8)			小学	85	45 (52.9)	40 (47.1)		
年龄 (岁)				35.184	<0.001	初中	113	59 (52.2)	54 (47.8)		
<45	25	21 (84.0)	4 (16.0)			高中及中专	27	10 (37.0)	17 (63.0)		
45~59	125	76 (60.8)	49 (39.2)			大专及以上学历	8	4 (50.0)	4 (50.0)		
>59	145	47 (32.4)	98 (67.6)			婚姻状况				4.114	0.128
BMI				0.425	0.935	已婚	272	137 (50.4)	135 (49.6)		
过低	6	3 (50.0)	3 (50.0)			离异	4	2 (50.0)	2 (50.0)		
正常	125	61 (48.8)	64 (51.2)			丧偶	19	5 (26.3)	14 (73.7)		
超重	115	58 (50.4)	57 (49.6)			主要照顾者				6.325	0.176
肥胖	49	22 (44.9)	27 (55.1)			配偶	144	78 (54.2)	66 (45.8)		
职业				0.461	0.977	子女	79	32 (40.5)	47 (59.5)		
农民	129	64 (49.6)	65 (50.4)			配偶和子女	35	15 (42.9)	20 (57.1)		
普通工人	52	26 (50.0)	26 (50.0)			自己	32	15 (46.9)	17 (53.1)		
技术工人	37	18 (48.6)	19 (51.4)			其他	5	4 (80.0)	1 (20.0)		
个体户	28	12 (42.9)	16 (57.1)			家庭人均月收入 (元)				13.484	0.009
无业	49	24 (49.0)	25 (51.0)			<500	20	7 (35.0)	13 (65.0)		
缺血性脑卒中发病情况				52.177	<0.001	500~999	57	17 (29.8)	40 (70.2)		
首发	196	124 (63.3)	72 (36.7)			1 000~1 999	71	38 (53.5)	33 (46.5)		
第1次复发	65	12 (18.5)	53 (81.5)			2 000~2 999	87	50 (57.5)	37 (42.5)		
第2次复发	11	5 (45.5)	6 (54.5)			≥ 3 000	60	32 (53.3)	28 (46.7)		
多次复发	23	3 (13.0)	20 (87.0)			接到电话随访				1.019	0.313
临床症状数量 (个)				6.277	0.099	是	66	32 (48.5)	34 (51.5)		
0	45	22 (48.9)	23 (51.1)			否	139	57 (41.0)	82 (59.0)		
1	136	75 (55.1)	61 (44.9)			复发担忧程度				9.566	0.048
2	65	30 (46.2)	35 (53.8)			非常担心	46	23 (50.0)	23 (50.0)		
≥ 3	49	17 (34.7)	32 (65.3)			很担心	76	44 (57.9)	32 (42.1)		
合并症数量 (个)				64.277	<0.001	有时担心	36	14 (38.9)	22 (61.1)		
0	53	49 (92.5)	4 (7.5)			一点担心	71	26 (36.6)	45 (63.4)		
1	152	72 (47.4)	80 (52.6)			完全不担心	66	37 (56.1)	29 (43.9)		
2	65	21 (32.3)	44 (67.7)			残障程度				1.912	0.591
≥ 3	25	2 (8.0)	23 (92.0)			完全独立	38	18 (47.4)	20 (52.6)		
						小部分依赖	32	16 (50.0)	16 (50.0)		
						部分依赖	43	17 (39.5)	26 (60.5)		
						大部分依赖	182	93 (51.1)	89 (48.9)		

注: BMI= 体质指数; BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> 为过低, 18.5 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI<24.0 kg/m<sup>2</sup> 为正常, 24.0 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI<28.0 kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI ≥ 28.0 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖

BMI、职业、合并症数量、复发担忧程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为低估的影响因素, 而 BMI、职业、主要照顾者、复发担忧程度是农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果为准确的影响因素 ( $P<0.05$ , 见表 8)。

### 3 讨论

3.1 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知不足行为变化理论认为, 对疾病复发风险的自我感知是解释行为变化过程的重要因素, 识别并努力减少风险自我感知偏差对

促进健康具有重要意义<sup>[15]</sup>, 而医护人员通过与患者进行疾病复发风险沟通以使其系统地了解疾病复发风险或许是行之有效的疾病复发风险意识树立途径<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 295 例农村缺血性脑卒中患者中脑卒中复发风险自我感知为不清楚者占 17.3%, 提示部分农村缺血性脑卒中患者不能对自身脑卒中复发风险做出评估, 存在不能对脑卒中复发风险做出判断的情况, 这与既往研究<sup>[17-19]</sup>结果不一致, 分析其原因可能与本研究对象来源于农村人群而既往研究对象来源于城市人

表3 不同人口学特征、复发担忧程度、残障程度农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of self-perceived recurrence risk of stroke in rural ischemic stroke patients with different demographic characteristics, fear of recurrence, and disability degree

项目	例数	低危	中危	高危	不清楚	$\chi^2$ 值	P值	项目	例数	低危	中危	高危	不清楚	$\chi^2$ 值	P值
性别						4.466	0.215	文化程度						17.235	0.141
男	190	106 (55.9)	28 (14.7)	28 (14.7)	28 (14.7)			小学以下	62	26 (41.9)	13 (21.0)	7 (11.3)	16 (25.8)		
女	105	46 (43.8)	19 (18.1)	17 (16.2)	23 (21.9)			小学	85	41 (48.2)	8 (9.4)	19 (22.4)	17 (20.0)		
年龄 (岁)						24.609	<0.001	初中	113	66 (58.4)	19 (16.8)	13 (11.5)	15 (13.3)		
<45	25	16 (64.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	3 (12.0)			高中及中专	27	15 (55.6)	5 (18.5)	4 (14.8)	3 (11.1)		
45-59	125	80 (64.0)	17 (13.6)	12 (9.6)	16 (12.8)			大专及以上学历	8	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0		
>59	145	56 (38.6)	28 (19.3)	29 (20.0)	32 (22.1)			婚姻状况						2.373	0.883
BMI						20.138	0.017	已婚	272	141 (51.8)	44 (16.2)	42 (15.4)	45 (16.6)		
过低	6	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)			离异	4	2 (50.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)		
正常	125	68 (54.4)	25 (20.0)	12 (9.6)	20 (16.0)			丧偶	19	9 (47.4)	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (26.3)		
超重	115	52 (45.2)	14 (12.2)	28 (24.3)	21 (18.3)			主要照顾者						43.991	<0.001
肥胖	49	31 (63.3)	7 (14.3)	3 (6.1)	8 (16.3)			配偶	144	78 (54.2)	25 (17.4)	22 (15.3)	19 (13.1)		
职业						42.218	<0.001	子女	79	35 (44.3)	16 (20.3)	5 (6.3)	23 (29.1)		
农民	129	59 (45.7)	22 (17.1)	18 (14.0)	30 (23.2)			配偶和子女	35	13 (37.1)	5 (14.3)	13 (37.1)	4 (11.5)		
普通工人	52	37 (71.2)	4 (7.7)	4 (7.7)	7 (13.4)			自己	32	24 (75.0)	1 (3.1)	2 (6.3)	5 (15.6)		
技术工人	37	21 (56.8)	7 (18.9)	4 (10.8)	5 (13.5)			其他	5	2 (40.0)	0	3 (60.0)	0		
个体户	28	22 (78.7)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)			家庭人均月收入 (元)						22.289	0.034
无业	49	13 (26.5)	12 (24.5)	17 (34.7)	7 (14.3)			<500	20	11 (55.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	3 (15.0)		
缺血性脑卒中发病情况						15.932	0.068	500-999	57	20 (35.1)	14 (24.6)	8 (14.0)	15 (26.3)		
首发	196	112 (57.2)	27 (13.8)	24 (12.2)	33 (16.8)			1000-1999	71	40 (56.3)	11 (15.5)	6 (8.5)	14 (19.7)		
第1次复发	65	29 (44.6)	13 (20.0)	12 (18.5)	11 (16.9)			2000-2999	87	51 (58.6)	12 (13.8)	11 (12.6)	13 (15.0)		
第2次复发	11	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (18.1)			≥3000	60	30 (50.0)	7 (11.7)	17 (28.3)	6 (10.0)		
多次复发	23	10 (43.5)	3 (13.1)	5 (21.7)	5 (21.7)			接到电话随访						10.598	0.014
临床症状数量 (个)						48.940	<0.001	是	66	19 (28.8)	15 (22.7)	21 (31.8)	11 (16.7)		
0	45	35 (77.8)	2 (4.4)	2 (4.4)	6 (13.4)			否	139	68 (48.9)	20 (14.4)	24 (17.3)	27 (19.4)		
1	136	78 (57.4)	13 (9.6)	16 (11.8)	29 (21.2)			复发担忧程度						103.648	<0.001
2	65	26 (40.0)	15 (23.1)	13 (20.0)	11 (16.9)			非常担心	46	14 (30.4)	11 (23.9)	15 (32.6)	6 (13.1)		
≥3	49	13 (26.5)	17 (34.7)	14 (28.6)	5 (10.2)			很担心	76	18 (23.7)	20 (26.3)	25 (32.9)	13 (17.1)		
合并症数量 (个)						22.241	0.008	有时担心	36	15 (41.7)	7 (19.4)	1 (2.8)	13 (36.1)		
0	53	37 (69.8)	3 (5.7)	6 (11.3)	7 (13.2)			一点担心	71	49 (69.0)	9 (12.7)	3 (4.2)	10 (14.1)		
1	152	85 (55.9)	23 (15.1)	22 (14.5)	22 (14.5)			完全不担心	9	56 (84.8)	0	1 (1.5)	9 (13.7)		
2	65	22 (33.8)	16 (24.6)	12 (14.5)	15 (23.1)			残障程度						64.315	<0.001
≥3	25	8 (32.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	7 (28.0)			完全独立	38	11 (28.9)	10 (26.3)	12 (31.6)	5 (13.2)		
								小部分依赖	32	10 (31.3)	12 (37.5)	6 (18.8)	4 (12.4)		
								部分依赖	43	10 (23.3)	11 (25.6)	13 (30.2)	9 (20.9)		
								大部分依赖	182	121 (66.5)	14 (7.7)	14 (7.7)	33 (18.1)		

群有关,也可能与农村地区“避讳不吉利事件”的文化背景、不愿谈论疾病复发等有关<sup>[20]</sup>;进一步分析发现,Essen卒中风险评估量表评估结果为低风险、中等风险患者中脑卒中复发风险自我感知为不清楚者分别占15.3% (22/144)、19.2% (29/151),提示农村缺血性脑卒中患者在一定程度上缺乏脑卒中复发风险自我感知意识或脑卒中复发风险自我感知能力有限。本研究结果还显示,不同主要照顾者、复发担忧程度的农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知不清楚率间存在统计学差异,提示医护人员应对此类患者予以重视。

### 3.2 农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析

3.2.1 部分患者低估了自身脑卒中复发风险 AYCOCK等<sup>[17]</sup>研究结果显示,66%的农村非裔美国脑卒中患者认为自己没有或只有低水平的脑卒中复发风险;HARWELL等<sup>[21]</sup>研究结果显示,56%的社区老年脑卒中患者认为自己没有脑卒中复发风险,提示其脑卒中复发风险自我感知处于较低水平、脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知危险程度总体上可能略高于健康人群;MEHAWAJ等<sup>[22]</sup>通过对不同脑卒中客观复发风

表4 不同人口学特征、复发担忧程度、残障程度农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果比较〔n(%)〕

Table 4 Comparison of consistency analysis results in rural ischemic stroke patients with different demographic characteristics, fear of recurrence, and disability degree

项目	例数	低估	准确	高估	$\chi^2$ 值	P值	项目	例数	低估	准确	高估	$\chi^2$ 值	P值
性别					7.115	0.029	文化程度					14.454	0.071
男	162	54(33.3)	74(45.7)	34(21.0)			小学以下	46	9(19.6)	27(58.7)	10(21.7)		
女	82	15(18.3)	41(50.0)	26(31.7)			小学	68	21(30.9)	23(33.8)	24(35.3)		
年龄(岁)					10.907	0.028	初中	98	28(28.6)	52(53.1)	18(18.3)		
<45	22	3(13.6)	13(59.1)	6(27.3)			高中及中专	24	10(41.7)	8(33.3)	6(25.0)		
45-59	109	30(27.5)	60(55.0)	19(17.5)			大专及以上学历	8	1(12.5)	5(62.5)	2(25.0)		
>59	113	36(31.9)	42(37.1)	35(31.0)			婚姻状况					2.062	0.724
BMI					21.172	0.002	已婚	227	62(27.3)	108(47.6)	57(25.1)		
过低	4	1(25.0)	0	3(75.0)			离异	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.4)		
正常	105	29(27.6)	58(55.2)	18(17.2)			丧偶	14	6(42.9)	6(42.9)	2(14.2)		
超重	94	21(22.3)	40(42.6)	33(35.1)			主要照顾者					19.975	0.010
肥胖	41	18(43.9)	17(41.5)	6(14.6)			配偶	125	33(26.4)	61(48.8)	31(24.8)		
职业					38.793	<0.001	子女	56	16(28.6)	30(53.6)	10(17.8)		
农民	99	24(24.2)	52(52.5)	23(23.3)			配偶和子女	31	7(22.6)	10(32.3)	14(45.1)		
普通工人	45	17(37.8)	23(51.1)	5(11.1)			自己	27	13(48.1)	12(44.4)	2(7.5)		
技术工人	32	8(25.0)	18(56.3)	6(18.7)			其他	5	0	2(40.0)	3(60.0)		
个体户	26	13(50.0)	11(42.3)	2(7.7)			家庭人均月收入(元)					7.532	0.481
无业	42	7(16.7)	11(26.2)	24(57.1)			<500	17	6(35.3)	8(47.1)	3(17.6)		
缺血性脑卒中发病情况					26.504	<0.001	500-999	42	13(31.0)	18(42.9)	11(26.1)		
首发	163	33(20.2)	92(56.4)	38(23.4)			1000-1999	57	14(24.6)	33(57.9)	10(17.5)		
第1次复发	54	26(48.1)	15(27.8)	13(24.1)			2000-2999	74	25(33.8)	30(40.5)	19(25.7)		
第2次复发	9	1(11.1)	4(44.4)	4(44.5)			≥3000	54	11(20.4)	26(48.1)	17(31.5)		
多次复发	18	9(50.0)	4(22.2)	5(27.8)			接到电话随访					11.178	0.004
临床症状数量(个)					23.312	0.001	是	55	9(16.4)	19(34.5)	27(49.1)		
0	39	15(38.5)	22(56.4)	2(5.1)			否	112	39(34.8)	45(40.2)	28(25.0)		
1	107	37(34.6)	49(45.8)	21(19.6)			复发担忧程度					80.440	<0.001
2	54	11(20.4)	25(46.3)	18(33.3)			非常担心	40	7(17.5)	13(32.5)	20(50.0)		
≥3	44	6(13.6)	19(43.2)	19(43.2)			很担心	63	4(6.3)	26(41.3)	33(52.4)		
合并症数量(个)					27.112	<0.001	有时担心	23	6(26.1)	15(65.2)	2(8.7)		
0	46	2(4.3)	36(78.3)	8(17.4)			一点担心	61	25(41.0)	32(52.5)	4(6.5)		
1	130	45(34.6)	55(42.3)	30(23.1)			完全不担心	57	27(47.4)	29(50.9)	1(1.7)		
2	50	15(30.0)	19(38.0)	16(32.0)			残障程度					35.819	<0.001
≥3	18	7(38.9)	5(27.8)	6(33.3)			完全独立	33	4(12.1)	14(42.4)	15(45.5)		
							小部分依赖	4	4(14.2)	12(42.9)	12(42.9)		
							部分依赖	34	4(11.8)	16(47.1)	14(41.1)		
							大部分依赖	149	57(38.2)	73(49.0)	19(12.8)		

险的脑卒中患者进行比较发现,近一半的患者低估了自身脑卒中复发风险。本研究表明,295例农村缺血性脑卒中患者中Essen卒中风险评估量表评估结果为低风险者占48.8%,中等风险者占51.2%,说明其整体脑卒中客观复发风险处于中/低等风险,但在做出脑卒中复发风险自我感知的患者中62.3%(151/244)认为自身脑卒中复发风险为低危,提示部分患者低估了脑卒中复发风险,与上述研究结果基本一致。本研究结果还显示,Essen卒中风险评估量表评估结果为低风险、中等风险患者一致性分析结果低估率为0、45.7%(69/151),

提示Essen卒中风险评估量表评估结果为中等风险患者低估自身脑卒中复发风险的占比较高,而由于对疾病复发风险的低估常与消极的行为方式有关<sup>[23]</sup>,因此在评估患者疾病复发风险同时有必要进一步了解其健康行为及应对方式以做出更为精准的疾病复发风险判断。

3.2.2 部分患者高估了自身脑卒中复发风险 研究表明,较差的身体状况与担忧会促使患者产生过高的疾病复发风险自我感知,而过高的疾病复发风险自我感知会进一步影响患者身心健康<sup>[24-25]</sup>,因此在关注患者疾病复发风险自我感知

表5 不同人口学特征、复发担忧程度、残障程度脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知不清楚率比较 [n (%)]

Table 5 Comparison of rate of having unclear self-perceived recurrence risk of stroke in rural ischemic stroke patients with different demographic characteristics, fear of recurrence, and disability degree

项目	例数	不清楚	清楚	$\chi^2$ 值	P 值	项目	例数	不清楚	清楚	$\chi^2$ 值	P 值
性别				2.430	0.119	文化程度				7.249	0.123
男	190	28 (14.7)	162 (85.3)			小学以下	62	16 (25.8)	46 (74.2)		
女	105	23 (21.9)	82 (78.1)			小学	85	17 (20.0)	68 (80.0)		
年龄 (岁)				4.567	0.102	初中	113	15 (13.3)	98 (86.7)		
<45	25	3 (12.0)	22 (88.0)			高中及中专	27	3 (11.1)	24 (88.9)		
45~59	125	16 (12.8)	109 (87.2)			大专及以上	8	0	8 (100.0)		
>59	145	32 (22.1)	113 (77.9)			婚姻状况				1.355	0.508
BMI				1.333	0.721	已婚	272	45 (16.5)	227 (83.5)		
过低	6	2 (33.3)	4 (66.7)			离异	4	1 (25.0)	3 (75.0)		
正常	125	20 (16.0)	105 (84.0)			丧偶	19	5 (26.3)	14 (73.7)		
超重	115	21 (18.3)	94 (81.7)			主要照顾者				11.361	0.023
肥胖	49	8 (16.3)	41 (83.7)			配偶	144	19 (13.2)	125 (86.8)		
职业				6.438	0.169	子女	79	23 (29.1)	56 (70.9)		
农民	129	30 (23.3)	99 (76.7)			配偶和子女	35	4 (11.4)	31 (88.6)		
普通工人	52	7 (13.5)	45 (86.5)			自己	32	5 (15.6)	27 (84.4)		
技术工人	37	5 (13.5)	32 (86.5)			其他	5	0	5 (100.0)		
个体户	28	2 (7.1)	26 (92.9)			家庭人均月收入 (元)				6.179	0.186
无业	49	7 (14.3)	42 (85.7)			<500	20	3 (15.0)	17 (85.0)		
缺血性脑卒中发病情况				0.359	0.949	500~999	57	15 (26.3)	42 (73.7)		
首发	196	33 (16.8)	163 (83.2)			1 000~1999	71	14 (19.7)	57 (80.3)		
第1次复发	65	11 (16.9)	54 (83.1)			2 000~2 999	87	13 (14.9)	74 (85.1)		
第2次复发	11	2 (18.2)	9 (81.8)			≥ 3 000	60	6 (10.0)	54 (90.0)		
多次复发	23	5 (21.7)	18 (78.3)			接到电话随访				0.225	0.635
临床症状数量 (个)				3.767	0.288	是	139	27 (19.4)	112 (80.6)		
0	45	6 (13.3)	39 (86.7)			否	66	11 (16.7)	55 (83.3)		
1	136	29 (21.3)	107 (78.7)			复发担忧程度				10.626	0.031
2	65	11 (16.9)	54 (83.1)			非常担心	46	6 (13.0)	40 (87.0)		
≥ 3	49	5 (10.2)	44 (89.8)			很担心	76	13 (17.1)	63 (82.9)		
合并症数量 (个)				4.989	0.173	有时担心	36	13 (36.1)	23 (63.9)		
0	53	7 (13.2)	46 (86.8)			一点担心	71	10 (14.1)	61 (85.9)		
1	152	22 (14.5)	130 (85.5)			完全不担心	66	9 (13.6)	57 (86.4)		
2	65	15 (23.1)	50 (76.9)			残障程度				1.456	0.693
≥ 3	25	7 (28.0)	18 (72.0)			完全独立	38	5 (13.2)	33 (86.8)		
						小部分依赖	32	4 (12.5)	28 (87.5)		
						部分依赖	43	9 (20.9)	34 (79.1)		
						大部分依赖	182	33 (18.1)	149 (81.9)		

表6 农村缺血性脑卒中患者复发风险自我感知的准确性分析 [n (%)]

Table 6 Accuracy analysis of self-perceived recurrence risk in rural patients with ischemic stroke

Essen 卒中风险 评估量表 评估结果	例数	脑卒中复发风险自我感知				一致性分析结果							
		低危	中危	高危	不清楚	$\chi^2$ 值	P 值	低估	准确	高估	不清楚	$\chi^2$ 值	P 值
低风险	144	83 (57.6)	15 (10.4)	24 (16.7)	22 (15.3)	8.438	0.038	0	83 (57.6)	39 (27.1)	22 (15.3)	97.867	<0.001
中等风险	151	69 (45.7)	32 (21.2)	21 (13.9)	29 (19.2)			69 (45.7)	32 (21.2)	21 (13.9)	29 (19.2)		

表 7 农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果影响因素多因素 Logistic 回归分析的变量及哑变量赋值

Table 7 Assignment for variables and dummy variables for multivariate Logistic regression analysis of factors influencing consistency analysis results in rural patients with ischemic stroke

变量	赋值	变量	赋值
性别	男 =1, 女 =0	合并症数量 (个)	
年龄 (岁)		0	是 =1, 否 =0
<45	是 =1, 否 =0	1	是 =1, 否 =0
45~59	是 =1, 否 =0	2	是 =1, 否 =0
>59	是 =1, 否 =0	≥ 3	是 =1, 否 =0
BMI		主要照顾者	
过低	是 =1, 否 =0	配偶	是 =1, 否 =0
正常	是 =1, 否 =0	子女	是 =1, 否 =0
超重	是 =1, 否 =0	配偶和子女	是 =1, 否 =0
肥胖	是 =1, 否 =0	自己	是 =1, 否 =0
职业		其他	是 =1, 否 =0
农民	是 =1, 否 =0	接到电话随访	
普通工人	是 =1, 否 =0	是	是 =1, 否 =0
技术工人	是 =1, 否 =0	否	是 =1, 否 =0
个体户	是 =1, 否 =0	复发担忧程度	
无业	是 =1, 否 =0	非常担心	是 =1, 否 =0
缺血性脑卒中发病情况		很担心	是 =1, 否 =0
首发	是 =1, 否 =0	有时担心	是 =1, 否 =0
第 1 次复发	是 =1, 否 =0	一点担心	是 =1, 否 =0
第 2 次复发	是 =1, 否 =0	完全不担心	是 =1, 否 =0
多次复发	是 =1, 否 =0	残疾程度	
临床症状数量 (个)		完全独立	是 =1, 否 =0
0	是 =1, 否 =0	小部分依赖	是 =1, 否 =0
1	是 =1, 否 =0	部分依赖	是 =1, 否 =0
2	是 =1, 否 =0	大部分依赖	是 =1, 否 =0
≥ 3	是 =1, 否 =0	一致性分析结果	
		低估	是 =1, 否 =0
		准确	是 =1, 否 =0

同时还应进一步了解其生理和心理状态以提供个性化干预。SAENG SUWAN 等<sup>[19]</sup>研究结果显示, 17.1% 的复发性脑卒中 / 短暂性脑缺血发作患者高估了脑卒中复发风险; 哥伦比亚大学医学研究中心针对 817 例脑卒中患者进行的脑卒中复发风险自我感知调查结果显示, 70% 的患者高估了其 10 年脑卒中复发可能性<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 在做出脑卒中复发风险自我感知的患者中 24.6% (60/244) 高估了自身脑卒中复发风险, 这与 SAENG SUWAN 等<sup>[19]</sup>研究结果较为接近, 但与哥伦比亚大学医学研究中心的调查结果相差较大, 分析其原因与所用量表及评估侧重点不同有关。本研究结果还显示, Essen 卒中风险评估量表评估结果为低风险、中等风险患者一致性分析结果高估率分别为 27.1% (39/144)、13.9% (21/151), 提示 Essen 卒中风险评估量表评估结果为低风险患者高估自身脑卒中复发风险的占比较高, 有必要对此类患者心理状态进行早期了解。

3.2.3 准确性与相关性分析 本研究结果显示, 295 例农村缺血性脑卒中患者脑卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性分析结果准确率为 39.0% (115/295), 略低于 SAENG SUWAN 等<sup>[19]</sup> (39.3%) 和 AYCOCK 等<sup>[17]</sup> (44.0%) 研究结果, 但远高于癌症相关领域研究结果<sup>[25-26]</sup>。本研究结果还显示, Essen 卒中风险评估量表评估结果为低风险、中等风险患者一致性分析结果准确率分别为 57.6% (83/144)、21.2% (32/151), 而农村缺血性脑卒中患者 Essen 卒中风险评估量表评估结果与脑卒中复发风险自我感知及复发风险自我感知不清楚率无相关性, 与一致性分析结果呈负相关, 提示 Essen 卒中风险评估量表评估结果为中等风险者脑卒中复发风险自我感知偏差较大, 应重点关注并根据患者脑卒中客观复发风险进行有针对性的筛查, 提高筛查效率。

3.2.4 影响因素分析 SAMS A 等<sup>[27]</sup>研究认为, 年龄较大的个体更容易意识到自身脑卒中发病风险, 但有研究者认为年龄较小的个体更能识别自身脑卒中发病风险<sup>[21]</sup>, 且

表 8 农村缺血性脑卒中患者一致性分析结果影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 8 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing consistency analysis results in rural patients with ischemic stroke

变量	一致性分析结果为低估					一致性分析结果为准确				
	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
性别										
男性	2.169	1.037	4.380	0.036	8.753 (1.148, 66.749)	-	-	-	-	-
BMI										
超重	4.001	1.243	10.352	0.001	54.652 (4.777, 625.233)	2.320	0.915	6.426	0.011	10.171 (1.692, 61.125)
职业										
普通工人	-5.390	1.815	8.814	0.003	0.005 (0.000, 0.160)	-	-	-	-	-
个体户	-7.767	2.427	10.242	0.001	0.000 (3.640E-6, 0.049)	-	-	-	-	-
合并症数量										
0 个	8.155	2.871	8.071	0.004	3 481.403 (12.541, 966 410.574)	-	-	-	-	-
主要照顾者										
子女	-	-	-	-	-	-5.151	2.111	5.953	0.015	0.006 (9.252E-5, 0.363)
复发担忧程度										
非常担心	7.336	2.233	10.791	0.001	1 534.761 (19.278, 122 185.973)	3.766	1.879	4.016	0.045	43.188 (1.086, 1 716.755)
很担心	8.604	2.238	14.775	0.000	5 455.980 (67.838, 438 808.904)	4.356	1.862	5.475	0.019	77.975 (2.029, 2 997.262)

注: - 表示无相关数据

脑卒中复发风险自我感知准确度还与文化程度有关<sup>[18-19]</sup>。KRAYWINKEL等<sup>[28]</sup>研究认为,BMI越大的个体越容易高估自身卒中复发风险;HARWELL等<sup>[21]</sup>研究认为,糖尿病、高血压、高胆固醇血症、颈动脉狭窄等合并症与个体卒中复发风险自我感知紧密相关;DEARBORN等<sup>[29]</sup>研究认为,对脑卒中的担忧是影响卒中患者卒中复发风险自我感知的重要因素。本研究结果显示,不同主要照顾者、复发担忧程度患者卒中复发风险自我感知不清楚率间存在统计学差异;多因素 Logistic 回归分析结果显示,性别、BMI、职业、合并症数量、复发担忧程度是农村缺血性卒中患者一致性分析结果为低估的影响因素,而BMI、职业、主要照顾者、复发担心程度是农村缺血性卒中患者一致性分析结果为准确的影响因素,与上述研究结果基本相符。

### 3.3 对策

3.3.1 树立科学的脑卒中复发风险自我感知意识 研究表明,有针对性的脑卒中复发风险健康教育材料或许是纠正患者不准确认知的一种有效策略,而进行健康教育是提高卒中复发风险自我感知意识的有效建议<sup>[30-31]</sup>,但脑卒中复发风险自我感知意识的增强并不意味着通过健康教育及疾病相关知识宣教便能达到理想效果<sup>[32-33]</sup>。因此,针对农村缺血性卒中患者,应提供有效的脑卒中复发风险知识宣教以增强其复发风险自我感知<sup>[15]</sup>,并及时了解、发现和纠正其不正确的复发风险自我感知(低估和高估)以避免盲目乐观或产生偏见。

3.3.2 构建全面的脑卒中复发风险自我感知评估体系与筛查/预警指标 研究表明,个体对疾病复发风险的感知易发生变化<sup>[34]</sup>,且个体对疾病复发风险的感知并不限于复发可能性,也存在易感性、严重性、诱因及可控性等方面的评估<sup>[21, 35-36]</sup>,但目前国内关于卒中患者复发风险自我感知的研究尚处于起步阶段,仍需进一步扩大样本量并深入探索生理、心理及社会环境等因素对患者疾病复发风险自我感知的影响,并在借鉴国外先进经验基础上开发出适合我国文化背景的脑卒中复发风险自我感知测评工具,从而构建全面的脑卒中复发风险自我感知评估体系。同时,疾病复发风险自我感知与个体心理状态、社会支持及医患沟通等存在紧密的联系<sup>[16, 23, 37]</sup>,但本研究主要探讨的是农村缺血性卒中患者卒中复发风险自我感知与客观复发风险的一致性,相关影响因素分析仅涉及人口学特征、复发担忧程度、残障程度等,今后仍需进行更深入、全面的影响因素分析。此外,卒中复发风险自我感知主观性较强且受外界影响较大,并不是一个稳定的变量,因此为减少测量偏倚,或可在大样本研究基础上根据患者卒中复发风险自我感知影响因素而构建稳定的脑卒中复发风险自我感知筛查/预警指标,进而提高卒中复发风险自我感知准确性,有效筛选出卒中复发风险高危人群并及时进行行为干预等<sup>[18]</sup>。

作者贡献:郭云飞、张春慧进行统计学处理,结果的分析与解释;郭云飞、张振香进行文章的构思与研究设计;郭云飞、林蓓蕾撰写论文;郭云飞、刘清玄进行数据收集;张春慧进行数据整理;张春慧、林蓓蕾进行论文的修订;薛利红、刘晓进行研究的实施与可行性分析。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 《中国卒中防治报告 2019》编写组.《中国卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008. Report on stroke prevention and treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2019 [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17(5): 272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- [2] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国卒中防治报告 2016》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(4): 217-224. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.04.010.
- [3] HE Q, WU C, GUO W, et al. Hospital-based study of the frequency and risk factors of stroke recurrence in two years in China [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(11): 2494-2500. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.026.
- [4] MARTIN J D. Interventions that promote stroke awareness: a literature review [J]. J Community Health Nurs, 2014, 31(1): 20-33. DOI: 10.1080/07370016.2014.868732.
- [5] PORTEGIES M L P, WOLTERS F J, HOFMAN A, et al. Prestroke vascular pathology and the risk of recurrent stroke and poststroke dementia [J]. Stroke, 2016, 47(8): 2119-2122. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014094.
- [6] HACKAM D G, SPENCE J D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke [J]. Stroke, 2007, 38(6): 1881-1885. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.475525.
- [7] POWERS B J, ODDONE E Z, GRUBBER J M, et al. Perceived and actual stroke risk among men with hypertension [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2008, 10(4): 287-294. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07797.x.
- [8] SCHWARZER R. Optimism, vulnerability, and self-beliefs as health-related cognitions: a systematic overview [J]. Psychology & Health, 1994, 9(3): 161-180. DOI: 10.1080/08870449408407475.
- [9] 曹莹莹. 卒中中高危患者对卒中相关知识的认识情况及急救意识的调查研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2410102.
- [10] 杨娟, 王健, 欧书, 等. 社区卒中高危人群对卒中警示症状的识别能力及急救意识调查[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4840-4843.
- [11] ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) [EB/OL]. [2020-09-05]. https://icd.who.int/browse11/l-m/en.
- [12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- [13] ALI M, FULTON R, QUINN T, et al. How well do standard stroke outcome measures reflect quality of life? A retrospective analysis of clinical trial data [J]. Stroke, 2013, 44(11): 3161-3165. DOI: 10.1161/strokeaha.113.001126.

- [14] MENG X, WANG Y, ZHAO X, et al. Validation of the Essen Stroke Risk Score and the Stroke Prognosis Instrument II in Chinese patients [J]. *Stroke*, 2011, 42 (12): 3619-3620. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.624148.
- [15] KREUTER M W, STRECHER V J. Changing inaccurate perceptions of health risk: results from a randomized trial [J]. *Health Psychol*, 1995, 14 (1): 56-63. DOI: 10.1037//0278-6133.14.1.56.
- [16] HIRAGA A. Perception of recurrent stroke risk among stroke survivors [J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 37 (2): 88-89. DOI: 10.1159/000330354.
- [17] AYCOCK D M, CLARK P C. Incongruence between perceived long-term risk and actual risk of stroke in rural African Americans [J]. *J Neurosci Nurs*, 2016, 48 (1): 35-41. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000180.
- [18] BODEN-ALBALA B, CARMAN H, MORAN M, et al. Perception of recurrent stroke risk among black, white and Hispanic ischemic stroke and transient ischemic attack survivors: the SWIFT study [J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 37 (2): 83-87. DOI: 10.1159/000329522.
- [19] SAENG SUWAN J, SUANGPHO P. Self-perceived and actual risk of further stroke in patients with recurrent stroke or recurrent transient ischemic attack in Thailand [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (3): 632-639. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.001.
- [20] 阎茹. 中国公民器官捐献意愿的文化心理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [21] HARWELL T S, BLADES L L, OSER C S, et al. Perceived risk for developing stroke among older adults [J]. *Prev Med*, 2005, 41 (3/4): 791-794. DOI: 10.1016/j.ypmed.2005.07.003.
- [22] MEHAWAJ J, SACZYNSKI J, GURWITZ J H, et al. Self-reported risk of stroke and factors associated with underestimation of stroke risk among older adults with atrial fibrillation: the SAGE-AF study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17 (8): 502-509. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.08.004.
- [23] LEE K L, JANZ N K, ZIKMUND-FISHER B J, et al. What factors influence women's perceptions of their systemic recurrence risk after breast cancer treatment? [J]. *Med Decis Making*, 2017, 38 (1): 95-106. DOI: 10.1177/0272989X17724441.
- [24] HAWLEY S T, JANZ N K, GRIFFITH K A, et al. Recurrence risk perception and quality of life following treatment of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161 (3): 557-565. DOI: 10.1007/s10549-016-4082-7.
- [25] VAN DER ENDE-VAN LOON M C, ROSMOLEN W D, HOUTERMAN S, et al. Cancer risk perception in relation to associated symptoms in Barrett's patients: a cross sectional study on quality of life [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (9): 1316-1322. DOI: 10.1177/2050640618798508.
- [26] KARTAL M, OZCAKAR N, HATIPOGLU S, et al. Breast cancer risk perceptions of Turkish women attending primary care: a cross-sectional study [J]. *BMC Womens Health*, 2014, 14: 152. DOI: 10.1186/s12905-014-0152-3.
- [27] SAMSA G P, COHEN S J, GOLDSTEIN L B, et al. Knowledge of risk among patients at increased risk for stroke [J]. *Stroke*, 1997, 28 (5): 916-921. DOI: 10.1161/01.str.28.5.916.
- [28] KRAYWINKEL K, HEIDRICH J, HEUSCHMANN P U, et al. Stroke risk perception among participants of a stroke awareness campaign [J]. *BMC Public Health*, 2007, 7: 39. DOI: 10.1186/1471-2458-7-39.
- [29] DEARBORN J L, MCCULLOUGH L D. Perception of risk and knowledge of risk factors in women at high risk for stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40 (4): 1181-1186. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.543272.
- [30] GANDOLFO C, ALBERTI F, DEL SETTE M, et al. Results of an educational campaign on stroke awareness in the 2032 Rotary District in Northern-Western Italy [J]. *Neuro Sci*, 2020, 41 (2): 411-416. DOI: 10.1007/s10072-019-04126-5.
- [31] LEE Y. Comparison of awareness of stroke warning signs between community-dwelling stroke survivors and families and the general population without stroke [J]. *J Stroke*, 2020, 22 (1): 150-152. DOI: 10.5853/jos.2019.01907.
- [32] TRAN A T N, HWANG J H, CHOI E, et al. Impact of awareness of breast density on perceived risk, worry, and intentions for future breast cancer screening among Korean women [J]. *Cancer Res Treat*, 2020. DOI: 10.4143/crt.2020.495. [Online ahead of print]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810929>.
- [33] WILLIAMS G, MUELLER J, MBELEDOGU C, et al. The impact of a volunteer-led community cancer awareness programme on knowledge of cancer risk factors and symptoms, screening, and barriers to seeking help [J]. *Patient Educ Couns*, 2020, 103 (3): 563-570. DOI: 10.1016/j.pec.2019.09.025.
- [34] NILSSON M, FORSBERG A, LENNERLING A, et al. Coping in relation to perceived threat of the risk of graft rejection and Health-Related Quality of Life of organ transplant recipients [J]. *Scand J Caring Sci*, 2013, 27 (4): 935-944. DOI: 10.1111/scs.12007.
- [35] BREWER N T, CHAPMAN G B, GIBBONS F X, et al. Meta-analysis of the relationship between risk perception and health behavior: the example of vaccination [J]. *Health Psychol*, 2007, 26 (2): 136-145. DOI: 10.1037/0278-6133.26.2.136.
- [36] JANSSEN E, VAN OSCH L, DE VRIES H, et al. Measuring risk perceptions of skin cancer: reliability and validity of different operationalizations [J]. *Br J Health Psychol*, 2011, 16 (Pt 1): 92-112. DOI: 10.1348/135910710X514120.
- [37] JANZ N K, LI Y, ZIKMUND-FISHER B J, et al. The impact of doctor-patient communication on patients' perceptions of their risk of breast cancer recurrence [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161 (3): 525-535. DOI: 10.1007/s10549-016-4076-5.

(收稿日期: 2020-12-10; 修回日期: 2021-03-21)

(本文编辑: 鹿飞飞)

## 脊髓小脑共济失调 2 型患儿的康复治疗及社区智慧化延续性云康复模式的分析与思考



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

钱雪, 庄任, 何俊\*, 杨玲

**【摘要】** 背景 脊髓小脑共济失调 2 型 (SCA-2) 儿童期发病者十分罕见, 目前除药物对症治疗外, 积极进行康复治疗是尽可能维持患者日常生活自理能力、提高患者生活质量的关键。目的 分析 1 例 SCA-2 患儿康复治疗过程及其社区智慧化延续性云康复模式, 为 SCA-2 的康复治疗提供参考。方法 回顾性分析常州市德安医院康复中心 2018 年收治的 1 例 SCA-2 患儿的临床资料、康复治疗策略及社区智慧化延续性云康复治疗效果。结果 患儿经院内系统康复治疗 30 d 后协调、平衡、进食、步行能力等明显改善, 日常生活基本自理; 经社区智慧化延续性云康复治疗 1 年后, 患儿记忆力、注意力出现下降趋势, 但协调、平衡、转移、进食、步行能力无明显退步, 且能完成室内 10 m 步行, 日常生活基本自理, 坚持日常校园生活, 家庭支持和社会服务保障在持续完善中。结论 本例患儿经院内精准化评估、院内系统康复治疗、社区智慧化延续性云康复治疗协调、平衡、进食、步行能力等明显改善, 日常生活基本自理; 社区智慧化延续性云康复模式可能是社区医师开展家庭康复训练及终身性疾病患者康复治疗的新模式。

**【关键词】** 脊髓小脑共济失调; 儿童; 康复; 治疗结果; 社区智慧化延续性云康复模式; 病例管理

**【中图分类号】** R 742.822 **【文献标识码】** B DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.609

钱雪, 庄任, 何俊, 等. 脊髓小脑共济失调 2 型患儿的康复治疗及社区智慧化延续性云康复模式的分析与思考 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2717-2720. [www.chinagp.net]

QIAN X, ZHUANG R, HE J, et al. Analysis and reflection on hospital-based rehabilitation and postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation mode for spinocerebellar ataxia type 2 in a child [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2717-2720.

### Analysis and Reflection on Hospital-based Rehabilitation and Postdischarge Community-based Intelligent Cloud Rehabilitation Mode for Spinocerebellar Ataxia Type 2 in a Child

QIAN Xue, ZHUANG Ren, HE Jun\*, YANG Ling

Rehabilitation Center of Dean Hospital, Changzhou 213000, China

\*Corresponding author: HE Jun, Associate chief physician; E-mail: hj197874@126.com

**【Abstract】** **Background** Childhood onset of spinocerebellar ataxia type 2 (SCA-2) is very rare. Currently, in addition to symptomatic drug treatment, active rehabilitation treatment is the key to possibly maintaining the self-care ability and improving quality of life in SCA-2 patients. **Objective** To analyze the hospital-based rehabilitation and postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation for a child with SCA-2, to provide a reference for the delivery of rehabilitation treatment for such patients. **Methods** Retrospective analysis was conducted on the clinical data, hospital-based rehabilitation treatment strategies and effect of postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation treatment for a child with SCA-2 who was admitted to the Rehabilitation Center of Changzhou Dean Hospital in 2018. **Results** After 30 days of in-hospital systematic rehabilitation treatment, the child showed significant improvement in coordination, balance, feeding ability and other functions, indicating that he could take care of himself basically. After 1 year of postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation treatment, the child's memory and attention showed a declining trend, but there was no significant decline in his coordination, balance, transfer, feeding and walking abilities, and he was able to complete the indoor 10-meter walk, take care of himself basically, and manage to attend school normally. And family and social supports for him are continuing to improve. **Conclusion** This pediatric case of SCA-2 presented significant improvement in coordination, balance, eating and walking abilities and could basically take care of himself after in-hospital systematic rehabilitation treatment delivered based on precise assessment, and postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation treatment. Postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation mode may be as a new mode of continuing rehabilitation by community physicians to deliver home-based rehabilitation trainings and to deliver rehabilitation treatment for patients with lifelong diseases.

**【Key words】** Spinocerebellar ataxias; Child; Rehabilitation; Treatment outcome; Postdischarge community-based intelligent cloud rehabilitation mode; Case management

213000 江苏省常州市德安医院康复中心

\*通信作者: 何俊, 副主任医师; E-mail: hj197874@126.com

本文数字出版日期: 2021-03-30

脊髓小脑共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA) 是一组神经系统遗传性疾病, 属于罕见病, 主要由基因突变导致小脑、脑干及脊髓退行性改变引起<sup>[1]</sup>。脊髓小脑共济失调 2 型 (spinocerebellar ataxia type 2, SCA-2) 是 SCA 的亚型之一, 发病年龄一般在 30 岁以后, 儿童期发病者十分罕见; 据统计, 西班牙 SCA-2 发病率为 (0.01~5.80) /10 万<sup>[2]</sup>, 而我国目前尚无权威的 SCA-2 发病率数据。SCA-2 患者常伴有自主神经紊乱、感觉和运动神经传导通路改变、肢体痉挛等, 致残率较高<sup>[3-4]</sup>, 但由于 SCA-2 的确切发病机制尚不完全明确且缺乏特异性或有效治疗手段, 因此目前临床以药物对症治疗、康复治疗为主。有研究者采用基因疗法和干细胞移植治疗 SCA, 但治疗效果不明确, 且在干细胞的使用及操作上不够规范<sup>[5]</sup>。常州市德安医院康复中心针对 1 例 SCA-2 患儿在药物对症治疗基础上实施“院内精准化评估、院内系统康复治疗、社区智慧化延续性云康复”的系统康复模式, 有效延缓了患儿病情进展及功能衰退速度, 充分维持了患儿日常生活自理能力, 并使患儿得以回归家庭和校园, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例资料 患儿, 男, 14 岁, 因“步行不稳 3 年, 进行性加重 2 个月”而于 2018-03-19 来常州市德安医院康复中心就诊。患儿 9 岁时无明显诱因下出现不敢下楼梯、夜间睡眠时阵发性肌肉剧烈抖动 (可自行缓解), 伴学习能力下降, 但于外院行颅脑磁共振成像 (MRI) 及脑电图检查均未见明显异常, 未能明确诊断及治疗。1 年后患儿症状加重至不能完成写字、用筷等精细动作且平地行走不稳、偶有跌倒, 遂先后就诊于当地多家医院, 并再次行颅脑 MRI 检查发现小脑萎缩、部分大脑脑沟明显, 但仍未能明确诊断, 给予营养神经等治疗后症状亦未好转。2 年后患儿出现饮水偶有呛咳、言语不清、音调高亢、不能独立完成坐-站, 后经基因检测发现 SCA-2 基因编码区 (CAG)<sub>n</sub> 三核苷酸重复数目异常, 为 15/49 次, 遂确诊为 SCA-2。之后 1 年患儿因症状仍持续加重而就诊于当地多家医疗机构, 并于本次入院前 2 个月出现四肢、躯干动作夸大, 静态姿势稳定性差, 不能独立行走, 大便控制欠佳 (排尿尚可自控), 为求改善日常生活自理能力而就诊于常州市德安医院康复中心。患儿既往身体健康, 有家族遗传性疾病病史, 即患儿父亲 30 岁开始出现行走无力, 但目前日常生活可以自理, 基因检测结果显示其 SCA-2 基因编码区 (CAG)<sub>n</sub> 三核苷酸重复数目异常, 为 13/49 次。

1.2 院内精准化评估 患儿入院后遵照《国际功能、残疾和健康分类儿童和青少年版》(International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth, ICF-CY) 对其进行精准化评估, 主要分为身体结构和功能、活动与参与、环境因素 3 个方面。

1.2.1 身体结构与功能 患儿意识清晰但注意力不易集中且近期有轻度记忆障碍; 简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分为 27 分; 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分为 17 分; 韦氏儿童智力测验 IQ 评分为 58 分, 达到轻度缺损水平; 关节活动度受限但可被动活动至中立位; 小腿三头肌 (伸膝位)

### 本文要点:

本研究遵照《国际功能、残疾和健康分类儿童和青少年版》(ICF-CY) 对 1 例脊髓小脑共济失调 2 型 (SCA-2) 患儿实施“院内精准化评估、院内系统康复治疗、社区智慧化延续性云康复”的系统康复模式, 有效提高了患儿协调、平衡、进食及日常生活自理等能力, 表明社区智慧化延续性康复模式 (医院专业机构和家庭康复相结合并辅以社区康复和智慧化云康复) 为 SCA-2 患儿提供了科学、实用的康复新模式, 为社区医师开展家庭康复训练及终身性疾病患者的康复治疗提供了新的思路与方法, 但该模式尚处于探索阶段, 仍需在今后不断完善。

肌张力 Ashworth 分级为 1+ 级; 指鼻试验表现为指鼻不准, 跟膝胫试验表现为足跟下移时不能和对侧胫骨保持接触, 闭目难立征表现为睁眼和闭眼均站立不稳; Berg 平衡评分为 10 分; 国际协作共济失调评估量表 (International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS) 评分为 53 分; Biodex 动静态平衡测试表现为静态扶持站立下重心偏后, 动态未能完成; 10 m 步行、3 m 坐-站均未能完成; Holden 步行能力分级为 1 级, 数字化步态分析 (扶持下) 诊断为步态异常; 眼球运动减慢; 脚趾本体觉减退 (Fugl-Meyer 感觉评测分为 20 分); 言语欠清晰, Frenchay 构音障碍评级为 9a; 无线表面肌电测试结果提示右侧屈肘最大等长收缩示肱三、肱二头肌协同收缩率差, 吞咽周期颏下肌群收缩力量不足、运动时相延迟、咽启动延迟、腭垂向右侧偏移、咽反射存在; 洼田饮水试验 3 级 (30 ml 温水能一次喝下但有呛咳); 进食评估问卷调查工具 (Eating Assessment Tool-10, EAT-10) 评分为 24 分; 吞咽造影检查 (video fluoroscopic swallowing study, VFSS) 评分为 6 分, 会厌谷有少量食物残留, 颏下、舌骨下肌群及环咽肌协调能力差。

1.2.2 活动与参与 患儿坐-站转移困难, 静态姿势不能维持, 肢体控制障碍, 步行障碍, 功能综合评定量表 (functional comprehensive assessment, FCA) 评分为 24.6 分, BTE Primus 多功能康复评定系统提示左手抓握协同收缩率差, 改良 Barthel 指数 (modified Barthel index, MBI) 评分为 25 分 (大便 5 分、小便 10 分、床椅转移 5 分、平地行走 5 分)。

1.2.3 环境因素 患儿有医保, 家庭支持系统好、具备一定经济基础。

1.3 院内系统康复治疗 鉴于目前尚无 SCA-2 特效药物, 因此患儿入院后只能予以药物对症治疗 (如采用左旋多巴缓解肢体强直, 氯苯胺丁酸控制肢体痉挛等), 但重点还在于针对患儿存在的步行障碍、构音障碍、吞咽障碍、活动与参与受限等功能障碍进行精准化、个性化康复训练, 并以恢复日常生活自理能力为最终目标。因此, 患儿精准化、个体化康复训练方案以加强平衡控制、步行转移及提高上肢作业活动、环境适应为重点, 主要分为改善转移和步行能力、改善桌面作业能力两个方面。

1.3.1 改善转移和步行能力 (1) 运用全方位密集运动系统训练患儿头控、悬吊下四点跪位躯干稳定性, 并进行个体化坐-站转移训练以改变患儿爆发力式坐-站转移, 提高稳定

性；(2)利用太空衣+数字化步态分析跑台对患儿进行下肢运动能力训练,并进行太空衣+Biodex 动静态平衡测试反馈及太空衣+拾物训练；(3)利用扶手进行侧方步行训练以纠正错误步态；(4)进行驱动轮椅训练并指导患儿安全使用；(5)对患儿进行连续性康复护理和24h姿势管理以强化正确行走模式的输入。

1.3.2 改善桌面作业能力 (1)运用太空衣+BTE Primus 多功能康复系统模拟多任务训练以改善患儿平衡能力；(2)利用无线表面肌电测试+太空衣+运动再学习以改善患儿手眼协调、日常生活自理能力；(3)通过挖掘患儿潜力、爱好以改善其认知功能；(4)进行冰刺激、唇舌操、自由饮水和直接摄食训练以改善患儿吞咽功能；(5)进行呼吸训练指导和发音训练以提高患儿语言交流能力；(6)指导患儿正确使用进食、书写辅具。

1.4 社区智慧化延续性云康复模式 患儿院内系统康复治疗目标达成后回归家庭,并希望能够回归校园以完成学业,因此制定院外康复策略并建立家庭支持系统,以云康复模式对患儿进行在线评估和在线康复治疗,同时对患儿家属进行相关康复理论的在线教育、指导,同步进行视频录制、在线反馈,具体如下:(1)设计患儿在家中日常活动路线,增加墙面扶手、防滑垫等安全设备并安装智能视频监控系统 and 智能家电控制系统等居家智慧化系统,完成智慧居家环境改造以为患儿日常生活提供便利；(2)将任务导向性训练融入日常活动中以增强上肢作业活动能力,并指导患儿使用吸盘碗和粗柄勺等辅助器具独立完成进食；(3)患儿每日穿戴可穿戴智能设备(如太空衣等)进行头控、转移、步行等练习,同步监测其步行状态；(4)使用康复机器人替代患儿家庭居室以外的远距离步行及校园活动,并通过手机App进行操控；(5)患儿根据病情进展情况、活动能力阶段性入院,并进行全方位仪器评估和功能训练调整。

## 2 结果

患儿经院内系统康复治疗30d后协调、平衡、进食、步行能力等明显改善,并实现坐位下进食、安全吞咽、游戏和学习,日常生活基本自理;经社区智慧化延续性云康复治疗1年后,患儿记忆力、注意力出现下降趋势,但协调、平衡、转移、进食、步行能力无明显退步,且能完成室内10m步行,日常生活基本自理,坚持日常校园生活,家庭支持和社会服务保障在持续完善中。

患儿入院时、出院前、出院1年后各量表评分详见表1, MBI各条目评分及总分详见表2, ICF-CY一、二级类目一级

限定值详见表3。

表1 患儿入院时、出院前、出院1年后各量表评分(分)

Table 1 Score of each scale of the pediatric case of spinocerebellar ataxia type 2 at admission, before discharge and 1 year after discharge

阶段	MMSE (满分30分)	MoCA (满分30分)	Berg 平衡评分 (满分5分)	ICARS (满分100分)	EAT-10 (满分40分)	FCA (满分108.0分)
入院时	27	17	10	53	24	24.6
出院前	27	15	35	62	30	50.6
出院1年后	25	17	32	60	30	50.6

注: Frenchay 构音障碍评级27a~28a为正常,患儿入院时Frenchay 构音障碍评级为9a,出院前、出院1年后均为14a; MMSE= 简易智力状态检查量表, MoCA= 蒙特利尔认知评估量表, ICARS= 国际协作共济失调评估量表, EAT-10= 进食评估问卷调查工具, FCA= 功能综合评定量表

## 3 讨论

本例患儿明确诊断为SCA-2且发病年龄较早,属早发性SCA。由于目前尚无治疗SCA的特效药物及方法,因此SCA患者发病年龄越早则对预后的影响尤其是对10年致残率、致死率的影响越大<sup>[6-8]</sup>。LAZZARO等<sup>[9]</sup>研究发现经颅直流电刺激可明显改善小脑卒中后肢体和躯干共济失调及平衡障碍,可为SCA的治疗提供参考思路。LIU等<sup>[10]</sup>研究表明脐血源神经干细胞移植联合康复训练可有效改善遗传性共济失调患者近期平衡功能和步行能力,这为遗传性共济失调及SCA患者带来了极大希望。

对于SCA患者的功能衰退,康复治疗是提高其功能独立性的有效方法,但康复治疗策略的制定仍是SCA患者康复治疗的焦点问题。本例患儿之所以能取得满意的功能提升,可能与现代康复理念的3个核心要素有关:(1)遵照ICF-CY并将其贯穿于整个康复治疗过程:针对患儿功能障碍进行精准化评估,并根据患儿及其家属的主观需求和客观评估结果设立康复治疗目标,通过采用康复适应性技术、以任务为导向、针对患儿兴趣及寓教于乐的康复训练方案,配合智能化辅助器具的使用及与外界环境智慧化改造相结合,最终达到了延缓病程进展、防止患儿功能下降、与病共存但日常生活基本自理的目标,患儿生活质量明显提高;(2)参与优势:患儿及其家属对于疾病引起的功能障碍关注度很高,康复愿望强烈,鉴于患儿家庭经济条件较好、家属参与积极性高,因此充分利用患儿功能障碍情况下的个体优势制定了易于实现的个性化康复目标;(3)智能康复辅助器具的使用和智慧居家

表2 患儿入院时、出院前、出院1年后 MBI 各条目评分及总分(分)

Table 2 Each item score and total score of modified Barthel Index of the pediatric case of spinocerebellar ataxia type 2 at admission, before discharge and 1 year after discharge

阶段	大便 (满分10分)	小便 (满分10分)	如厕 (满分10分)	穿衣 (满分10分)	吃饭 (满分10分)	上、下楼 (满分10分)	洗澡 (满分5分)	修饰 (满分5分)	床椅转移 (满分15分)	平地行走 (满分15分)	总分 (满分100分)
入院时	5	10	0	0	0	0	0	0	5	5	25
出院前	10	10	5	5	5	5	0	0	10	10	60
出院1年后	10	10	5	5	5	5	0	0	10	10	60

注: MBI= 改良 Barthel 指数

表3 患儿入院时、出院前、出院1年后ICF-CY一级限定值

**Table 3** First order qualified value of the International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth of the pediatric case of spinocerebellar ataxia type 2 at admission, before discharge and 1 year after discharge

一、二级类目	一级限定值		
	治疗前	出院前	出院1年后
<b>身体功能</b>			
B140 注意力	1	0	1
B144 记忆力	2	1	2
B147 协调身体各部位的问题	4	2	2
B510 摄入食物	3	1	2
B310 发声功能	3	0	0
B760 控制手臂和腿部运动	4	2	2
B765 肢体抽搐	4	1	2
<b>身体结构</b>			
S3 发声和言语结构	4	4	4
S760 关节问题	3	1	1
<b>活动与参与</b>			
D131 玩耍某件物品	2	0	0
D410 坐、站活动	4	3	3
D415 保持一种身体姿势	4	3	3
D440 精巧的手部运动	4	2	2
D415 保持一种身体姿势	3	2	2
D445 手和手臂的使用	4	2	2
D450 步行	4	2	2
D510 自我洗漱	4	3	3
D530 如厕	4	3	3
D540 穿衣	4	3	3
D550 进食	4	3	3
D820 参与学校教育	4	3	3
<b>环境因素*</b>			
E1100 有所需的食物	4	4	4
E1101 有所需的药品	1	1	1
E115 有个人日常生活所需物品	4	4	4
E120 有室内外移动和运输产品和技术	1	2	3
E150 公共建筑物无障碍	0	1	2
E155 私人住所无障碍	0	3	3
E310 有直系亲属家庭支持	2	4	4
E325 有熟人、同伴、邻居支持	0	2	3
E410 直系亲属家庭成员态度有利	2	4	4
E570 有社会保障服务、体制和政策	2	2	3

注: ICF-CY= 国际功能、残疾和健康分类儿童和青少年版; \* 环境因素类目采用正向计分, 身体结构和功能、活动与参与类目采用负向计分

环境的改造弥补了患儿身体功能缺陷, 极大地提升了患儿自主活动能力, 为后续恢复校园生活奠定了良好基础, 患儿最终能以平等的视角“对话”这个世界, 重拾了对生活的信心。

此外, 社区智慧化延续性云康复模式从患儿出院前功能与社会支持开始即打破了时间和空间限制, 通过远程视频、面对面视频会议等将远程康复从医院扩展到家庭, 通过实时、有效监督患儿家庭康复训练效果并在出现并发症之前确定需

改进的问题而避免了缺乏足够康复教育所致家庭康复训练风险, 颠覆了传统的康复服务理念, 同时也为社区医师开展家庭康复训练及终身性疾病患者的康复提供了新的思路与方法。

作者贡献: 钱雪进行文章的构思与设计, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 庄任、何俊、杨玲进行论文及英文的修订; 钱雪、何俊负责文章的质量控制及审校; 何俊对文章整体负责, 监督管理。

本病例参加2018年“科学杯”全国康复临床技能大赛获得特等奖, 并被科学出版社“中科医库”收录; 本研究通过常州市德安医院医学伦理委员会批准(审批号: CZDA00078), 无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 张抒扬. 罕见病诊疗指南(2019年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 705-709.
- [2] PUJANA M A, CORRAL J, GRATACÒS M, et al. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: genetic analysis of familial and sporadic cases [J]. Hum Genet, 1999, 104 (6): 516-522. DOI: 10.1007/s004390050997.
- [3] LYNCH D R, MCCORMICK A, SCHADT K, et al. Pediatric ataxia: focus on chronic disorders [J]. Semin Pediatr Neurol, 2018, 25: 54-64. DOI: 10.1016/j.spn.2018.01.001.
- [4] ZESIEWICZ T A, WILMOT G, KUO S H, et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2018, 90 (10): 464-471. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005055.
- [5] 朱泽宇. 脊髓小脑性共济失调干细胞移植治疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45 (2): 190-194. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.021.
- [6] INDELICATO E, FANCIULLI A, NDAYISABA J P, et al. Autonomic function testing in spinocerebellar ataxia type 2 [J]. Clin Auton Res, 2018, 28 (3): 341-346. DOI: 10.1007/s10286-018-0504-4.
- [7] BUIJSSEN R A, TOONEN L J A, GARDINER S L, et al. Genetics, mechanisms, and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias [J]. Neurotherapeutics, 2019, 16 (2): 263-286. DOI: 10.1007/s13311-018-00696-y.
- [8] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 遗传性共济失调诊断与治疗专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005.
- [9] LAZZARO V D, PELLEGRINO G, RANIERI F, et al. Effects of repetitive TMS of the motor cortex on disease progression and on glutamate and GABA levels in ALS: a proof of principle study [J]. Brain Stimul, 2017, 10 (5): 1003-1005. DOI: 10.1016/j.brs.2017.05.003.
- [10] LIU L, ZENG S, SUN Y, et al. Generation of human embryonic stem cell line chHES-472 from abnormal embryos diagnosed with spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Stem Cell Res, 2016, 17 (3): 584-586. DOI: 10.1016/j.scr.2016.10.001.

(收稿日期: 2020-06-11; 修回日期: 2020-08-19)

(本文编辑: 鹿飞飞)

## 正念冥想治疗创伤后应激障碍有效性及安全性的系统评价再评价



扫描二维码查看  
原文+培训视频

谭香艺<sup>1</sup>, 杨祎玲<sup>1</sup>, 赵久波<sup>2,3</sup>, 王宁<sup>1,4</sup>, 史蕾<sup>1,4\*</sup>

**【摘要】** 背景 由于干预场所易获得、成本低, 干预方法简便, 易于大范围实施、具有更少的交谈暴露, 正念冥想在创伤后应激障碍(PTSD)的治疗中得到广泛应用, 但临床上关于其治疗 PTSD 的有效性及安全性评价不一。目的 评价正念冥想治疗 PTSD 有效性和安全性的系统评价/Meta 分析的方法学及结局指标质量。方法 通过计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Web of Science、EMBase、ScienceDirect、Wiley Online Library、OVID LWW、Cochrane Library、JBI Database, 筛选正念冥想治疗 PTSD 有效性及安全性的系统评价和 Meta 分析, 检索时间为建库至 2019-11-28。2 名研究员按照文献纳入和排除标准筛选文献, 提取资料, 应用 AMSTAR 2 量表评价纳入研究的方法学质量, 采用 GRADE 分级系统评价纳入研究的结局指标。结果 共纳入 11 篇系统评价/Meta 分析, 其中仅 1 篇方法学质量高, 7 篇方法学质量低, 3 篇方法学质量极低, 主要缺陷为缺乏前期设计方案、纳入的研究设计描述不详、未解释研究资金来源等。11 篇系统评价/Meta 分析包含 7 个结局指标, 共 28 个证据体; GRADE 分级结果显示: 4 个为中等质量, 20 个为低等质量, 4 个为极低等质量。结论 正念冥想对于缓解 PTSD 患者的症状、改善睡眠、提升正念水平均有一定效果, 且效果稳定, 较少出现不良反应, 但仍需进一步研究创伤敏感正念。正念冥想治疗 PTSD 有效性及安全性的系统评价/Meta 分析的方法学质量及结局指标可靠程度大多为低质量。建议完善研究设计, 获得更高质量的临床证据, 并严格按照程序进行系统评价, 规范报告研究结果。

**【关键词】** 应激障碍, 创伤后; 正念; 冥想; 系统评价再评价

**【中图分类号】** R 749.72 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.456

谭香艺, 杨祎玲, 赵久波, 等. 正念冥想治疗创伤后应激障碍有效性及安全性的系统评价再评价[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2721-2728. [www.chinagp.net]

TAN X Y, YANG Y L, ZHAO J B, et al. Overview of systematic reviews on efficacy and safety of mindfulness meditation on post-traumatic stress disorder [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2721-2728.

### Overview of Systematic Reviews on Efficacy and Safety of Mindfulness Meditation on Post-traumatic Stress Disorder

TAN Xiangyi<sup>1</sup>, YANG Yiling<sup>1</sup>, ZHAO Jiubo<sup>2,3</sup>, WANG Ning<sup>1,4</sup>, SHI Lei<sup>1,4\*</sup>

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

2.Department of Psychology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

3.Department of Psychiatry, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

4.PR China Southern Centre for Evidence Based Nursing and Midwifery Practice: a JBI Centre of Excellence, Guangzhou 510515, China

\*Corresponding author: SHI Lei, Associate professor; E-mail: 35508897@qq.com

**【Abstract】** **Background** Mindfulness meditation has been widely used in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) due to easy availability, low cost, simplicity, wide popularization, and less conversational exposure. However, clinical evaluations of its effectiveness and safety vary.**Objective** To evaluate the quality of methodological and outcome indicators in studies included in systematic reviews/Meta-analyses of the efficacy and safety of mindfulness meditation in the treatment of PTSD.**Methods** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, EMBase, ScienceDirect, Wiley Online Library, OVID LWW, JBI Database, and Cochrane Library were searched from inception to

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(2018030310417)

1.510515 广东省广州市, 南方医科大学护理学院 2.510515 广东省广州市, 南方医科大学公共卫生学院心理学系 3.510282 广东省广州市, 南方医科大学珠江医院精神心理科 4.510515 广东省广州市, 南方循证护理与助产实践 JBI 卓越中心

\*通信作者: 史蕾, 副教授; E-mail: 35508897@qq.com

本文数字出版日期: 2021-04-09

November 28, 2019, and the systematic reviews /Meta-analyses of the efficacy and safety of mindfulness meditation on PTSD were collected. Two researchers screened the literature and extracted data independently. AMSTAR 2 was applied to evaluate the methodological quality. GRADE system was used to evaluate the outcome indicators. **Results** Totally 11 systematic reviews /Meta-analyses were included, thereinto only 1 of which was of high methodological quality, 7 were low, and 3 were very low. The major methodological flaws were lack of a preliminary design plan, poor description of the included study design, and lack of explanation of the research funding sources. GRADE system evaluation results showed that there were 7 outcome indicators altogether, with a total of 28 evidence bodies: 4 were of moderate quality, 20 were of low quality, and 4 were of very low quality. **Conclusion** Mindfulness meditation has a partially stable effect on alleviating the symptoms, improving sleep quality, and raising the level of mindfulness of PTSD patients, with fewer adverse reactions. But further research on trauma-sensitive mindfulness is needed. However, the methodological quality and reliability of outcome indicators for the systematic reviews/Meta-analyses of the efficacy and safety of mindfulness meditation on PTSD are mostly low. It is recommended to improve the study design, use higher quality clinical evidence, and conduct systematic evaluation studies strictly following the procedures and standardize the reporting of study results.

**【Key words】** Stress disorders, post-traumatic; Mindfulness; Meditation; Overview of systematic reviews

世界卫生组织研究报告显示,约有70%的人会发生创伤暴露<sup>[1]</sup>,而其中10%~20%的人会成为创伤后应激障碍(PTSD)<sup>[2]</sup>。PTSD是个体经历重大创伤事件后发生的临床症状严重、极大损害精神健康的应激相关障碍,主要症状包括高警觉状态、持续重复体验、回避及认知和情绪的负性改变<sup>[3]</sup>。PTSD常与心境、焦虑和物质使用障碍共病<sup>[4]</sup>,极大地增加自杀风险<sup>[5]</sup>,对人的身心健康、工作和人际交往造成重大损害,是亟待解决的公众心理卫生问题<sup>[6]</sup>。

药物治疗重复体验、麻木和回避症状的效果较差,且睡眠障碍的难以管理易导致药物滥用<sup>[7]</sup>。心理干预虽然能缓解PTSD症状,但干预成本高,操作难以大范围实施且流失率高达36%<sup>[8]</sup>,甚至干预过程中的暴露会对患者造成二次伤害。正念冥想是有意识的觉察,以一种不批判的态度接受自己身心的反应,只专注于当下<sup>[9]</sup>。以正念冥想为基础的治疗方法由于干预场所易获得、成本低且干预方法简便易于大范围实施、具有更少的交谈暴露而得到广泛应用。越来越多的研究表明,正念冥想干预对PTSD具有良好的治疗作用<sup>[10-12]</sup>。随着正念冥想技术和循证医学的迅速发展,关于正念冥想治疗PTSD有效性和安全性的系统评价(systematic review, SR)研究大量涌现,但不同的SR纳入的文献质量、结局指标和证据等级各有差异,可能导致结果有一定局限性,因此,有必要对SR/Meta分析进行全面、科学的评价。本研究采用国际常用方法学工具AMSTAR 2量表和证据质量评价工具GRADE分级系统对正念冥想治疗PTSD有效性和安全性的SR/Meta分析进行方法学和质量评价,以期临床提供科学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:SR或Meta分析。(2)研究对象:PTSD患者,不论性别、国籍、年龄和种族。(3)干预措施:干预组接受以正念冥想为基础的干预,包括正念减压疗法(MBSR)、正念认知疗法(MBCT)、冥想和以正念冥想为基础改编的干预等;对照组接受非正念冥想干预,如常规治疗(TAU)、等待控制组、其他干预(如暴露疗法、团体治疗和健康教育等)。(4)结局指标:PTSD症状严重程度、

PTSD症状群、效果稳定性、正念水平、生活质量、迷走神经活动、睡眠质量、不良反应。

1.1.2 排除标准 (1)重复发表的文献;(2)无法提取数据的文献;(3)无法获取全文;(4)SR计划书和会议摘要。

1.2 文献检索策略 计算机检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)和英文数据库PubMed、Web of Science、EMbase、ScienceDirect、Wiley Online Library、OVID LWW、Cochrane Library、JBI Database,筛选正念冥想治疗PTSD有效性及安全性的SR和Meta分析,检索时间为建库至2019-11-28,不限制语言,检索采用主题词和自由词相结合的方式,中文检索词包括“创伤后应激障碍/延迟性心因反应/创伤性应激障碍/创伤后神经症”“正念/冥想/正念训练/正念练习/正念减压疗法/正念认知疗法”“系统评价/系统综述/meta分析/荟萃分析”,英文检索词包括“Post-Traumatic/Stress Disorders/Posttraumatic/Post traumatic/Post-traumatic stress disorders/PTSD/Post-traumatic stress symptoms/PTSS”“Mindfulness/Mindfulness-based/Meditation/Mindfulness-based stress reduction/MBSR/mindfulness-based cognitive therapy/MBCT/Mindfulness-based program/Mindfulness-based approaches/Mindfulness-based intervention/Mindfulness-based treatments/Mindfulness training/mindfulness based therapy”“systematic review/Meta-analysis”,并筛选相关SR纳入的研究和参考文献。以Cochrane Library为例,具体检索策略见表1。

1.3 文献筛选和资料提取 2名研究员独立进行文献筛选和资料提取,检索的文献导入NoteExpress,去重之后,阅读文章的题目、摘要和全文,根据文献纳入和排除标准对文献进行筛选,各自完成后交叉核对,有分歧时进行讨论,争执不下则请第三方裁决。

在Excel表格中对纳入的文献进行信息提取,提取的内容包括:第一作者、发表时间、地区、纳入研究类型、纳入研究数量、纳入研究样本量、干预措施(干预因素、对照因素)、方法学质量评价工具、AMSTAR 2量表评价结果、基金来源、

表1 Cochrane Library 检索策略  
Table 1 Strategies for searching Cochrane Library

步骤	检索式
#1	MeSH descriptor: [ Stress Disorders, Traumatic ] explode all trees
#2	( post-traumatic stress disorder ) :ti, ab, kw
#3	( Post-traumatic stress symptoms ) :ti, ab, kw
#4	( Stress Disorders* ) :ti, ab, kw
#5	( Post-Traumatic* ) :ti, ab, kw
#6	( PTSD ) :ti, ab, kw
#7	( PTSS ) :ti, ab, kw
#8	MeSH descriptor: [ Mindfulness ] explode all trees
#9	( mindfulness* ) :ti, ab, kw
#10	( mindfulness-based stress reduction ) :ti, ab, kw
#11	( mindfulness based cognitive ) :ti, ab, kw
#12	( MBCT ) :ti, ab, kw
#13	( MBSR ) :ti, ab, kw
#14	# 1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#16	#14 AND #15 Limit: in Cochrane Reviews

结局指标、主要结论。

#### 1.4 质量评价

1.4.1 方法学质量评价 2名研究员应用 AMSTAR 2 量表独立对纳入的每篇 SR 或 Meta 分析进行方法学质量评价,各自完成之后进行交叉核对,若有分歧则进行讨论,仍有争议则请第三方裁决。2017 年原研发小组对 AMSTAR 量表进行了修订和更新<sup>[13]</sup>, AMSTAR 2 量表的适应范围扩展为随机对照试验和非随机干预试验,实现了对方法学质量更为全面的评估。量表将评价选项改为“是”“部分是”“否”,通过判断 7 个关键条目(条目 2、4、7、9、11、13 和 15)是否存在方法学缺陷,并以此评价 SR 的总体质量,关键条目的选取可根据特定情况调整。

1.4.2 证据质量评价 2名研究员采用 GRADE 分级系统,以结局指标为证据体并根据 5 个降级因素(局限性、一致性、直接性、不精确性和报告偏倚)和 3 个升级因素(剂量-效应关系、可能的混杂因素、效应量)独立评级,证据质量:不降级(评分 0 分)为高;降一级(-1 分)为中;降两级(-2 分)为低;降三级(-3 分)为极低。各自完成后交叉核对,有分歧时进行讨论,讨论后仍有争议则请第三方裁决。

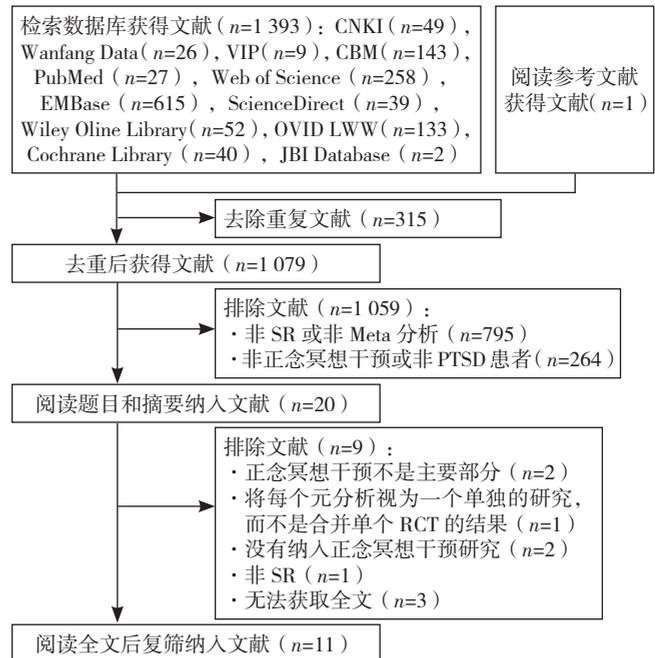
文献筛选、资料提取和质量评价由 2 名经过南方循证护理与助产实践 JBI 卓越中心培训的研究员(本文第一作者和第二作者)独立进行,讨论后仍有争议则请第三方裁决(本文第四作者)。

1.5 资料分析方法 本研究纳入的 SR/Meta 分析异质性强,不能进行合并,本研究仅进行描述性分析。

## 2 结果

2.1 检索结果 根据检索策略,共检索出 1 393 篇文献,导入文献管理软件 NoteExpress,去掉重复文献 315 篇,阅读题目和摘要初筛后纳入文献 20 篇,仔细阅读全文后最终纳入 11

篇<sup>[14-24]</sup>。详见图 1。



注: CNKI= 中国知网, Wanfang Data= 万方数据知识服务平台, VIP= 维普网, CBM= 中国生物医学文献数据库, SR= 系统评价, PTSD= 创伤后应激障碍, RCT= 随机对照试验

图1 文献筛选流程图  
Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 11 篇 SR/Meta 分析中,外文文献 10 篇<sup>[14-23]</sup>(分别来自美国、英国、澳大利亚),中文文献 1 篇<sup>[24]</sup>;研究发表时间为 2011—2018 年。文献均报告了纳入研究样本量和人群年龄。9 篇文献进行了方法学质量评价<sup>[15-19, 21-24]</sup>,并对质量评价工具进行了阐述,其中 4 篇采用 Cochrane 偏倚风险评价工具<sup>[16, 18-19, 24]</sup>,1 篇采用改编的 the Downs and Black checklist<sup>[15]</sup>,1 篇采用 Critical Appraisal Skills Programme (CASP)<sup>[21]</sup>,1 篇应用基于 PRISMA 指南自制的偏倚风险纳入标准<sup>[22]</sup>,1 篇采用卫生保健研究和质量机构 (AHRQ) 方法有效性和比较有效性审查指南<sup>[17]</sup>,1 篇采用质量评价工具 (QAT)<sup>[16]</sup>,1 篇应用改编国家卫生和医学研究委员会的质量偏倚检查表<sup>[23]</sup>。3 篇使用 GRADE 分级系统进行证据质量评价<sup>[17-18, 23]</sup>,1 篇应用基于证据的自然标准评分原理进行证据质量评价<sup>[16]</sup>。7 篇<sup>[16-20, 22-23]</sup>报告有基金支持。4 篇<sup>[14, 18-19, 24]</sup>对数据进行了合并。详见表 2。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 应用 AMSTAR 2 量表对纳入的 11 篇 SR/Meta 分析进行方法学质量评价,其中 1 篇<sup>[17]</sup>为高质量,7 篇<sup>[15-16, 18-19, 21-22, 23]</sup>为低质量,3 篇<sup>[14, 20, 24]</sup>为极低质量。7 篇文献<sup>[15-17, 20-23]</sup>由于纳入研究的异质性较大,未进行数据合并,因此无法讨论量表中的条目 11、条目 12 和条目 15。关键条目中质量缺陷主要源自条目 2(9%“是”、9%“部分是”)、条目 4(9%“是”、90%“部分是”)、条目 13(72%“是”),非关键条目中质量缺陷主要源自条目 3(45%“是”)、条目 10(100%否)。详见表 3。

表 2 纳入文献的基本特征  
Table 2 Basic characteristics of the included articles

第一作者	发表时间 (年)	地区	纳入研究 类型	纳入研 究数量 (项)	纳入研 究样本 量(例)	干预措施		方法学质量 评价工具	AMSTAR 2 分级系统 评价结果	基金来源	结局指标	主要结论
						干预因素	对照因素					
STRAUSS <sup>[17]</sup>	2011	美国	RCT+ 前瞻 性研究	9	333	冥想 +/- 身心 干预	TAU+WL+ 心理 治疗	卫生保健研究 和质量机构 (AHRQ) 方法 有效性和比较有 效性审查指南	高	退伍军人事务所、退伍 军人卫生管理局、研究 与发展办公室、卫生服 务研究与发展服务	①⑤⑧	与对照组相比, 冥想在 改善 PTSD 症状和生活 质量方面有一定作用, 较少报告不良反应
KIM <sup>[20]</sup>	2013	美国	RCT+ 比较 研究 + 观 察性研究	16	1 065	MBSR+ 冥想 + 身心干预	TAU+WL+ 叙述 暴露心理治疗	未提及	极低	美国国立卫生研究 院(资助编号: 5KL2RR031976-02, 5UL1RR031977-02)	①②③ ⑥⑧	身心练习改善 PTSD 症 状具有一定效果, 且效 果稳定。HRV 无明显 变化。少数患者有潜在 不良反应, 因此需文化 调试干预方案, 以将不 良反应最小化
WAHBEH <sup>[16]</sup>	2014	美国	RCT+NRCT + 交叉试验 + 观察性 研究	33	1 329	冥想 + 身心 干预	TAU+WL+ 心理 治疗、按摩	Cochrane 偏倚 风险评价工具 / 质量评价工具 (QAT)	低	美国国立卫生研究院国家 补充替代医学中心(资 助编号: T32AT002688, K01AT004951, K24AT005121) + 卫生保 健研究质量署(资助编 号: 5T32HS017582-05)	①	冥想有助于改善 PTSD 症状
BANKS <sup>[15]</sup>	2015	英国	RCT+ 观察 性研究 + 对 照试验	12	460	MBSR+MBCT + 冥想 + 身 心干预	TAU+WL+ 教育 + 健康对照	改编的 the Downs and Black checklist	低	未提及	①②③ ④⑤⑧	正念疗法能改善 PTSD 症状和生活质量, 提高 正念水平, 且效果稳定; 有报告不良反应
METCALF <sup>[23]</sup>	2016	澳大 利亚	干预性研究	19	655	正念 + 冥想 + 瑜伽	WL+TAU+ 教育	改编国家卫生和 医学研究委员会 的质量偏倚检查 表	低	退伍军人事务部和国家 卫生与医学研究委员 会项目(资助编号: 568970)	①	咒语冥想、瑜伽和正念 有中等证据能够改善 PTSD 症状
GALLEGOS <sup>[19]</sup>	2017	美国	RCT	19	1 173	冥想 + 瑜 伽 + 身心 干预	TAU+WL+PCGT + 教育 + 静 坐 + 延迟暴 露 + 健康 对照	Cochrane 偏倚 风险评价工具	低	美国国家卫生研究院国家 转化科学推进中心的 罗彻斯特大学(资助编 号: KL2 TR001999)	①	冥想有小到中等程度的 证据能缓解 PTSD 症状
HILTON <sup>[18]</sup>	2017	美国	RCT	10	643	MBSR+ 瑜 伽 + 冥想	TAU+WL + PCGT+ 教育	Cochrane 偏倚 风险评价工具	低	国防部心理健康和颅脑 外伤中心(资助编号: Contract 14-539.2)	①⑤⑧	冥想与对照组相比能改 善 PTSD 症状和生活质 量; 对照组报告有不良 反应
HOPWOOD <sup>[14]</sup>	2017	澳大 利亚	RCT	18	1 219	MBSR+ 瑜 伽 + 冥想	TAU+WL+ 教育 + 安慰剂 + PCGT+ 健 康 对照	未提及	极低	未提及	①③④⑧	正念在缓解 PTSD 症状 方面有中等效果, 效果 稳定; 性别、年龄、干 预和评估时间对干预的 效果没有影响; 有报告 不良反应
CUSHING <sup>[21]</sup>	2018	美国	试验研究 + 半试验研 究 + 单组 试验研究	15	772	MBSR+ 身 心干预 + 瑜 伽 + 冥想	TAU+WL+ 教育 + PCGT	Critical Appraisal Skills Programme (CASP)	低	未提及	①②④⑦	身心干预能有效改善 PTSD 症状, 增加正念 水平和改善睡眠质量
NILES <sup>[22]</sup>	2018	美国	RCT	22	1 258	MBSR+ 瑜 伽 + 冥想 + 身心干预	TAU+WL+PCGT + 教育 + 健 康 对照	基于 PRISMA 指 南自制的偏倚风 险纳入标准	低	退伍军人管理局临床科 学研究与发展(资助编 号: SPLD-004-15S)+ 国 家补充与综合健康中心 (资助编号: NCCIH; K24AT007323)	①②③	正念是易获得和可实施 的能减轻 PTSD 症状的 干预, 干预效果具有稳 定性
董婷婷 <sup>[24]</sup>	2018	中国	RCT+ 自身 前后对照	8	407	MBSR+MBCT + 身心干预	TAU+PCGT	Cochrane 偏倚 风险评价工具 /Cochrane 的有效 实践和组织标准	极低	未提及	①③	与对照组相比正念减压 能有效改善患者 PTSD 症状, 且干预效果较 稳定

注: ①为 PTSD 症状严重程度, ②为 PTSD 症状群, ③为干预效果稳定性, ④为正念水平, ⑤为生活质量, ⑥为迷走神经活动, ⑦为睡眠质量; RCT= 随机对照试验, NRCT= 非随机对照试验, TAU= 常规治疗, WL=Wait-List Control Group, MBSR= 正念减压法, MBCT= 正念认知疗法, PTSD= 创伤后应激障碍, PCGT= 团体治疗, HRV= 心率变异性

表3 纳入文献的AMSTAR 2量表评价  
Table 3 AMSTAR 2 evaluation results of the included systematic reviews/meta-analyses

作者	条目 1	条目 2 <sup>a</sup>	条目 3	条目 4 <sup>a</sup>	条目 5	条目 6	条目 9 <sup>a</sup>	条目 10	条目 11 <sup>a</sup>	条目 12	条目 13 <sup>a</sup>	条目 14	条目 15 <sup>a</sup>	条目 16	质量
STRAUSS <sup>[17]</sup>	Y	PY	Y	PY	Y	Y	Y	N	NM	NM	Y	Y	NM	Y	高
KIM <sup>[20]</sup>	Y	N	N	PY	N	N	N	N	NM	NM	N	Y	NM	Y	极低
WAHBEH <sup>[16]</sup>	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	N	NM	NM	Y	Y	NM	Y	低
BANKS <sup>[15]</sup>	Y	N	Y	PY	N	Y	Y	N	NM	NM	Y	Y	NM	N	低
METCALF <sup>[23]</sup>	Y	N	N	PY	Y	Y	PY	N	NM	NM	Y	N	NM	Y	低
GALLEGOS <sup>[19]</sup>	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
HILTON <sup>[18]</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	低
HOPWOOD <sup>[14]</sup>	N	N	Y	PY	N	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	极低
CUSHING <sup>[21]</sup>	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	N	NM	NM	Y	Y	NM	Y	低
董婷婷 <sup>[24]</sup>	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	极低
NILES <sup>[22]</sup>	N	N	N	PY	Y	Y	PY	N	NM	NM	Y	Y	NM	Y	低

注：<sup>a</sup>为AMSTAR 2量表中所确立的关键条目；Y=是，N=否，PY=部分是，NM=未分析；条目1：研究的问题和纳入标准是否包含PICO？条目2：制作系统评价前是否制定前期研究方案，若有修订，报告修订的细节；条目3：作者是否解释了纳入的研究设计类型；条目4：是否使用全面的文献检索策略？条目5：是否进行重复的研究筛选？条目6：是否进行重复的数据提取？条目7：是否提供排除文献的清单，并说明了排除理由？条目8：是否详细描述纳入研究？条目9：是否使用合理的工具评估每个纳入研究的偏倚风险？条目10：是否报告纳入研究的基金来源？条目11：若进行了Meta分析，是否使用恰当的方法对结果进行统计合并？条目12：若进行了Meta分析，是否在结果中说明偏倚风险的影响？条目13：是否在讨论中说明偏倚风险的影响？条目14：是否在讨论中对异质性进行合理解释？条目15：若进行了定量分析，是否对发表偏倚进行充分调查，并讨论其可能的影响？条目16：是否报告任何潜在的利益冲突来源？

2.4 证据质量分级 对纳入的11篇文献的7种结局指标、28个证据体应用GRADE分级系统进行证据质量分级，其中4个为中等质量，20个为低等质量，4个为极低等质量。详见表4。

### 2.5 主要结局指标

2.5.1 PTSD症状严重程度 11篇文献<sup>[14-24]</sup>均报道了正念冥想对PTSD症状严重程度的影响，结果显示正念冥想干预后PTSD症状严重程度缓解。董婷婷等<sup>[24]</sup>考虑到资料收集工具不一致而进行了亚组分析，结果显示正念冥想干预后PTSD症状显著改善〔SMD=-11.21, 95%CI(-14.03, -8.40), P<0.001〕。HILTON等<sup>[18]</sup>进行的Meta分析结果显示，进行冥想干预的患者PTSD症状严重程度与对照组相比有显著差异〔SMD=-0.41, 95%CI(-0.81, -0.01), P<0.05〕。HOPWOOD等<sup>[14]</sup>进行的Meta分析结果显示，正念训练在减轻PTSD症状方面已接近中等效果，总体加权效应值为-0.44〔SE=0.09, 95%CI(-0.61, -0.27), P<0.001〕；正念干预持续时间的多元回归显示有显著的相关性〔slope=-0.03, SE=0.009, 95%CI(-0.050, -0.009), t(18)=-3.02, P=0.007〕，表明长时间的冥想训练能更有效地减轻PTSD症状严重程度，而性别和年龄对正念干预的效果没有影响。GALLEGOS等<sup>[19]</sup>进行的Meta分析结果显示，冥想和瑜伽治疗能缓解PTSD症状，产生小到中等程度的影响〔ES=-0.39, P<0.001, 95%CI(-0.57, -0.22)〕，干预类型、研究人群、结果测量或控制条件之间没有明显的差异，而当样本量≤30时效应值略高(ES=0.78, k=5)。

2.5.2 PTSD症状群 4篇文献<sup>[15, 20-22]</sup>报道了PTSD症状群(回避、高警觉、重复体验、麻木)，结果显示与对照组相比，正念冥想干预组PTSD症状群均有改善，但由于测量工具、干预时间、干预方式和形式的不一致导致PTSD症状群缓解效果

有差异。

2.5.3 干预效果稳定性 5篇文献<sup>[14-15, 20, 22, 24]</sup>报道了干预效果稳定性，结果显示从干预后到干预后2.5年，PTSD症状较干预前均有一定程度缓解，说明正念冥想干预具有长期效果，干预效果稳定。HOPWOOD等<sup>[14]</sup>研究结果显示评估时间与效果无显著相关〔slope=-0.003, SE=0.008, 95%CI(-0.02, 0.01), t(17)=-0.37, P=0.72〕，表明正念干预的影响是相对持久的。董婷婷等<sup>[24]</sup>研究结果显示正念减压干预后与随访时PTSD症状无统计学差异〔SMD=-0.32, 95%CI(-0.92, 0.27), P<0.001〕。

2.5.4 正念水平 3篇文献<sup>[14-15, 21]</sup>报道了正念水平，结果显示正念冥想干预后正念水平有不同程度的提升。HOPWOOD等<sup>[14]</sup>研究结果显示基于正念的治疗在增强正念方面的效果显著大于对照组，总体加权效应值为0.52〔SE=0.08, 95%CI(0.36, 0.67), P<0.001〕。SR纳入的原始研究中正念水平多通过量表测量，主要有正念注意觉知量表(MAAS)和五因素正念量表(FFMQ)，但也有通过访谈和正念日记获取的质性资料。段文杰<sup>[25]</sup>根据现有各正念量表的测量内容，将正念量表分为特质取向、能力取向、状态取向和认知取向四大类，并讨论了各个量表的优缺点，然而现在还没有研究证据推荐最佳量表<sup>[26]</sup>。

2.5.5 生活质量 3篇文献<sup>[15, 17-18]</sup>报道了生活质量，结果显示正念冥想干预后PTSD患者的生活质量无显著改善。HILTON等<sup>[18]</sup>研究结果显示在测量精神健康成分的研究中，冥想组与对照组生活质量比较，差异无统计学意义〔SMD=0.52, 95%CI(0.24, 1.28), P>0.05〕，在测量身体健康组成部分的研究中，冥想组和对照组生活质量评分比较，差异亦无统计学意义〔SMD=0.54, 95%CI(1.02, 2.11), P>0.05〕。

表 4 纳入文献的主要结局指标的 GRADE 证据质量分级  
Table 4 Qualities of the evidence for indicators measuring major outcomes rated by the GRADE system

第一作者	结局指标	研究数量 (项)	局限性 (分)	一致性 (分)	直接性 (分)	不精确性 (分)	报告偏倚 (分)	证据质量
STRAUSS <sup>[17]</sup>	PTSD 症状严重程度	3	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	极低
	生活质量	1	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	低
KIM <sup>[20]</sup>	PTSD 症状严重程度	12	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	PTSD 症状群	8	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	干预效果稳定性	9	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	迷走神经活动性	1	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	-1 <sup>d</sup>	低
WAHBEH <sup>[16]</sup>	PTSD 症状严重程度	8	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
BANKS <sup>[15]</sup>	PTSD 症状严重程度	12	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	PTSD 症状群	9	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	干预效果稳定性	9	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	正念水平	8	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	生活质量	3	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
METCALF <sup>[23]</sup>	PTSD 症状严重程度	11	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
GALLEGOS <sup>[19]</sup>	PTSD 症状严重程度	19	-1 <sup>b</sup>	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	低
HILTON <sup>[18]</sup>	PTSD 症状严重程度	8	-2 <sup>a</sup>	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	极低
	生活质量	4	-1 <sup>b</sup>	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	低
HOPWOOD <sup>[14]</sup>	PTSD 症状严重程度	21	-2 <sup>a</sup>	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	极低
	干预效果稳定性	12	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	中
	正念水平	12	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
CUSHING <sup>[21]</sup>	PTSD 症状严重程度	14	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	中
	PTSD 症状群	5	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	正念水平	9	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	睡眠质量	3	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	中
董婷婷 <sup>[24]</sup>	PTSD 症状严重程度	8	-2 <sup>a</sup>	-1 <sup>c</sup>	0	0	0	极低
	干预效果稳定性	6	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
NILES <sup>[22]</sup>	PTSD 症状严重程度	15	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	PTSD 症状群	6	-2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	低
	干预效果稳定性	9	-1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	中

注：<sup>a</sup>多数信息来自高偏倚风险的研究，有极严重局限性；<sup>b</sup>多数信息来自中等风险的研究，有严重局限性；<sup>c</sup>中度异质性；<sup>d</sup>纳入研究较少，可能存在较大发表偏倚

2.5.6 迷走神经活动 1 篇文献<sup>[20]</sup>报道了迷走神经活动，结果显示干预组和对照组心率变异性（HRV）比较未见明显变化。HRV 是测量迷走神经变化的指标，HRV 降低反映交感神经调节和压力的增加，与 PTSD 症状严重程度的增加相关<sup>[27]</sup>。PARK 等<sup>[28]</sup>研究表明 HRV 可作为创伤痛苦和恢复的生物标志物。

2.5.7 睡眠质量 1 篇文献<sup>[21]</sup>报道了睡眠质量，结果显示干预后 PTSD 患者的睡眠质量有较大改善。PTSD 的高觉醒和重复体验状态可能干扰睡眠，从而导致失眠、入睡困难和睡眠中断等睡眠问题<sup>[29]</sup>，有中等强度的证据[ES=0.33, 95%CI(0.17, 0.48), P<0.001]表明正念冥想干预可以通过减少沉思、情绪反应而促进对重要经历的公正的重新评价，从而显著改善睡眠质量<sup>[30]</sup>。

2.5.8 不良反应 5 篇文献<sup>[14-15, 17-18, 20]</sup>报道了不良反应，1

篇文献<sup>[17]</sup>表明正念冥想干预治疗 PTSD 较少有不良反应。1 篇文献<sup>[15]</sup>阐述其中有 6 篇研究报告了 PTSD 症状的增加，但没有临床意义。1 篇文献<sup>[20]</sup>表明少数患者会有潜在的焦虑水平提高、侵入性思维（15%）、害怕失去控制（9%）、肌肉痉挛（4%），且令人不安的感官体验导致终止治疗的患者达 3%，因此，建议对于干预措施进行文化调适以将不良反应最小化。1 篇文献<sup>[14]</sup>中有 1 项研究报道 1 名参与者在正念条件下和 1 名参与者在控制条件下经历了 PTSD 症状的恶化，需要住院治疗。1 篇文献<sup>[18]</sup>中有 5 项研究的对照组（非正念冥想组）报告不良事件，其中 1 项研究的对照组中有 1 名参与者尝试自杀。

### 3 讨论

3.1 正念冥想对 PTSD 有较好的治疗效果，但个体化创伤敏感正念方案仍需进一步研究 PTSD 对个体日常生活、社会交

往、精神心理和家庭功能有重大影响。近年来,越来越多的研究表明基于正念冥想的干预对 PTSD 症状群(重复体验、高觉醒、回避和麻木)具有特异性作用,对 PTSD 患者具有较好的治疗效果<sup>[31]</sup>。本研究结果显示,以正念冥想为基础的干预对 PTSD 患者的 PTSD 症状、正念水平和睡眠质量均具有显著的积极作用,但是由于 SR/Meta 分析的方法学缺陷和纳入的原始研究的研究设计不完善,可能导致 SR/Meta 分析得出的结论证据质量低、总结不准确和不全面,只能给临床干预提供一定的参考依据。

本研究结果显示,正念冥想治疗 PTSD 的不良反应较少。但是仍有一部分研究报道了干预对象在进行了正念冥想后有潜在的焦虑水平提高、侵入性思维和症状加重等不良反应<sup>[14-15, 20]</sup>,所以,今后研究者需要根据 PTSD 患者的心理、生理特点对正念冥想进行适当的文化调适并形成个体化创伤敏感正念方案,以减少正念冥想中某些刺激因素给 PTSD 患者带来的不良反应。

**3.2 正念冥想治疗 PTSD 有效性及安全性的 SR/Meta 分析的方法学质量有待提高** AMSTAR 2 量表评价结果显示,仅 1 篇文献为高质量,其余均为低质量或极低质量,即基于可获得的研究结果,这些 SR/Meta 分析可能不会或不可能提供准确、全面的总结。方法学缺陷主要为:(1) 9 篇文献<sup>[14-16, 19-24]</sup>在进行 SR/Meta 分析前未制定并公开前期设计方案,这样不仅降低了研究透明度,也极大地增加了 SR/Meta 分析过程中出现偏倚的风险。(2) 7 篇文献<sup>[14, 16, 20-24]</sup>未检索相关灰色文献,10 篇文献<sup>[14-17, 19-24]</sup>未咨询行业专家,7 篇文献<sup>[15-17, 19-20, 22, 24]</sup>未检索纳入研究的参考文献,8 篇文献<sup>[14-16, 20-24]</sup>未检索临床试验注册网站,可能导致文献遗漏,造成结果偏倚。(3) 6 篇文献<sup>[19-24]</sup>未对纳入的文献类型进行描述,在一定程度上降低了 SR/Meta 分析的严谨性。(4) 部分研究没有报告基金来源,没有考虑到商业机构资金赞助对随机对照试验的影响。

**3.3 正念冥想治疗 PTSD 有效性及安全性的 SR/Meta 分析的原始研究设计不完善,证据质量低** GRADE 分级系统评价结果显示,28 个证据体中有 20 个为低等质量,4 个为极低等质量,缺乏高等质量的证据。纳入 SR/Meta 分析的原始研究多未详细报告如何进行随机化、分配隐藏和盲法,只有少数研究进行了意向性分析。因此,可能存在严重的局限性,降低证据质量。

**3.4 本研究的局限性** (1) 由于纳入研究的异质性,未进行数据合并,无法分析其效应值。(2) 只在数据库中进行了检索,未通过其他途径获取文献,可能造成文献的遗漏。

**3.5 对未来研究的启示** 本研究发现国内正念冥想治疗 PTSD 的干预研究仍较为缺乏,且数据的收集多采用量表自测等较为主观的测量手段,缺乏客观指标。目前少有研究探索正念冥想中阻碍创伤疗愈的因素,创伤敏感正念较少得到关注。对于未来的研究,一方面应该结合心理量表测量、生物学指标和影像学检查更客观、全面深入地探究以正念冥想为基础的 PTSD 治疗对 PTSD 患者症状的影响和相应机制的改变;另

一方面需要完善干预设计,扩大样本量,控制偏倚,推动更多高质量的随机对照试验出现,为制定科学规范的高质量 SR 奠定基础,并严格按照程序进行 SR/Meta 分析,从而获取高质量的 SR/Meta 分析,为临床 PTSD 的治疗提供科学参考。同时,如何在不加重创伤的情况下为 PTSD 患者提供有效的个性化创伤敏感正念方案也值得探究。

作者贡献:谭香艺、杨祎玲进行文章筛选、资料提取和质量评价;谭香艺撰写论文;赵久波、史蕾进行研究设计、论文修改;王宁进行质量评价、论文修改;史蕾进行质量评价,提供经费支持。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] KESSLER R C, AGUILAR-GAXIOLA S, ALONSO J, et al. Trauma and PTSD in the WHO world mental health surveys [J]. *Eur J Psychotraumatology*, 2017, 8 (sup5): 1353383. DOI: 10.1080/20008198.2017.1353383.
- [2] MICHPOULOS V, VESTER A, NEIGH G. Posttraumatic stress disorder: a metabolic disorder in disguise? [J]. *Exp Neurol*, 2016, 284 (Pt B): 220-229. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.05.038.
- [3] 王庆松, 谭庆荣. 创伤后应激障碍 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] LONGO M S D C, VILETE L M P, FIGUEIRA I, et al. Comorbidity in post-traumatic stress disorder: a population-based study from the two largest cities in Brazil [J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 715-721. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.051.
- [5] O'DONNELL J, LOGAN J, BOSSARTE R. Ten-year trend and correlates of reported posttraumatic stress disorder among young male veteran suicide decedents—results from the National Violent Death Reporting System, 16 U.S. States, 2005—2014 [J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2019, 49 (5): 1473-1487. DOI: 10.1111/sltb.12536.
- [6] HAVILAND M G, BANTA J, SONNE J L, et al. Posttraumatic stress disorder-related hospitalizations in the United States (2002—2011): rates, co-occurring illnesses, suicidal ideation/self-harm, and hospital charges [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2016, 204 (2): 78-86. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000432.
- [7] KIRKPATRICK H A, HELLER G M. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update [J]. *Int J Psychiatry Med*, 2014, 47 (4): 337-346. DOI: 10.2190/PM.47.4.h.
- [8] GOETTER E M, BUI E, OJSERKIS R A, et al. A systematic review of dropout from psychotherapy for posttraumatic stress disorder among Iraq and Afghanistan combat veterans [J]. *J Trauma Stress*, 2015, 28 (5): 401-409. DOI: 10.1002/jts.22038.
- [9] EKLUND F. Full catastrophe living: how to cope with stress, pain and illness using mindfulness meditation [M]. UK: Hachette, 2013.
- [10] POLUSNY M A, ERBES C R, THURAS P, et al. Mindfulness-based stress reduction for posttraumatic stress disorder among veterans [J]. *JAMA*, 2015, 314 (5): 456. DOI:

- 10.1001/jama.2015.8361.
- [ 11 ] BREMNER J D, MISHRA S, CAMPANELLA C, et al. A pilot study of the effects of mindfulness-based stress reduction on post-traumatic stress disorder symptoms and brain response to traumatic reminders of combat in operation enduring freedom/operation Iraqi freedom combat veterans with post-traumatic stress disorder [ J ]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 157. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00157.
- [ 12 ] BOYD J E, LANIUS R A, MCKINNON M C. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence [ J ]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42 ( 6 ) : 170021. DOI: 10.1503/jpn.170021.
- [ 13 ] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [ J ]. *BMJ Clin Res Ed*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [ 14 ] HOPWOOD T L, SCHUTTE N S. A meta-analytic investigation of the impact of mindfulness-based interventions on post traumatic stress [ J ]. *Clin Psychol Rev*, 2017, 57: 12-20. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.08.002.
- [ 15 ] BANKS K, NEWMAN E, SALEEM J. An overview of the research on mindfulness-based interventions for treating symptoms of posttraumatic stress disorder: a systematic review [ J ]. *J Clin Psychol*, 2015, 71 ( 10 ) : 935-963. DOI: 10.1002/jclp.22200.
- [ 16 ] WAHBEH H, SENDERS A, NEUENDORF R, et al. Complementary and alternative medicine for posttraumatic stress disorder symptoms: a systematic review [ J ]. *J Evid - Based Complementary Altern Med*, 2014, 19 ( 3 ) : 161-175. DOI: 10.1177/2156587214525403.
- [ 17 ] STRAUSS J L, COEYTAUX R, MCDUFFIE J, et al. Efficacy of complementary and alternative therapies for posttraumatic stress disorder [ EB/OL ]. ( 2011-12-31 ) [ 2020-02-20 ]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82774/pdf/Bookshelf\\_NBK82774.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82774/pdf/Bookshelf_NBK82774.pdf).
- [ 18 ] HILTON L, MAHER A R, COLAIACO B, et al. Meditation for posttraumatic stress: systematic review and meta-analysis [ J ]. *Psychol Trauma*, 2017, 9 ( 4 ) : 453-460. DOI: 10.1037/tra0000180.
- [ 19 ] GALLEGOS A M, CREAN H F, PIGEON W R, et al. Meditation and Yoga for posttraumatic stress disorder: a meta-analytic review of randomized controlled trials [ J ]. *Clin Psychol Rev*, 2017, 58: 115-124. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.10.004.
- [ 20 ] KIM S H, SCHNEIDER S M, KRAVITZ L, et al. Mind-body practices for posttraumatic stress disorder [ J ]. *J Investig Med*, 2013, 61 ( 5 ) : 827-834. DOI: 10.2310/JIM.0b013e3182906862.
- [ 21 ] CUSHING R E, BRAUN K L. Mind-body therapy for military veterans with post-traumatic stress disorder: a systematic review [ J ]. *J Altern Complementary Med N Y N Y*, 2018, 24 ( 2 ) : 106-114. DOI: 10.1089/acm.2017.0176.
- [ 22 ] NILES B L, MORI D L, POLIZZI C, et al. A systematic review of randomized trials of mind-body interventions for PTSD [ J ]. *J Clin Psychol*, 2018, 74 ( 9 ) : 1485-1508. DOI: 10.1002/jclp.22634.
- [ 23 ] METCALF O, VARKER T, FORBES D, et al. Efficacy of fifteen emerging interventions for the treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review [ J ]. *J Trauma Stress*, 2016, 29 ( 1 ) : 88-92. DOI: 10.1002/jts.22070.
- [ 24 ] 董婷婷, 张成帅, 张志强, 等. 正念减压法对创伤后应激障碍患者干预效果的 meta 分析 [ J ]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32 ( 1 ) : 7-14. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2018.01.002.
- [ 24 ] DONG T T, ZHANG C S, ZHANG Z Q, et al. A meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for improving symptoms of post-traumatic stress disorder [ J ]. *Chinese Mental Heal Journal*, 2018, 32 ( 1 ) : 7-14. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2018.01.002.
- [ 25 ] 段文杰. 正念研究的分歧: 概念与测量 [ J ]. *心理科学进展*, 2014, 22 ( 10 ) : 1616-1627. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2014.01616.
- [ 25 ] DUAN W J. Disagreements of studies on mindfulness: conceptualization and measurements [ J ]. *Advances in Psychological Science*, 2014, 22 ( 10 ) : 1616-1627. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2014.01616.
- [ 26 ] PARK T, REILLY-SPONG M, GROSS C R. Mindfulness: a systematic review of instruments to measure an emergent patient-reported outcome ( PRO ) [ J ]. *Qual Life Res*, 2013, 22 ( 10 ) : 2639-2659. DOI: 10.1007/s11136-013-0395-8.
- [ 27 ] COHEN H, KOTLER M, MATAR M A, et al. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder [ J ]. *Biol Psychiatry*, 1998, 44 ( 10 ) : 1054-1059. DOI: 10.1016/s0006-3223 ( 97 ) 00475-7.
- [ 28 ] PARK H, OH S, NOH Y, et al. Heart rate variability as a marker of distress and recovery: the effect of brief supportive expressive group therapy with mindfulness in cancer patients [ J ]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17 ( 3 ) : 825-831. DOI: 10.1177/1534735418756192.
- [ 29 ] ZHEN R, QUAN L J, ZHOU X. Fear, negative cognition, and depression mediate the relationship between traumatic exposure and sleep problems among flood victims in China [ J ]. *Psychol Trauma*, 2018, 10 ( 5 ) : 602-609. DOI: 10.1037/tra0000331.
- [ 30 ] RUSCH H L, ROSARIO M, LEVISON L M, et al. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1445 ( 1 ) : 5-16. DOI: 10.1111/nyas.13996.
- [ 31 ] 徐慰, 刘晓妍, 安媛媛. 正念干预创伤后应激障碍的研究进展 [ J ]. *中国临床心理学杂志*, 2019, 27 ( 2 ) : 418-423. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2019.02.043.
- [ 31 ] XU W, LIU X Y, AN Y Y. Research advances in mindfulness interventions in therapy of posttraumatic stress disorder [ J ]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2019, 27 ( 2 ) : 418-423. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2019.02.043.

( 收稿日期: 2020-06-16; 修回日期: 2021-01-20 )

( 本文编辑: 贾萌萌 )

## 产后创伤后应激障碍影响因素的 Meta 分析

陈颖<sup>1</sup>, 钱红艳<sup>2</sup>, 朱雨婷<sup>1</sup>, 王圆圆<sup>1</sup>, 钱丽华<sup>3</sup>, 孔祥<sup>3, 4\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** **背景** 产后创伤后应激障碍 (PTSD) 的影响因素复杂, 对母婴健康构成严重威胁。因此, 对产后 PTSD 的影响因素进行 Meta 分析至关重要。**目的** 通过 Meta 分析探讨产后 PTSD 的影响因素, 为今后筛查和预防此类疾病的发生提供科学依据。**方法** 系统检索国外数据库 (PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science、PsycINFO、Scopus) 和中文数据库 (中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库), 筛选关于产后 PTSD 影响因素的横断面研究和队列研究, 同时采取滚雪球的方式查阅所获文献的参考文献, 检索时限为建库至 2020 年 9 月。使用美国卫生保健和研究机构 (AHRQ) 评价标准评价横断面研究质量, 使用卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 评价队列研究质量, 由 2 名研究人员依据文献纳入和排除标准独立进行文献阅读和数据、资料提取。采用 Stata 16.0 和 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 篇文献, 其中 6 篇为横断面研究, 6 篇为队列研究; 文献质量均为中高等。Meta 分析结果显示, 妊娠期不良心理 (焦虑、抑郁) [OR=10.73, 95%CI (4.91, 23.45)]、妊娠期并发症 [OR=4.80, 95%CI (1.91, 12.03)]、创伤性分娩体验 [OR=3.57, 95%CI (2.20, 5.80)]、剖宫产 [OR=3.46, 95%CI (2.82, 4.24)]、紧急剖宫产 [OR=3.05, 95%CI (2.11, 4.41)]、器械分娩 [OR=2.47, 95%CI (1.65, 3.69)] 心理一致感水平低 [OR=2.27, 95%CI (1.64, 4.51)]、硬膜外麻醉 [OR=1.55, 95%CI (1.19, 2.02)] 是产后 PTSD 的危险因素 ( $P<0.05$ ); 分娩满意度 [OR=0.30, 95%CI (0.21, 0.44)]、早期母婴皮肤接触 [OR=0.20, 95%CI (0.16, 0.25)]、社会支持 [OR=0.13, 95%CI (0.03, 0.48)] 是产后 PTSD 的保护因素 ( $P<0.05$ )。敏感性分析结果显示, 除紧急剖宫产外, 其他因素均提示分析结果可靠, 且无发表偏倚。**结论** 产后 PTSD 与多种影响因素有关, 妊娠期不良心理 (焦虑、抑郁)、妊娠期并发症、创伤性分娩体验、剖宫产、器械分娩、心理一致感水平低、硬膜外麻醉更易引发产后 PTSD。

**【关键词】** 应激障碍, 创伤后; 产后期; 影响因素分析; Meta 分析

**【中图分类号】** R 749.72 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.470

陈颖, 钱红艳, 朱雨婷, 等. 产后创伤后应激障碍影响因素的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2729-2733, 2743. [www.chinagp.net]

CHEN Y, QIAN H Y, ZHU Y T, et al. Influencing factors of postpartum post-traumatic stress disorder: a Meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2729-2733, 2743.

**Influencing Factors of Postpartum Post-traumatic Stress Disorder: a Meta-analysis** CHEN Ying<sup>1</sup>, QIAN Hongyan<sup>2</sup>, ZHU Yuting<sup>1</sup>, WANG Yuanyuan<sup>1</sup>, QIAN Lihua<sup>3</sup>, KONG Xiang<sup>3, 4\*</sup>

1.School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225100, China

2.Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Yangzi Hospital, Nanjing 210000, China

3.Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225100, China

4.Department of Obstetrics and Gynecology, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225100, China

\*Corresponding author: KONG Xiang, Professor, Chief physician; E-mail: XKong@yzu.edu.cn

**【Abstract】** **Background** Postpartum post-traumatic stress disorder (PTSD) is a serious threat to maternal and child health due to its complex influencing factors. Therefore, it is essential to conduct a Meta-analysis of its influencing factors. **Objective** We explored the influencing factors of postpartum PTSD through a Meta-analysis, to provide scientific evidence for screening and preventing such diseases in the future. **Methods** Foreign databases (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PsycINFO and Scopus) and domestic databases (CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM) were searched systematically from inception to September 2020 for cross-sectional studies and cohort studies on the influencing

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目 (F201809) ——凶险型前置胎盘髂内动脉留置术和栓塞术临床疗效对比

1.225100 江苏省扬州市, 扬州大学护理学院 2.210000 江苏省南京市, 扬子医院妇产科 3.225100 江苏省扬州市, 扬州大学医学院 4.225100 江苏省扬州市, 苏北人民医院妇产科

\*通信作者: 孔祥, 教授, 主任医师; E-mail: XKong@yzu.edu.cn

本文数字出版日期: 2021-04-09

factors of postpartum PTSD. Snowballing was used to search for the references of the included studies. Literature enrollment and data extraction were performed by two researchers separately according to the literature inclusion and exclusion criteria. AHRQ methodology checklist was used for assessing the quality of cross-sectional studies. The Newcastle-Ottawa Scale was used for assessing the quality of cohort studies. Meta-analysis was performed using Stata 16.0 and RevMan 5.3. **Results** Finally, 6 cross-sectional studies and 6 cohort studies were included, with moderate or high methodological quality. The Meta-analysis found that psychological problems during pregnancy (depression, anxiety) [ $OR=10.73$ , 95% $CI$  (4.91, 23.45)], pregnancy complications [ $OR=4.80$ , 95% $CI$  (1.91, 12.03)], traumatic delivery experience [ $OR=3.57$ , 95% $CI$  (2.20, 5.80)], cesarean section [ $OR=3.46$ , 95% $CI$  (2.82, 4.24)], emergency cesarean section [ $OR=3.05$ , 95% $CI$  (2.11, 4.41)], instrumental delivery [ $OR=2.47$ , 95% $CI$  (1.65, 3.69)], low level of psychological consistency [ $OR=2.27$ , 95% $CI$  (1.64, 4.51)], and epidural anesthesia [ $OR=1.55$ , 95% $CI$  (1.19, 2.02)] were associated with increased risk of postpartum PTSD ( $P<0.05$ ); satisfaction with childbirth services [ $OR=0.30$ , 95% $CI$  (0.21, 0.44)], early mother-infant skin-to-skin contact [ $OR=0.20$ , 95% $CI$  (0.16, 0.25)], and social support [ $OR=0.13$ , 95% $CI$  (0.03, 0.48)] were associated with decreased risk of postpartum PTSD ( $P<0.05$ ). The combined results are relatively stable in the sensitivity analysis except for the emergency cesarean section and with no publication bias. **Conclusion** Postpartum PTSD is associated with various factors, whose occurrence probability may increase with psychological distress during pregnancy (depression, anxiety), pregnancy complications, traumatic birth experience, cesarean section, instrumental delivery, low level of psychological consistency, and epidural anesthesia.

**【Key words】** Stress disorders, post-traumatic; Postpartum period; Root cause analysis; Meta-analysis

创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 是一种发生在压力事件后的焦虑障碍, 其特征是实际或潜在的死亡或对自己或他人身体完整性的威胁<sup>[1]</sup>。参考《精神疾病诊断和统计手册》(DSM-5), PTSD 的临床特征是侵入性思维、避免回忆创伤、觉醒增强和认知及情绪的负面改变, 症状至少持续 1 个月, 并导致严重的社交和人际关系障碍<sup>[2]</sup>。据估计, 产后 PTSD 的患病率为 3.1%~15.7%<sup>[3]</sup>。产后 PTSD 会造成母乳喂养困难、母婴关系损害、性行为问题和婴儿情感发展障碍<sup>[4-5]</sup>。为改善这一现状, 首先需要确定与产后 PTSD 的影响因素, 目前, 国外已有针对产后 PTSD 影响因素的 Meta 分析, 但均为 2014 年前开展, 本研究通过全面检索中英文数据库而探讨产后 PTSD 的影响因素, 旨在为今后筛查和预防此类疾病提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索国外数据库 (PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science、PsycINFO、Scopus) 和中文数据库 (中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库), 筛选关于产后 PTSD 影响因素的横断面研究和队列研究, 同时采取滚雪球的方式查阅所获文献的参考文献, 检索时限为建库至 2020 年 9 月。采用主题词和自由词相结合的方式进行检索, 中文检索词包括: 创伤后应激障碍、创伤、应激障碍、精神障碍、产妇、产后、分娩、围生期、影响因素、危险因素、相关因素; 英文检索词包括 Stress Disorders、Post-Traumatic\*、PTSD、Posttraumatic Neuroses、postpartum、postnatal、factor\* 等。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准: (1) 研究类型为横断面研究或队列研究; (2) 研究对象: 年龄  $\geq 18$  岁; (3) 产后 PTSD 至少持续至分娩后 1 个月; (4) 文献提供  $OR$  (95% $CI$ ) 或可转化的原始数据。排除标准: (1) 文献语种非中英文; (2) 纳入的样本中仅包括有流产、死产、新生儿死亡等不良

经历的妇女, 或者处于危重状态的妇女; (3) 无法获取原始数据、重复文献; (4) 文献质量较差。

1.3 文献数据资料提取 由 2 名研究人员依据文献纳入和排除标准独立进行文献阅读和数据、资料提取, 若出现分歧, 则通过咨询第三方解决。数据不全时尽量联系原作者进行补充。采用自行设计的标准化数据提取表, 提取的数据、资料包括: 第一作者、发表年份、调查地点、样本量、研究类型、PTSD 测评工具、影响因素及其  $OR$  值 (95% $CI$ ) 等。

1.4 文献质量评价 使用美国卫生保健和研究机构 (AHRQ) 评价标准评价横断面研究质量, 该标准包括 11 个评价条目, 共计 11 分, 0~3 分、4~7 分、8~11 分依次为低、中、高质量。本研究将  $\geq 7$  分的文献纳入。队列研究质量使用卡塞尔-渥太华量表 (NOS) 进行评价, 该量表包括 8 个评价条目, 共计 9 分, 本研究将  $\geq 6$  分的文献纳入。

1.5 统计学方法 使用 Stata 16.0 和 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 产后 PTSD 影响因素的  $OR$  值 (95% $CI$ ) 为效应量。异质性检验使用  $Q$  检验, 若  $P \geq 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$ , 则说明同质性较好, 使用固定效应模型, 反之则使用随机效应模型。敏感性分析采用比较两种模型结果的一致性和剔除对合并结果影响大的文献进行分析。采用 Egger 检验和 Begg 检验进行发表偏倚评价。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献的筛选过程及纳入文献的基本特征 依据文献纳入和排除标准对检索出的 4 826 篇文献进行筛选, 最终纳入 12 篇文献<sup>[6-17]</sup>, 筛选流程图见图 1。总共涉及 29 个影响因素, 若有  $\geq 2$  篇文献提到同一影响因素, 则提取这一因素, 结果共提及 11 个影响因素: 妊娠期不良心理 (抑郁、焦虑)、心理一致感水平低、紧急剖宫产、器械分娩、剖宫产、妊娠期并发症、创伤性分娩体验、社会支持、硬膜外麻醉、早期母婴皮肤接触和分娩满意度。研究对象涉及 9 个国家 9 245 例产妇, 6 篇

为横断面研究<sup>[6-7, 11, 14-15, 17]</sup>, 6篇为队列研究<sup>[8-10, 12-13, 16]</sup>, 12篇文献质量均为中高等, 文献基本特征见表1。

2.2 产妇PTSD影响因素的Meta分析 对11个影响因素进行Meta分析, 其中妊娠期不良心理(焦虑、抑郁)、紧急剖宫产、器械分娩、妊娠期并发症、创伤性分娩体验、社会支持6个影响因素在各研究间存在异质性( $I^2 > 50%$ ,  $P < 0.10$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析; 心理一致感水平低、剖宫产、硬膜外麻醉、早期母婴皮肤接触、分娩满意度5个影响因素在各研究间无异质性( $I^2 \leq 50%$ ,  $P \geq 0.10$ ), 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 社会支持、早期母婴皮肤接触、分娩满意度是产后PTSD的保护因素( $P < 0.01$ ), 妊娠期

不良心理(抑郁、焦虑)、心理一致感水平低、紧急剖宫产、器械分娩、剖宫产、妊娠期并发症、创伤性分娩体验、硬膜外麻醉是产后PTSD的危险因素( $P < 0.01$ , 见表2)。

2.3 敏感性分析 对11个影响因素分别采取两种效应模型进行敏感性分析, 结果表明影响因素的一致性均较好, 结果具有稳定性, 见表3。针对存在异质性的影响因素, 剔除对合并结果影响大的文献, 结果表明, 除紧急剖宫产外, 其他因素均提示分析结果可靠, 因此对于紧急剖宫产应谨慎对待, 见表4。

2.4 发表性偏倚 Egger检验和Begg检验结果显示所有影响因素 $P > 0.05$ , 说明各影响因素不存在发表偏倚, 见表5。

表1 纳入文献的基本特征  
Table 1 Basic characteristics of the included literature

第一作者	发表年份(年)	调查地点	样本量(例)	研究类型	PTSD测评工具	影响因素	质量评分(分)
COHEN <sup>[6]</sup>	2004	加拿大	200	横断面研究	DTS	①⑥	8
ADEWUYA <sup>[7]</sup>	2006	尼日利亚	876	横断面研究	MINI	③④⑥⑦	8
SÖDERQUIST <sup>[8]</sup>	2006	瑞典	908	队列研究	TES	①	6
THAM <sup>[9]</sup>	2007	瑞士	122	队列研究	IES	②③	6
夏宏伟 <sup>[10]</sup>	2012	中国北京	557	队列研究	PCL-C	①	6
MODARRES <sup>[11]</sup>	2012	伊朗	400	横断面研究	PSS-I	③⑥⑦	8
SRKALOVIC IMŠIRAGIC <sup>[12]</sup>	2017	克罗地亚	262	队列研究	IES-R	⑧	7
LOPEZ <sup>[13]</sup>	2017	瑞士	175	队列研究	PCLS, CAPS	⑥⑦⑧	8
HERNÁNDEZ- MARTÍNEZ <sup>[14]</sup>	2019	西班牙	2 990	横断面研究	PPQ	④⑤⑨⑩⑪	7
HERNÁNDEZ- MARTÍNEZ <sup>[15]</sup>	2020	西班牙	1 531	横断面研究	PPQ	④⑤⑦⑨⑩⑪	7
OROVOU <sup>[16]</sup>	2020	希腊	160	队列研究	PCL-5	③⑧	8
刘婷婷 <sup>[17]</sup>	2020	中国沈阳	1 064	横断面研究	PCL-C	②	7

注: PTSD=创伤后应激障碍, DTS=大卫德森创伤量表, MINI=MINI国际神经精神病学的访谈, TES=创伤事件量表, IES=事件影响量表, PCL-C=PTSD检查量表平民版, PSS-I=PTSD症状访谈量表, IES-R=事件影响量表修订版, PCLS=患者创伤后应激障碍量表, CAPS=临床医师实施的PTSD量表, PPQ=围产期创伤后应激障碍调查问卷, PCL-5=创伤后应激障碍自评量表; ①为妊娠期不良心理(抑郁、焦虑), ②为心理一致感水平低, ③为紧急剖宫产, ④为器械分娩, ⑤为剖宫产, ⑥为妊娠期并发症, ⑦为创伤性分娩体验, ⑧为社会支持, ⑨为硬膜外麻醉, ⑩为早期母婴皮肤接触, ⑪为分娩满意度

表2 产后PTSD影响因素的Meta分析  
Table 2 Meta-analysis of risk factors for postpartum PTSD

影响因素	文献数量(篇)	异质性检验		模型	合并效应量	
		P值	$I^2$ (%)		OR(95%CI)	P值
妊娠期不良心理(抑郁、焦虑)	3 <sup>[6, 8, 10]</sup>	0.08	60	随机效应模型	10.73(4.91, 23.45)	<0.01
心理一致感水平低	2 <sup>[9, 17]</sup>	0.77	0	固定效应模型	2.27(1.64, 4.51)	<0.01
紧急剖宫产	4 <sup>[7, 9, 11, 16]</sup>	<0.01	81	随机效应模型	3.05(2.11, 4.41)	0.03
器械分娩	3 <sup>[7, 14-15]</sup>	0.06	64	随机效应模型	2.47(1.65, 3.69)	<0.01
剖宫产	2 <sup>[14-15]</sup>	0.59	0	固定效应模型	3.46(2.82, 4.24)	<0.01
妊娠期并发症	4 <sup>[6-7, 11, 13]</sup>	0.03	68	随机效应模型	4.80(1.91, 12.03)	<0.01
创伤性分娩体验	4 <sup>[7, 11, 13, 15]</sup>	0.02	61	随机效应模型	3.57(2.20, 5.80)	<0.01
社会支持	3 <sup>[12-13, 16]</sup>	0.03	72	随机效应模型	0.13(0.03, 0.48)	<0.01
硬膜外麻醉	2 <sup>[14-15]</sup>	0.79	0	固定效应模型	1.55(1.19, 2.02)	<0.01
早期母婴皮肤接触	2 <sup>[14-15]</sup>	0.79	0	固定效应模型	0.20(0.16, 0.25)	<0.01
分娩满意度	2 <sup>[14-15]</sup>	0.76	0	固定效应模型	0.30(0.21, 0.44)	<0.01

### 3 讨论

本研究针对产后 PTSD 的影响因素进行了 Meta 分析,共纳入 12 篇文献,文献质量较高,涵盖了 9 个国家,具有一定的代表性,敏感性分析结果显示合并结果可靠且不存在发表偏倚。本研究发现 8 个因素是产后 PTSD 的危险因素,危险性由强到弱依次为妊娠期不良心理(抑郁、焦虑)、妊娠期并发症、创伤性分娩体验、剖宫产、紧急剖宫产、器械分娩、

心理一致感水平低和硬膜外麻醉;保护因素由强到弱依次为分娩满意度、早期母婴皮肤接触、社会支持。

3.1 产后 PTSD 的危险因素 妊娠期不良心理既是产后 PTSD 的诱因,也是产后 PTSD 加重的原因。抑郁和焦虑是 PTSD 的主要组成部分并且与 PTSD 高度共病<sup>[18]</sup>。与单一心理障碍的女性相比,患有共病心理障碍的女性更有可能出现功能受损和消极认知,进一步加重 PTSD<sup>[19]</sup>。对于患有妊娠期并发症的女性来说,妊娠和分娩是充满焦虑和担忧的过程,而焦虑和担忧会导致或加剧精神健康障碍<sup>[20]</sup>,因此,临床医生应该对患有妊娠期并发症的女性加强精神健康障碍的筛查和随访。研究表明,创伤性分娩体验是产后 PTSD 的危险因素<sup>[21]</sup>,有 34%~54% 的女性认为分娩是有创伤的<sup>[1]</sup>。对分娩的认知受到以前分娩创伤经历、个性特征、文化价值观、自信心等因素的影响<sup>[22]</sup>。剖宫产可以是一种挽救生命的干预措施,也可以作为创伤事件,尤其是紧急剖宫产<sup>[23]</sup>。研究证实生产方式对创伤性分娩体验的影响要比既往存在的精神疾病或创伤事件大得多<sup>[5]</sup>。但根据敏感性分析,在剔除对“紧急剖宫产”合并结果影响大的文献后,结果的稳定性改变,因此二者的关系还需要进一步研究。心理一致感水平得分低与产后 PTSD 有关,EINAV 等<sup>[24]</sup> 研究发现有较低心理一致感的女性在压力面前表现脆弱,不会灵活地选择合适的应对策略以及经常感到孤独。器械分娩会增加产后 PTSD 的风险<sup>[25]</sup>。产妇认为器械分娩是一个暴力行为,会产生高度分娩分离感和加剧产时疼痛<sup>[26]</sup>。硬膜外麻醉是产后 PTSD 的诱因,有研究认为其易造成难产、器械分娩等情况<sup>[15]</sup>。本研究结论与 MUNRO 等<sup>[27]</sup> 研究不一致。因此,需要进一步研究来探索两者关系。

3.2 PTSD 的保护因素 分娩满意度是产后 PTSD 的保护因素,这与 MUNRO 等<sup>[27]</sup> 研究结果一致:产妇对分娩满意度受分娩

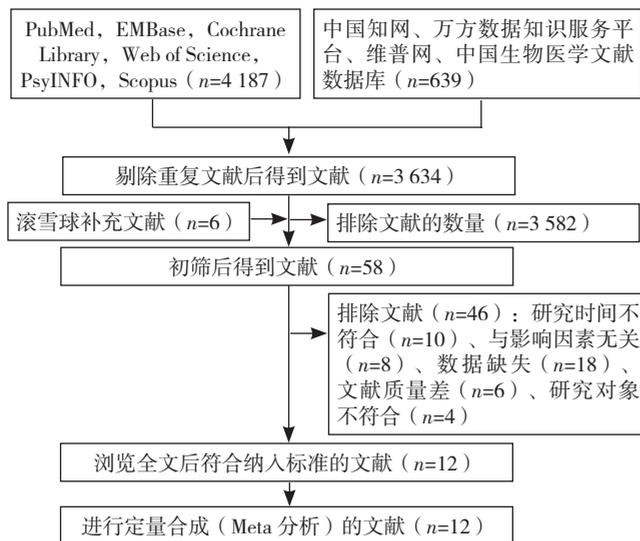


图 1 文献筛选流程图  
Figure 1 Literature retrieval flow chart

表 3 产后 PTSD 影响因素的敏感性分析 [OR (95%CI)]  
Table 3 Sensitivity analysis of risk factors for postpartum PTSD

影响因素	随机效应模型	固定效应模型
妊娠期不良心理(抑郁、焦虑)	10.73 (4.91, 23.45)	10.56 (6.42, 17.37)
心理一致感水平低	2.27 (1.64, 4.51)	2.27 (1.64, 4.51)
紧急剖宫产	3.15 (1.14, 8.67)	3.05 (2.11, 4.41)
器械分娩	2.47 (1.65, 3.69)	2.22 (1.80, 2.74)
剖宫产	3.46 (2.82, 4.24)	3.46 (2.82, 4.24)
妊娠期并发症	4.80 (1.91, 12.03)	5.26 (3.26, 8.49)
创伤性分娩体验	3.57 (2.20, 5.80)	2.97 (2.29, 3.85)
社会支持	0.13 (0.03, 0.48)	0.19 (0.10, 0.36)
硬膜外麻醉	1.55 (1.19, 2.02)	1.55 (1.19, 2.02)
早期母婴皮肤接触	0.20 (0.16, 0.25)	0.20 (0.16, 0.25)
分娩满意度	0.30 (0.21, 0.44)	0.30 (0.21, 0.44)

表 5 产后 PTSD 影响因素的发表偏倚  
Table 5 Publication bias of risk factors for postpartum PTSD

影响因素	Egger 检验		Begg 检验		
	t 值	P 值	Kendall 得分(分)	Z 值	P 值
妊娠期不良心理(抑郁、焦虑)	-0.87	0.55	-1	0	1.00
紧急剖宫产	0.42	0.72	2	0.34	0.73
器械分娩	1.30	0.42	3	1.04	0.30
妊娠期并发症	-1.33	0.32	-2	0.34	0.73
创伤性分娩体验	2.53	0.07	5	0.75	0.45
社会支持	-7.17	0.09	-3	1.04	0.30

表 4 产后 PTSD 影响因素的排除分析  
Table 4 Exclusion analysis of irrelevant factors of postpartum PTSD

影响因素	排除文献	排除前			排除后		
		模型	OR (95%CI)	P 值	模型	OR (95%CI)	P 值
妊娠期不良心理(抑郁、焦虑)	[8]	随机效应模型	10.73 (4.91, 23.45)	<0.01	固定效应模型	7.04 (3.67, 13.53)	<0.01
紧急剖宫产	[16]	随机效应模型	3.05 (2.11, 4.41)	0.03	随机效应模型	2.09 (0.90, 4.89)	0.09
器械分娩	[7]	随机效应模型	2.47 (1.65, 3.69)	<0.01	固定效应模型	2.05 (1.64, 2.57)	<0.01
妊娠期并发症	[7]	随机效应模型	4.80 (1.91, 12.03)	<0.01	固定效应模型	3.04 (1.56, 5.92)	<0.01
创伤性分娩体验	[13]	随机效应模型	3.57 (2.20, 5.80)	<0.01	随机效应模型	3.29 (2.08, 5.20)	<0.01
社会支持	[13]	随机效应模型	0.13 (0.03, 0.48)	<0.01	固定效应模型	0.24 (0.12, 0.49)	<0.01

方式的影响,对器械分娩和手术分娩的满意度较低。早期母婴皮肤接触的新生儿通常有正常的Apgar评分,更有可能母乳喂养,而不需要住院治疗,有利于提高母亲的喂养效果和分娩满意度<sup>[15]</sup>。分娩期间和产后的社会支持作为一种潜在的保护因素非常重要<sup>[28]</sup>。妊娠期缺乏社会支持会导致皮质醇分泌增多,对心理压力的生物敏感性增加<sup>[29]</sup>,而积极的社会支持可以提高女性的感知控制力和减少感知创伤<sup>[28]</sup>。因此,医疗保健提供者应该考虑社会支持在产后PTSD的预防和管理中的作用。

3.3 局限性 (1)本研究可能存在发表偏倚;(2)各研究涵盖的影响因素不尽相同,某些影响因素如睡眠质量、家庭收入等研究较少,无法进行分析;(3)纳入文献的质量评价标准并不统一,可能存在偏倚。

综上所述,产后PTSD受妊娠期不良心理(焦虑、抑郁)、心理一致感水平低、妊娠期并发症、社会支持等多种影响因素的共同影响。因此,建议医疗保健提供者在产后42d复查时对PTSD进行常规筛查,及时发现潜在危险因素,降低产后PTSD的发生率。

作者贡献:陈颖、钱红艳进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,论文的修订;陈颖进行统计学处理,撰写论文;陈颖、钱丽华进行结果的分析与解释;朱雨婷、王圆圆进行数据收集及整理;孔祥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] ASADZADEH L, JAFARI E, KHARAGHANI R, et al. Effectiveness of midwife-led brief counseling intervention on post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety symptoms of women experiencing a traumatic childbirth: a randomized controlled trial [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20 (1): 142. DOI: 10.1186/s12884-020-2826-1.

[2] ZAA T R, VAN STEIJN M E, DE HAAN-JEBBINK J M, et al. Posttraumatic stress disorder related to postpartum haemorrhage: a systematic review [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 225: 214-220. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.012.

[3] ZHANG D, ZHANG J, GAN Q, et al. Validating the psychometric characteristics of the perinatal posttraumatic stress disorder questionnaire (PPQ) in a Chinese context [J]. Archives of psychiatric nursing, 2018, 32 (1): 57-61. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.09.016.

[4] ERICKSON N, JULIAN M, MUZIK M. Perinatal depression, PTSD, and trauma: impact on mother-infant attachment and interventions to mitigate the transmission of risk [J]. Int Rev Psychiatry, 2019, 31 (3): 245-263. DOI: 10.1080/09540261.2018.1563529.

[5] CHEN Y, YANG X, GUO C, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder following Caesarean section: a systematic review and meta-analysis [J]. J Womens Health: Larchmt, 2020, 29 (2): 200-209. DOI: 10.1089/jwh.2019.7750.

[6] COHEN M M, ANSARA D, SCHEI B, et al. Posttraumatic stress disorder after pregnancy, labor, and delivery [J]. Journal of

Women's Health (2002), 2004, 133 (3): 315-24. DOI: 10.1089/154099904323016473.

[7] ADEWUYA A O, OLOGUN Y A, IBIGBAMI O S. Post-traumatic stress disorder after childbirth in Nigerian women: prevalence and risk factors [J]. BJOG, 2006, 113 (3): 284-288. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00861.x.

[8] SÖDERQUIST J, WIJMA B, WIJMA K. The longitudinal course of post-traumatic stress after childbirth [J]. J Psychosom Obstet Gynecol, 2006, 27 (2): 113-119. DOI: 10.1080/01674820600712172.

[9] THAM V, CHRISTENSSON K, RYDING E L. Sense of coherence and symptoms of post-traumatic stress after emergency caesarean section [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86 (9): 1090-1096. DOI: 10.1080/0001634070150769.

[10] 夏宏伟. 557名产妇产后42天应激障碍状况及影响因素分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2012, 20 (5): 681-683.

XIA H W. Study on stress disorder status of 557 delivery women in 42 days after postpartum [J]. China J Heal Psychol, 2012, 20 (5): 681-683.

[11] MODARRES M, AFRASIABI S, RAHNAMA P, et al. Prevalence and risk factors of childbirth-related post-traumatic stress symptoms [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2012, 12: 88. DOI: 10.1186/1471-2393-12-88.

[12] SRKALOVIC IMŠIRAGIC A, BEGIC D, ŠIMICEVIC L, et al. Prediction of posttraumatic stress disorder symptomatology after childbirth—a croatian longitudinal study [J]. Women Birth, 2017, 30 (1): e17-23. DOI: 10.1016/j.wombi.2016.06.007.

[13] LOPEZ U, MEYER M, LOURES V, et al. Post-traumatic stress disorder in parturients delivering by Caesarean section and the implication of anaesthesia: a prospective cohort study [J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15 (1): 118. DOI: 10.1186/s12955-017-0692-y.

[14] HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ A, RODRÍGUEZ-ALMAGRO J, MOLINA-ALARCÓN M, et al. Postpartum post-traumatic stress disorder: associated perinatal factors and quality of life [J]. J Affect Disord, 2019, 249: 143-150. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.042.

[15] HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ A, RODRÍGUEZ-ALMAGRO J, MOLINA-ALARCÓN M, et al. Perinatal factors related to post-traumatic stress disorder symptoms 1-5 years following birth [J]. Women Birth, 2020, 33 (2): e129-135. DOI: 10.1016/j.wombi.2019.03.008.

[16] OROVOU E, DAGLA M, IATRAKIS G, et al. Correlation between kind of cesarean section and posttraumatic stress disorder in Greek women [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (5): 1592. DOI: 10.3390/ijerph17051592.

[17] 刘婷婷, 费英俊, 李月. 剖宫产后创伤后应激障碍调查及其影响因素分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22 (5): 714-717, 722. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20190514-00572.

LIU T T, FEI Y J, LI Y. An investigation of postpartum post-traumatic stress disorder after cesarean delivery and its influencing factors [J]. J Chin Physician, 2020, 22 (5): 714-717, 722. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20190514-00572.

· 新进展 ·

## 肝硬化患者中性粒细胞免疫功能障碍的研究进展

张国远, 田彩云, 胡晗, 林世德\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 肝硬化患者易并发感染, 这与其免疫功能障碍密切相关。中性粒细胞作为固有免疫的主要效应细胞, 其数量减少及功能损伤在肝硬化患者免疫功能障碍中起关键作用, 损伤的功能包括趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放中性粒细胞胞外诱捕网等。本文在近年来最新研究进展的基础上就肝硬化患者中性粒细胞功能受损的原因及其机制进行了综述, 阐述了改善肝硬化患者中性粒细胞功能的一些措施, 以期对肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的机制探索及治疗提供新思路。

**【关键词】** 肝硬化; 中性粒细胞; 活性氧; 内毒素; 中性粒细胞胞外诱捕网

**【中图分类号】** R 575.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.457

张国远, 田彩云, 胡晗, 等. 肝硬化患者中性粒细胞免疫功能障碍的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2734-2743. [www.chinagp.net]

ZHANG G Y, TIAN C Y, HU H, et al. Recent progress in immune dysfunction of neutrophils in patients with cirrhosis [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2734-2743.

**Recent Progress in Immune Dysfunction of Neutrophils in Patients with Cirrhosis** ZHANG Guoyuan, TIAN Caiyun, HU Han, LIN Shide\*

Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

\*Corresponding author: LIN Shide, Professor; E-mail: linshide6@hotmail.com

**【Abstract】** Patients with cirrhosis are susceptible to concurrent infection, which is largely due to immune dysfunction. As the main effector cells of innate immunity, decreasing and dysfunction of neutrophils play a critical role in immune dysfunction of patients with cirrhosis. The dysfunction of neutrophils includes defects of chemotaxis and respiratory bursting, depression of phagocytosis, and the formation and release deficiencies of neutrophil extracellular traps. We reviewed recent developments in the causes and mechanisms of neutrophil dysfunction as well as some treatments in patients with cirrhosis, providing new insights into further exploration of the mechanism and treatment of this disease.

**【Key words】** Liver cirrhosis; Neutrophils; Reactive oxygen species; Endotoxins; Neutrophil extracellular traps

2017 年全球疾病负担报告显示, 每年约有 132 万人死于各种原因所致肝硬化及其他慢性肝病<sup>[1]</sup>。肝硬化患者容易并发感染, 约 38% 的肝硬化患者在疾病进展过程中并发严重细菌感染, 加快了肝硬化病程进展, 影响疾病转归; 而且肝硬化所致急、慢性肝衰竭患者并发感染后死亡率更是高达 50%<sup>[2-3]</sup>。导致肝硬化患者感染的重要原因是免疫功能缺陷<sup>[4]</sup>。中性粒细胞是人体感染时主要的固有免疫效应细胞, 其杀菌机制包括: 吞噬、释放抗菌物质以及形成和释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs)<sup>[5]</sup>。既往研究表明, 肝硬化患者中性粒细胞不仅数量减少<sup>[6]</sup>、寿命缩短<sup>[7]</sup>, 而且其功能也存在不同程度的损伤, 包括趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放 NETs 等功能<sup>[8-10]</sup>; 且上述研究还表明中性粒细胞的数量减少与功能损伤是导致肝硬化患者易发

感染的重要原因。目前发现肝硬化患者中性粒细胞功能损伤可能与循环血液中细菌产物和炎症细胞因子增加、被氧化修饰的白蛋白增加、中性粒细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 缺陷等相关<sup>[11-13]</sup>, 但中性粒细胞功能损伤是可逆的<sup>[14]</sup>, 这使得针对改善中性粒细胞功能的药物开发十分有前景。益生菌<sup>[15]</sup>、辛伐他汀<sup>[16]</sup>、白蛋白<sup>[12]</sup>、免疫制剂 (胸腺素等)<sup>[17]</sup>、褪黑素等药物对于改善肝硬化患者中性粒细胞功能效果明显<sup>[18]</sup>, 但仍需进一步针对其功能损伤机制进行研究, 进而发掘出更深层次的药物治疗靶点。导致肝硬化的病因众多, 以病毒性肝炎及酒精所致肝硬化最常见, 两者体内中性粒细胞免疫功能均有明显损伤, 本文将从不同病因间共同存在的损伤机制及上述两个病因特有损伤机制对肝硬化患者中性粒细胞数量减少及功能损伤进行综述, 以期对肝硬化患者中性粒细胞免疫功能损伤的机制探索及治疗提供新思路。

### 1 中性粒细胞功能

中性粒细胞是人体血液中主要的固有免疫细胞群, 是机

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860114)

563003 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: linshide6@hotmail.com

本文数字出版日期: 2021-04-16

**本文背景:**

各种病因所致慢性肝炎发展至肝硬化阶段时,患者发生感染的风险明显升高。中性粒细胞是固有免疫的主要效应细胞,肝硬化患者中性粒细胞趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)的功能均存在损伤,且内毒素血症、高氨血症可能是导致中性粒细胞功能损伤的原因。近年来关于肝硬化患者免疫功能损伤的研究越来越多,已成为一大研究热点,进一步探索中性粒细胞功能损伤的具体原因和机制以及改善措施可以极大地丰富肝硬化免疫学方面的理论,为临床工作中肝硬化患者的治疗提供坚实的理论依据。

**本文要点:**

在结合近年来研究的基础之上,首次总结了不同病因肝硬化患者中性粒细胞数量减少及寿命缩短的原因及机制,从病毒性肝炎相关性肝硬化、酒精性肝硬化及不同病因的共同损伤机制方面阐述了肝硬化患者中性粒细胞趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放 NETs 功能损伤的原因和机制,同时也总结了益生菌、抗病毒药物、辛伐他汀、白蛋白、褪黑素、免疫制剂、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、补锌等改善中性粒细胞功能的措施,对临床工作具有一定指导价值。

体抵抗病原微生物感染的第一道防线,中性粒细胞减少症及慢性肉芽肿病等疾病表明中性粒细胞对于机体免疫是必不可少的<sup>[19-22]</sup>。骨髓中的中性粒细胞分为干细胞池、有丝分裂池及有丝分裂后池<sup>[23]</sup>,各池细胞的增殖、存活<sup>[24]</sup>、分化、动员、运输<sup>[25]</sup>均受粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的调控,分裂后池的中性粒细胞在CXC趋化因子受体2(CXCR2)的介导下从骨髓释放进入外周循环<sup>[26]</sup>,随后在炎症部位经过黏附内皮细胞、血管迁移、外渗和间质迁移等过程进入组织发挥作用<sup>[27]</sup>。中性粒细胞要发挥吞噬和杀灭病原体的功能首先要在趋化刺激因子化学浓度梯度的作用下趋化至感染部位,这一过程主要受GTPases Rho家族成员的调节<sup>[28]</sup>,中性粒细胞的趋化功能对外界刺激极其敏感,肝硬化、糖尿病<sup>[29]</sup>和败血症<sup>[30]</sup>等患者中性粒细胞趋化功能均明显减退。中性粒细胞表面免疫球蛋白G-Fc段受体(FcγR I、FcγR II a)被激活后,在膜脂质、细胞内信号级联和细胞骨架重排等机制的介导下吞噬颗粒和病原体后形成吞噬体,随后在吞噬溶酶体中通过氧非依赖机制和氧依赖机制杀灭病原体<sup>[31]</sup>。氧非依赖机制主要依靠溶酶体酶、组织蛋白酶等杀灭病原体,而氧依赖机制则依赖于NADPH氧化酶介导产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)及超氧阴离子发挥杀灭病原体的作用,因产生ROS及超氧阴离子的过程需要消耗大量氧气,所以这一过程又呼吸爆发<sup>[32]</sup>。急性肝衰竭患者中性粒细胞呼吸爆发基线水平明显升高<sup>[33]</sup>,产生的大量ROS可以损伤血管内皮细胞,并且放大体内炎症反应、增加组织损伤,过度激活中性粒细胞<sup>[34]</sup>,氧非依赖机制中的脱颗粒作用亦可因此而损伤。中性粒细胞还可以响应白介素(IL)-8、肿瘤坏死因子α(TNF-α)等促炎因子刺

激形成及释放NETs,这一过程需要NADPH氧化酶复合物的介导<sup>[35]</sup>,NADPH氧化酶在其生成、调控中发挥着重要作用。但目前对于NETs是发挥预防细菌扩散还是杀菌功能尚有争议,且对于中性粒细胞形成及释放NETs后是否死亡也说法不一<sup>[36]</sup>。另外,中性粒细胞产生的NETs对自身组织有潜在的破坏能力<sup>[37]</sup>,这可能与某些疾病发病机制存在联系。目前在肝硬化患者中发现中性粒细胞不仅数量减少、寿命缩短,而且趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放NETs等功能也存在明显的损伤。

**2 肝硬化患者中性粒细胞数量减少及寿命缩短**

无论病因如何,肝硬化患者普遍存在外周血中性粒细胞减少的情况,且是肝硬化患者免疫功能障碍中的重要一环<sup>[38]</sup>,而针对中性粒细胞寿命的研究局限于酒精性肝硬化患者。

**2.1 病毒性肝炎相关性肝硬化** 乙型肝炎相关性肝硬化门脉高压患者外周血白细胞减少被认为与多种因素相关,其中最主要是脾功能亢进,占有患者的80.5%<sup>[6, 38]</sup>。既往研究发现肝硬化患者脾功能亢进及中性粒细胞凋亡增加影响了中性粒细胞数量<sup>[39]</sup>,而最新的研究对其进行了深化,可总结为中性粒细胞释放减少和破坏增加,释放减少的原因包括肝硬化脾功能亢进患者脾脏中CXC趋化因子配体12(CXCL12)表达增加而抑制骨髓释放中性粒细胞<sup>[26, 40]</sup>,但需要明确CXCL12表达增加存在于骨髓当中,以及肝炎病毒对骨髓造血的直接抑制作用和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)对中性粒细胞骨髓动员的抑制作用<sup>[38, 41]</sup>。iNOS诱导产生过量的NO下调CXCR2的表达是肝硬化患者外周血中性粒细胞数量降低较新颖的机制,肝硬化患者体内细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的升高增加了中性粒细胞Toll样受体的激活,并导致循环中细胞因子及趋化因子水平升高,iNOS大量表达,从而通过上述机制减少骨髓造血细胞向外周血迁移<sup>[41-42]</sup>。中性粒细胞破坏增加的原因则包括以下几点:首先是肝硬化患者脾脏单核吞噬细胞因外周血内毒素及IL-6、TNF-α、干扰素γ(IFN-γ)等炎性因子增加而过度活化<sup>[38, 43]</sup>,从而大量破坏中性粒细胞;其次是持续的内质网应激对中性粒细胞的破坏,如丙型肝炎病毒相关性肝硬化患者体内脂肪酸合酶(fatty acid synthetase, FAS)的表达被抑制<sup>[44]</sup>,而FAS的抑制可能通过破坏钙平衡诱发内质网应激及分化抑制,进而明显减少循环中的中性粒细胞<sup>[45-46]</sup>;中性粒细胞破坏增加还与iNOS高表达产生大量的NO存在联系<sup>[42, 47]</sup>,NO/iNOS可以通过增加ROS生成及激活Caspase 8介导的线粒体凋亡途径增加中性粒细胞凋亡<sup>[47]</sup>。

**2.2 酒精性肝硬化** 酒精性肝硬化患者红细胞降低比非酒精性肝硬化患者更常见<sup>[48]</sup>。酒精对骨髓具有直接的毒性作用,可造成骨髓造血基质中细胞的空泡化以及细胞凋亡<sup>[49-50]</sup>,且酒精代谢产生的乙醛等产物对中性粒细胞毒性作用明显,可以影响中性粒细胞生成、增殖、分化及骨髓对中性粒细胞的储存作用<sup>[51-53]</sup>,明显降低血液循环中中性粒细胞的数量。另外脾功能亢进、中性粒细胞凋亡增加、外周血各种氧化应激因子增加<sup>[38]</sup>、内质网应激通路的持续激活<sup>[46]</sup>均可参与酒精性肝硬化患者中性粒细胞减少机制,虽然两者需体内试验

进行验证,但酒精性肝硬化患者体内存在各种氧化应激因子增加和内质网应激持续激活的证据显示两者可能在中性粒细胞数量减少方面也起了重要作用<sup>[38,46]</sup>。

目前对于肝硬化患者中性粒细胞寿命的研究局限于酒精性肝硬化患者。中性粒细胞属于终末分化细胞,一般在血液中循环12~18 h后进入脾脏、肝脏或骨髓,停留1~2 d后自发凋亡并被单核吞噬细胞清除<sup>[54]</sup>。体内使用氩标记的方法表明,在稳态条件下人类中性粒细胞的循环寿命可达5.4 d<sup>[55]</sup>,但有学者基于氩在体内的动力学对这一结果提出了质疑<sup>[56]</sup>。代偿期酒精性肝硬化患者外周血液循环中中性粒细胞寿命明显缩短, $t_{1/2}$ 可缩短至4~6 h,明显短于正常对照组的8~10 h<sup>[7]</sup>。因为目前对中性粒细胞 $t_{1/2}$ 的研究所采用的标记方法均有一定缺陷(主要是离体操作及标志物的毒性),所以目前关于中性粒细胞寿命的研究尚未达成共识,迫切需要更加准确、客观的标记方法重新试验,特别是在患者体内存在病原体感染时:病原微生物可以通过Toll样受体和髓样分化因子88介导信号通路而加速中性粒细胞衰老<sup>[57]</sup>,肝硬化患者肠道屏障功能减弱<sup>[58]</sup>,循环中性粒细胞可能更易受到病原体的影响而加速衰老。但是中性粒细胞寿命缩短并非均是肝硬化患者的不利因素,如急性肝衰竭患者中性粒细胞产生的ROS增加可以加剧组织细胞的损伤<sup>[33]</sup>,而中性粒细胞寿命缩短无异于是一种对周围组织的保护机制。同时肝硬化患者体内1型干扰素等炎症因子延长还可以延长中性粒细胞寿命,以对抗病原体入侵及延长中性粒细胞在炎症部位发挥作用的时间<sup>[59]</sup>,所以中性粒细胞寿命缩短可能在损伤肝硬化患者中性粒细胞免疫功能的同时降低了其对组织的损伤作用。

综上,无论是病毒性肝炎还是酒精引起的肝硬化,中性粒细胞数量减少是多方面因素共同作用的结果,其中前者主要是因乙型肝炎病毒、CXCL12、iNOS对骨髓的抑制以及单核吞噬细胞持续激活、持续内质网应激对中性粒细胞破坏增加,而后者中性粒细胞主要受酒精毒性作用的影响。中性粒细胞减少症这一疾病表明中性粒细胞数量减少会使患者感染风险明显增加<sup>[60]</sup>,肝硬化患者中性粒细胞数量减少可能是导致免疫功能障碍的重要原因。酒精性肝硬化患者中性粒细胞寿命因体内病原体的影响而缩短,在降低对组织损伤作用的同时也损伤了中性粒细胞免疫功能。

### 3 肝硬化患者中性粒细胞趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放NETs功能损伤

既往研究发现,无论是代偿期还是失代偿期肝硬化患者,中性粒细胞趋化、吞噬以及受刺激后呼吸爆发功能均明显降低<sup>[8,9,11,61]</sup>,且与患者90 d及1年预后相关<sup>[62]</sup>。随着医学技术的发展,研究发现中性粒细胞趋化速度在IL-6、IL-8、IL-10等促炎因子大量增加时降低<sup>[63]</sup>,最近研究还发现肝硬化患者中性粒细胞NETs形成及释放均明显降低<sup>[10,64]</sup>,提示肝硬化患者中性粒细胞趋化、吞噬、呼吸爆发、形成和释放NETs功能均存在损伤,且与疾病严重程度呈正相关。

3.1 不同病因肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的共同原因及机制 肝硬化患者因体内各种氧化应激因素增加而导致趋化因子及趋化因子受体表达降低,同时锌缺乏损伤了中性粒

细胞趋化功能。内毒素增加通过激活Toll样受体<sup>[41]</sup>、刺激iNOS增加NO的产生而降低中性粒细胞CXCR2的表达以及内皮细胞和中性粒细胞黏附分子水平,导致中性粒细胞趋化功能降低和迁移失败<sup>[42]</sup>,这是目前对Toll样受体激活如何影响趋化功能最好的解答。对于常并发败血症的肝硬化患者来说<sup>[33]</sup>,内毒素对中性粒细胞趋化功能的影响与LPS浓度相关,趋化功能损伤可能只存在于高剂量LPS组,较低剂量则可以诱导中性粒细胞产生耐受,超低剂量(1  $\mu$ g/L)甚至可以决定中性粒细胞的定向迁移<sup>[65]</sup>。此外,内源性膜联蛋白A1(AnxA1)在肝硬化患者中表达降低也可能通过趋化因子受体4(CXCR4)/CXCL12途径降低中性粒细胞趋化功能<sup>[66-67]</sup>。针对肝硬化患者普遍存在的锌缺乏来说,其对中性粒细胞趋化功能的损伤可能与钙卫蛋白和锌螯合减少以及锌缺乏后胞内信号传导损伤有关<sup>[68-70]</sup>。

在不同病因肝硬化患者中性粒细胞吞噬、呼吸爆发功能损伤的共同原因中,血液循环中内毒素、IL-6、TNF- $\alpha$ 升高及高氨血症、低钠血症等均是已知因素<sup>[39]</sup>,最新研究显示多种因素对中性粒细胞的过度活化耗竭了中性粒细胞吞噬和呼吸爆发功能<sup>[12,69,71]</sup>。造成肝硬化患者中性粒细胞过度活化的新原因包括以下5点:(1)失代偿期肝硬化患者血液循环中人类非硫基蛋白1(HNA1)增加,并通过诱导单核细胞及中性粒细胞p38-MAPK的磷酸化、提高体内多种促炎因子水平而触发全身炎症反应<sup>[12]</sup>,持续大量地激活体内中性粒细胞<sup>[71]</sup>;(2)肝硬化患者中性粒细胞高表达EGF样结构的黏蛋白样激素受体2(EMR2)且与疾病严重程度呈正相关,高表达EMR2的中性粒细胞被充分激活且凋亡率增加<sup>[72-73]</sup>;(3)肝硬化患者血液循环中血小板与中性粒细胞、单核细胞以及T淋巴细胞形成的复合物数量明显增加<sup>[74]</sup>,血小板-中性粒细胞复合物中的中性粒细胞被持续激活,静息呼吸爆发和吞噬功能也保持在较高的水平<sup>[74-76]</sup>,选择性血小板输注可增加这种复合物的形成,同时增加血小板激活标志物(可溶性CD4配体)的表达<sup>[74]</sup>;(4)肝硬化患者体内前列腺素E2(PGE2)明显增加可以抑制巨噬细胞的吞噬杀菌作用,且肝硬化患者白蛋白水平降低放大了这种免疫抑制<sup>[77]</sup>,PGE2通过拮抗中性粒细胞前列腺素EP2受体(EP2R)增加了中性粒细胞ROS的产生并促进单核细胞分泌细胞因子,持续过度地激活中性粒细胞<sup>[78]</sup>,但另有研究发现PGE2水平升高对乙型肝炎病毒的复制具有抑制作用<sup>[79]</sup>,且PGE2可能具有缓解四氯化碳诱导的肝纤维化的作用<sup>[80]</sup>,所以仍需辩证地看待肝硬化患者PGE2的增加;(5)锌缺乏也可能导致钙卫蛋白因与锌螯合减少而过度放大体内炎症反应<sup>[81]</sup>,持续激活中性粒细胞,当然锌缺乏也可能是通过影响胞内信号传导而影响中性粒细胞功能<sup>[69-70]</sup>。总之,以上5种因素持续激活中性粒细胞并最终导致其呼吸爆发功能耗竭<sup>[82]</sup>,同时导致吞噬和脱粒缺陷<sup>[8]</sup>。

NETs是新近发现的中性粒细胞胞外抗感染的主要方式,在共同机制中肝硬化患者中性粒细胞形成和释放NETs的ROS依赖途径缺陷、自噬降低及环磷酸腺苷(cAMP)的直接抑制损伤了其形成和释放NETs的功能<sup>[83-85]</sup>。形成和释放NETs

功能的 ROS 依赖途径缺陷主要是因锌缺乏导致 ROS 依赖途径的下游信号不能正常传导<sup>[84]</sup>。自噬降低是因肝硬化患者血小板降低并减少了活化的小血小板向中性粒细胞呈递高迁移率族蛋白 1 (HMGB1), 从而降低中性粒细胞中自噬体的形成, 最终影响 NETs 的生成<sup>[85]</sup>, 但这需要进行肝硬化患者的体内试验。明显增加的 PGE2 和 EP2 通过与 EP4Gαs 受体耦联产生 cAMP, 直接抑制了中性粒细胞 NETs 的形成<sup>[86]</sup>。

目前关于肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的原因及机制研究主要集中在共同损伤原因及机制层面。高浓度内毒素及 AnxA1 导致趋化因子及趋化因子受体表达降低而损伤了中性粒细胞趋化功能, 是肝硬化患者免疫功能障碍中比较重要的环节, 但因为中性粒细胞大量浸润至炎症部位可对正常组织造成损伤, 所以需要客观评价肝硬化患者中性粒细胞趋化功能的降低。另外, 现有证据支持肝硬化患者 HNA1、EMR2、血小板-中性粒细胞复合物、PGE2 增加等因素对中性粒细胞的过度刺激耗竭了中性粒细胞吞噬和呼吸爆发功能, 是导致中性粒细胞功能损伤的重要原因。锌缺乏和血小板降低导致的 ROS 依赖途径缺陷及自噬降低是肝硬化患者形成和释放 NETs 功能损伤的主要原因, 也是肝硬化患者易感染的新因素, 此外锌缺乏还损伤了中性粒细胞趋化、吞噬和呼吸爆发功能。

**3.2 病毒性肝炎相关性肝硬化** 病毒性肝炎是国内最常见的肝硬化病因, 部分损伤机制与上述共同损伤机制相同, 但导致损伤的原因却是这一病因独有的。

与上述机制类似, 多种因素导致的趋化因子及趋化因子受体表达降低损伤了中性粒细胞趋化功能, 但导致趋化因子及趋化受体表达降低的 IL-4 和 IL-13<sup>[87]</sup>、IL-8<sup>[88]</sup>、可溶性 B7-H3 (sB7-H3)<sup>[89-90]</sup> 水平升高等因素均只存在于病毒性肝炎相关性肝硬化患者体内, 且影响的趋化因子和趋化因子受体略有不同, IL-4、IL-13、IL-8 下调 CXCR1 和 CXCR2 的表达<sup>[91]</sup>, sB7-H3 则下调 CXCR2、Mac-1 及 CXCR 趋化因子配体 2 (CXCL2) 的表达<sup>[92]</sup>; 后者虽缺乏体内直接研究, 但上述证据表明其对病毒性肝炎相关性肝硬化患者中性粒细胞趋化功能降低起关键作用<sup>[92]</sup>。此外, IL-27 的增加也仅存在于病毒性肝炎相关性肝硬化患者体内, IL-27 对中性粒细胞的骨髓动员及趋化作用具有直接抑制作用<sup>[93-94]</sup>。

既往研究显示乙型肝炎病毒对中性粒细胞呼吸爆发具有抑制作用<sup>[95]</sup>, 目前对于病毒性肝炎相关性肝硬化患者中性粒细胞吞噬及呼吸爆发功能损伤机制的研究集中在不同病因中性粒细胞功能损伤的共同机制层面。中性粒细胞 IL-4 受体激活及乙型肝炎病毒对 ROS 和自噬的抑制损伤了乙型肝炎病毒相关性肝硬化患者中性粒细胞形成和释放 NETs 的功能<sup>[91, 96-97]</sup>, 其中 IL-4 受体的激活主要是因病毒性肝炎相关性肝硬化患者体内特有的 IL-4/IL-13 增加<sup>[87]</sup>, 可直接削弱中性粒细胞 NETs 形成的能力<sup>[91]</sup>; 乙型肝炎病毒对 ROS 和自噬的抑制则有赖于乙型肝炎病毒核心抗原 (HBe) 与乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBe), HBe 与 HBe 不仅可以通过抑制 ERK 和 p38MAPK 的磷酸化水平而减少 ROS 的生成并抑制 NETs 的形成, 而且可以通过增强 mTOR 信号通路活性而降低中性粒细

胞自噬活性、抑制 NETs 的形成及释放<sup>[96-97]</sup>。

综上, 病毒性肝炎相关性肝硬化患者体内 IL-4、IL-13、IL-8 及 sB7-H3 水平增加, 并通过下调趋化因子及趋化因子受体的表达损伤中性粒细胞趋化功能, 且 IL-4 和 IL-13 还可以通过激活 IL-4 受体抑制 NETs 的形成和释放, 同时乙型肝炎病毒对 ROS 和自噬的抑制也损伤了中性粒细胞形成和释放 NETs 的功能。

**3.3 酒精性肝硬化** Alpha Klotho 共受体蛋白成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 明显增加及 IL-33/ST2 途径缺陷损伤了酒精性肝硬化患者中性粒细胞趋化功能, 其中 FGF-23 可以增加酒精性肝硬化患者血清中可溶性 Alpha Klotho 及 TNF-α 水平, 降低中性粒细胞趋化功能的同时增加肝硬化患者肝功能损伤发生风险及死亡率<sup>[98-100]</sup>; IL-33/ST2 途径缺陷则使得中性粒细胞中 GRK2 过表达且 CXCR2 水平降低<sup>[101]</sup>, 从而降低中性粒细胞趋化功能。

酒精、体内明显增加的人类非硫基蛋白 2 (HNA2) 持续激活中性粒细胞以及 NADPH 氧化酶活性降低损伤了酒精性肝硬化患者中性粒细胞吞噬及呼吸爆发功能<sup>[12-13, 102]</sup>。酒精作为中性粒细胞功能损伤的危险因素, 目前尚不清楚其损伤机制<sup>[102]</sup>。HNA2 水平明显升高主要存在于酒精性肝硬化患者体内<sup>[12]</sup>, 可过度刺激 CD36 受体引起血小板过度活化<sup>[12, 103]</sup>, 促进患者体内的炎症反应和中性粒细胞的活化, 耗竭中性粒细胞功能; NADPH 氧化酶活性降低则是因酒精性肝硬化患者体内中性粒细胞 Akt/p38-MAPK 信号减弱以及 NADPH 氧化酶本身结构存在缺陷<sup>[13, 104]</sup>, 其中 Akt/p38-MAPK 信号减弱不仅可致髓过氧化物酶释放不足而损伤中性粒细胞的杀菌活性, 而且还可能通过影响 NADPH 氧化酶亚基 p47 磷酸化而导致 NADPH 活性降低, 但均可通过 Toll 样受体 7/8 激活来逆转<sup>[104]</sup>; 酒精性肝硬化患者 NADPH 氧化酶的催化核心 Flavocytochrome B558 存在缺陷, 主要是因血浆中增加的弹性蛋白酶对其降解以及依赖 mTOR 途径的翻译不足<sup>[13]</sup>, 明显降低了中性粒细胞吞噬及呼吸爆发功能, 被认为是酒精性肝硬化患者易感染的新因素。

酒精性肝硬化患者形成和释放 NETs 功能的损伤主要是因 NADPH 氧化酶存在缺陷及酒精损伤<sup>[13, 105]</sup>。NETs 有一种依赖 NADPH 产生 ROS 的形成方式, 并因释放 NETs 后细胞凋亡而被称为自杀性 NETosis<sup>[36]</sup>。因此 NADPH 缺陷或者 ROS 不足均可介导 NETs 释放降低, 而酒精性肝硬化患者体内 NADPH 氧化酶存在明显缺陷<sup>[13, 103]</sup>, 会明显降低中性粒细胞 NETs 的形成, 这可能是酒精性肝硬化患者 NETs 释放降低的主要机制。酒精导致中性粒细胞形成和释放 NETs 功能损伤的机制目前尚不清楚, 可能与酒精直接毒性相关<sup>[105]</sup>。

总之, 除共同损伤原因及机制外, 酒精性肝硬化患者中性粒细胞趋化功能主要受 FGF-23 增加及 IL-33/ST2 途径缺陷的影响, 而 HNA2 持续激活中性粒细胞以及 NADPH 氧化酶活性降低则是酒精性肝硬化患者中性粒细胞吞噬、呼吸爆发功能损伤的主要原因, 另外 NADPH 氧化酶活性降低还可能是酒精性肝硬化患者 NETs 形成和释放降低的主要因素。最近研究还发现酒精对中性粒细胞呼吸爆发功能和 NETs 形成具有损伤

作用,但具体机制尚不明了。

#### 4 改善肝硬化患者中性粒细胞功能的措施

失代偿期肝硬化患者腹腔积液中性粒细胞吞噬、呼吸爆发功能损伤均可通过与自身血浆培养后恢复<sup>[14]</sup>。肝硬化患者 NADPH 氧化酶缺陷引发的 ROS 释放不足以及 Akt/p38-MAPK 信号减弱而导致的髓过氧化物酶释放不足均可以通过激活中性粒细胞或全血中 Toll 样受体 7/8 而逆转<sup>[13]</sup>。这些研究均提示肝硬化患者中性粒细胞功能损伤是可逆的,所以针对改善中性粒细胞功能的治疗十分有前景。已有学者总结认为 G-CSF、白蛋白、益生菌及诺氟沙星对肝硬化患者中性粒细胞数量、趋化、吞噬及呼吸爆发功能均有改善作用<sup>[39]</sup>,目前关于益生菌及白蛋白改善中性粒细胞功能的研究有了最新补充,即益生菌和白蛋白可以通过改善全身炎症反应而恢复中性粒细胞的呼吸爆发功能<sup>[15, 106-107]</sup>,其中白蛋白还可改善 PGE2 介导的单核细胞免疫抑制<sup>[77]</sup>,但需要在中性粒细胞中验证;此外,白蛋白对 HNA1 介导的中性粒细胞功能损伤也有明显的改善效果<sup>[12]</sup>,长期给予白蛋白治疗可以延长患者整体生存率<sup>[108]</sup>。

4.1 作用于不同病因肝硬化患者中性粒细胞功能共同损伤机制的改善措施 目前最主要的中性粒细胞功能共同损伤机制是肝硬化患者体内细菌产物及各种炎症因子持续激活中性粒细胞后耗竭其功能,最新研究发现给予肝硬化患者辛伐他汀<sup>[109]</sup>、免疫制剂(左旋咪唑、甘露聚糖肽、免疫球蛋白、胸腺素、参芪扶正注射液)<sup>[17]</sup>、褪黑素、血液净化措施以及益生菌和白蛋白均可明显降低全身炎症反应<sup>[11, 15, 18, 106-107]</sup>,从而减少对中性粒细胞的持续激活,一定程度恢复中性粒细胞的吞噬及呼吸爆发功能。另外,对败血症患者的研究显示,辛伐他汀还可以改善中性粒细胞形成和释放 NETs 功能和趋化功能<sup>[16]</sup>,但需要在并发感染的肝硬化患者体内验证;褪黑素同样具有改善中性粒细胞趋化功能的作用,并可以降低氧化应激诱导的中性粒细胞凋亡<sup>[18]</sup>。锌缺乏普遍存在于肝硬化患者中,且锌缺乏对中性粒细胞各种功能的发挥均有明显影响<sup>[69]</sup>,所以补锌是改善肝硬化患者中性粒细胞功能不可或缺的治疗方法<sup>[110]</sup>。最后,PI3K 抑制剂和 3 次/周的 30 min 由低强度至高强度的体力锻炼也可逆转老年人中性粒细胞的趋化性,而且后者还可以改善中性粒细胞吞噬及呼吸爆发功能<sup>[111-112]</sup>,是值得在肝硬化患者中尝试的治疗方式,尤其是老年患者。

4.2 病毒性肝炎相关性肝硬化改善措施 针对严重脾功能亢进的乙型肝炎相关肝硬化患者,脾下段切除能有更有效地改善中性粒细胞数量<sup>[38]</sup>。另外,中性粒细胞功能缺陷降低了其清除乙型肝炎病毒的能力,而乙型肝炎病毒反过来又可以通过上述机制抑制中性粒细胞功能,如此又形成了一个恶性循环<sup>[96]</sup>,所以抗病毒治疗是关键环节,即在消灭病毒的同时改善中性粒细胞数量及功能损伤,研究者今后可以在抗病毒和非抗病毒治疗的肝硬化患者中验证这一点。

4.3 酒精性肝硬化改善措施 针对酒精性肝硬化患者中性粒细胞 IL-33/ST2 途径缺陷以及暴露于内毒素中导致的吞噬及呼吸爆发功能损伤,分别可通过补充 IL-33 和阻断程序性细胞

凋亡受体 1 (PD1) 及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域分子 3 (TIM3) 来逆转,这也是酒精性肝硬化患者潜在的治疗靶点<sup>[101, 113]</sup>。此外,戒酒不仅可消除酒精对骨髓造血以及中性粒细胞增殖分化的直接毒性作用<sup>[50-52]</sup>,还可消除对中性粒细胞呼吸爆发及形成和释放 NETs 功能的影响<sup>[102, 105]</sup>,是不可或缺的治疗方式;但目前酒精性肝硬化患者中存在矛盾的是:与戒酒者相比,积极饮酒消除了中性粒细胞对细菌刺激的过度反应<sup>[114]</sup>,这可能是因为饮酒量不同。

#### 5 小结

肝硬化一直是一种医疗负担沉重的疾病,特别是并发细菌感染等并发症以后,中性粒细胞数量减少及功能损伤是导致其容易感染的重要原因。脾功能亢进仍然是肝硬化门脉高压患者中性粒细胞数量减少的主要原因,但中性粒细胞数量减少还受肝炎病毒、iNOS、酒精毒性等因素的影响。中性粒细胞趋化功能损伤主要是因多种因素降低了趋化因子及趋化因子受体的表达,这些因素包括肝硬化患者血液中普遍存在的高浓度内毒素、病毒性肝炎相关性肝硬化特有的 IL-4、IL-13、sB7-H3 增加及酒精性肝硬化特有的 IL-33/ST2 途径缺陷;现有证据支持肝硬化患者 HNA1、EMR2、血小板-中性粒细胞复合物、PGE2 增加等多种因素对中性粒细胞的过度刺激耗竭了其吞噬和呼吸爆发功能,而酒精性肝硬化则主要与 NADPH 氧化酶活性降低有关;肝硬化患者普遍存在的小血小板减少和锌缺乏通过抑制自噬激活和 ROS 的产生而影响 NETs 形成及释放,其中锌缺乏还可损伤中性粒细胞趋化、吞噬及呼吸爆发功能,乙型肝炎病毒同样可抑制上述两个途径,而酒精性肝硬化则可能主要因 NADPH 氧化酶活性降低影响 ROS 产生而影响 NETs 形成与释放。肝硬化患者中性粒细胞功能损伤是可逆的,益生菌、抗病毒药物、辛伐他汀、白蛋白、褪黑素、免疫制剂、G-CSF、补锌治疗等可以改善肝硬化患者中性粒细胞的功能,这对于临床用药有一定指导作用,但还需根据中性粒细胞具体损伤机制进一步发掘。

#### 本文链接:

目前对肝硬化患者中性粒细胞的研究尚有较多空白,如针对中性粒细胞寿命的研究仅局限于酒精性肝硬化患者,酒精损伤中性粒细胞功能的具体机制尚未阐明,锌缺乏影响中性粒细胞功能的具体机制尚不了解等,较多的损伤机制也缺乏在肝硬化患者体内的直接研究,所以仍需要更深入地研究肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的具体机制,为临床药物开发和治疗手段革新提供更深层次的基础。

作者贡献: 张国远进行文章的构思及撰写、文献收集及整理;田彩云、胡晗进行文章的设计及修订;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。

#### 参考文献

- [1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)

- 32203-7.
- [2] ROCKEY D C. Infection-related mortality in patients with cirrhosis [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355 (2): 102-103. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.12.020.
- [3] SARGENTI K, PRYTZ H, NILSSON E, et al. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50 (7): 875-883. DOI: 10.3109/00365521.2015.1017834.
- [4] IRVINE K M, RATNASEKERA I, POWELL E E, et al. Causes and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 293. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00293.
- [5] MORTAZ E, ALIPOOR S D, ADCOCK I M, et al. Update on neutrophil function in severe inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171.
- [6] SAHIN A, ARTAS H, TUNC N, et al. Hematological indices in portal hypertension: cirrhosis versus noncirrhotic portal hypertension [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (8): 196. DOI: 10.3390/jcm7080196.
- [7] POTTS J R, FARAHI N, HEARD S, et al. Circulating granulocyte lifespan in compensated alcohol-related cirrhosis: a pilot study [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4 (17): e12836. DOI: 10.14814/phy2.12836.
- [8] RAJKOVIC I A, WILLIAMS R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis [J]. *Hepatology*, 1986, 6 (2): 252-262. DOI: 10.1002/hep.1840060217.
- [9] FIUZA C, SALCEDO M, CLEMENTE G, et al. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease [J]. *J Infect Dis*, 2000, 182 (2): 526-533. DOI: 10.1086/315742.
- [10] AGRAZ-CIBRIAN J M, SEGURA-ORTEGA J E, DELGADO-RIZO V, et al. Alterations in neutrophil extracellular traps is associated with the degree of decompensation of liver cirrhosis [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10 (5): 512-517. DOI: 10.3855/jide.7165.
- [11] MOOKERJEE R P, STADLBAUER V, LIDDER S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome [J]. *Hepatology*, 2007, 46 (3): 831-840. DOI: 10.1002/hep.21737.
- [12] ALCARAZ-QUILES J, CASULLERAS M, OETTL K, et al. Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through P38 mitogen-activated protein kinase: role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2018, 68 (5): 1937-1952. DOI: 10.1002/hep.30135.
- [13] ROLAS L, BOUSSIF A, WEISS E, et al. NADPH oxidase depletion in neutrophils from patients with cirrhosis and restoration via toll-like receptor 7/8 activation [J]. *Gut*, 2018, 67 (8): 1505-1516. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313443.
- [14] ENGELMANN C, BECKER C, BOLDT A, et al. Ascites' neutrophil function is significantly impaired in patients with decompensated cirrhosis but can be restored by autologous plasma incubation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37926. DOI: 10.1038/srep37926.
- [15] ROMÁN E, NIETO J C, GELY C, et al. Effect of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized trial [J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3 (5): 632-645. DOI: 10.1002/hep4.1325.
- [16] SAPEY E, PATEL J M, GREENWOOD H, et al. Simvastatin improves neutrophil function and clinical outcomes in pneumonia. A pilot randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (10): 1282-1293. DOI: 10.1164/rccm.201812-2328oc.
- [17] 许婷婷. 免疫治疗对重型肝炎与肝炎后肝硬化合并感染的临床疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57 (3): 34-36, 40. XU T T. Clinical efficacy observation of immunotherapy for severe hepatitis and post-hepatitic cirrhosis with infection [J]. *China Mod Dr*, 2019, 57 (3): 34-36, 40.
- [18] NAVEENKUMAR S K, HEMSHEKHAR M, JAGADISH S, et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69 (3): e12676. DOI: 10.1111/jpi.12676.
- [19] ROOS D. Chronic granulomatous disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1982: 531-542. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3\_32.
- [20] RIDER N L, JAMESON M B, CREECH C B. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7 (suppl\_1): S2-5. DOI: 10.1093/jpids/piy008.
- [21] KHOO A L, ZHAO Y J, TENG M, et al. Evaluation of a risk-guided strategy for empirical carbapenem use in febrile neutropenia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52 (3): 350-357. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.017.
- [22] GARCÍA DE GUADIANA-ROMUALDO L, CEREZUELA-FUENTES P, ESPAÑOL-MORALES I, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department [J]. *Biochem Med*, 2019, 29 (1): 010702. DOI: 10.11613/BM.2019.010702.
- [23] RØRVIG S, ØSTERGAARD O, HEEGAARD N H, et al. Proteome profiling of human neutrophil granule subsets, secretory vesicles, and cell membrane: correlation with transcriptome profiling of neutrophil precursors [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94 (4): 711-721. DOI: 10.1189/jlb.1212619.
- [24] BASU S, HODGSON G, KATZ M, et al. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation [J]. *Blood*, 2002, 100 (3): 854-861. DOI: 10.1182/blood.v100.3.854.
- [25] SEMERAD C L, LIU F L, GREGORY A D, et al. G-CSF is an essential regulator of neutrophil trafficking from the bone marrow to the blood [J]. *Immunity*, 2002, 17 (4): 413-423. DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00424-7.
- [26] EASH K J, GREENBAUM A M, GOPALAN P K, et al. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (7): 2423-2431. DOI: 10.1172/JCI141649.
- [27] PARK S A, HYUN Y M. Neutrophil extravasation cascade: what can we learn from two-photon intravital imaging? [J].

- Immune Netw, 2016, 16 ( 6 ) : 317-321. DOI: 10.4110/in.2016.16.6.317.
- [ 28 ] PETRI B, SANZ M J. Neutrophil chemotaxis [ J ] . Cell Tissue Res, 2018, 371 ( 3 ) : 425-436. DOI: 10.1007/s00441-017-2776-8.
- [ 29 ] BOSSI F, BERNARDI S, DE NARDO D, et al. Angiotensin 1-7 significantly reduces diabetes-induced leukocyte recruitment both in vivo and in vitro [ J ] . Atherosclerosis, 2016, 244: 121-130. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.017.
- [ 30 ] LU X, LV C, QU Y, et al. Sepsis-induced impairment of neutrophil chemotaxis on a microfluidic chip [ J ] . Immunol Lett, 2016, 173: 55-60. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.03.010.
- [ 31 ] LELIEFELD P H C, WESSELS C M, LEENEN L P H, et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation [ J ] . Crit Care Lond Engl, 2016, 20: 73. DOI: 10.1186/s13054-016-1250-4.
- [ 32 ] EL-BENNA J, HURTADO-NEDELEC M, MARZAIOLI V, et al. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation [ J ] . Immunol Rev, 2016, 273 ( 1 ) : 180-193. DOI: 10.1111/imr.12447.
- [ 33 ] TAYLOR N J, NISHTALA A, MANAKKAT VIJAY G K, et al. Circulating neutrophil dysfunction in acute liver failure [ J ] . Hepatology, 2013, 57 ( 3 ) : 1142-1152. DOI: 10.1002/hep.26102.
- [ 34 ] MITTAL M, SIDDIQUI M R, TRAN K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [ J ] . Antioxid Redox Signal, 2014, 20 ( 7 ) : 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
- [ 35 ] FUCHS T A, ABED U, GOOSMANN C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps [ J ] . J Cell Biol, 2007, 176 ( 2 ) : 231-241. DOI: 10.1083/jcb.200606027.
- [ 36 ] BRINKMANN V. Neutrophil extracellular traps in the second decade [ J ] . J Innate Immun, 2018, 10 ( 5/6 ) : 414-421. DOI: 10.1159/000489829.
- [ 37 ] SAYAH D M, MALLAVIA B, LIU F, et al. Neutrophil extracellular traps are pathogenic in primary graft dysfunction after lung transplantation [ J ] . Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191 ( 4 ) : 455-463. DOI: 10.1164/rccm.201406-1086oc.
- [ 38 ] LV Y, YEE LAU W, WU H, et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly [ J ] . Exp Biol Med, 2017, 242 ( 7 ) : 744-749. DOI: 10.1177/1535370217693113.
- [ 39 ] 柳启传, 刘璐璐, 任艺, 等. 肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的研究进展 [ J ] . 世界华人消化杂志, 2015, 23 ( 30 ) : 4838-4843.  
LIU Q C, LIU L L, REN Y, et al. Neutrophil dysfunction in patients with liver cirrhosis [ J ] . World Chinese Journal of Digestology, 2015, 23 ( 30 ) : 4838-4843.
- [ 40 ] YAN F, WANG X M. Difference in gene expression of macrophage between normal spleen and portal hypertensive spleen identified by cDNA microarray [ J ] . World J Gastroenterol, 2007, 13 ( 24 ) : 3369-3373. DOI: 10.3748/wjg.v13.i24.3369.
- [ 41 ] ADAMIAK M, ABDELBASET-ISMAIL A, MOORE J B, et al. Inducible nitric oxide synthase ( iNOS ) is a novel negative regulator of hematopoietic stem/progenitor cell trafficking [ J ] . Stem Cell Rev Rep, 2017, 13 ( 1 ) : 92-103. DOI: 10.1007/s12015-016-9693-1.
- [ 42 ] RIOS-SANTOS F, ALVES-FILHO J C, SOUTO F O, et al. Down-regulation of CXCR2 on neutrophils in severe sepsis is mediated by inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide [ J ] . Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 ( 5 ) : 490-497. DOI: 10.1164/rccm.200601-103oc.
- [ 43 ] JIANG A, ZHANG S, LI Z F, et al. miR-615-3p promotes the phagocytic capacity of splenic macrophages by targeting ligand-dependent nuclear receptor corepressor in cirrhosis-related portal hypertension [ J ] . Exp Biol Med, 2011, 236 ( 6 ) : 672-680.
- [ 44 ] HORII R, HONDA M, SHIRASAKI T, et al. MicroRNA-10a impairs liver metabolism in hepatitis C virus-related cirrhosis through deregulation of the circadian clock gene brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1 [ J ] . Hepatol Commun, 2019, 3 ( 12 ) : 1687-1703. DOI: 10.1002/hep4.1431.
- [ 45 ] LODHI I J, WEI X, YIN L, et al. Peroxisomal lipid synthesis regulates inflammation by sustaining neutrophil membrane phospholipid composition and viability [ J ] . Cell Metab, 2015, 21 ( 1 ) : 51-64. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.002.
- [ 46 ] FU S, YANG L, LI P, et al. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic Reticulum stress in obesity [ J ] . Nature, 2011, 473 ( 7348 ) : 528-531. DOI: 10.1038/nature09968.
- [ 47 ] DUBEY M, NAGARKOTI S, AWASTHI D, et al. Nitric oxide-mediated apoptosis of neutrophils through caspase-8 and caspase-3-dependent mechanism [ J ] . Cell Death Dis, 2016, 7 ( 9 ) : e2348. DOI: 10.1038/cddis.2016.248.
- [ 48 ] DJORDJEVIC J, SVORCAN P, VRINIC D, et al. Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis [ J ] . Vojnosanit Pregl, 2010, 67 ( 2 ) : 166-169. DOI: 10.2298/vsp1002166d.
- [ 49 ] YEUNG K Y, KLUG P P, LESSIN L S. Alcohol-induced vacuolization in bone marrow cells: ultrastructure and mechanism of formation [ J ] . Blood Cells, 1988, 13 ( 3 ) : 487-502.
- [ 50 ] BOLNICK J M, KARANA R, CHIANG P J, et al. Apoptosis of alcohol-exposed human placental cytotrophoblast cells is downstream of intracellular calcium signaling [ J ] . Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38 ( 6 ) : 1646-1653. DOI: 10.1111/acer.12417.
- [ 51 ] SHI X, LIN Y P, GAO B, et al. Impairment of hematopoietic precursor cell activation during the granulopoietic response to bacteremia in mice with chronic-plus-binge alcohol administration [ J ] . Infect Immun, 2017, 85 ( 11 ) : e00369-17. DOI: 10.1128/IAI.00369-17.
- [ 52 ] GARAYCOECHEA J I, CROSSAN G P, LANGEVIN F, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells [ J ] . Nature, 2018, 553 ( 7687 ) : 171-177. DOI: 10.1038/nature25154.
- [ 53 ] LI M, HE Y, ZHOU Z, et al. MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47phox-oxidative

- stress pathway in neutrophils [J]. *Gut*, 2017, 66 (4): 705–715. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311861.
- [54] TAK T, TESSELAAR K, PILLAY J, et al. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94 (4): 595–601. DOI: 10.1189/jlb.1112571.
- [55] PILLAY J, DEN BRABER I, VRISEKOOPI N, et al. In vivo labeling with <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days [J]. *Blood*, 2010, 116 (4): 625–627. DOI: 10.1182/blood-2010-01-259028.
- [56] TOFTS P S, CHEVASSUT T, CUTAJAR M, et al. Doubts concerning the recently reported human neutrophil lifespan of 5.4 days [J]. *Blood*, 2011, 117 (22): 6050–6052; author reply 6053–4. DOI: 10.1182/blood-2010-10-310532.
- [57] ZHANG D C, CHEN G, MANWANI D, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome [J]. *Nature*, 2015, 525 (7570): 528–532. DOI: 10.1038/nature15367.
- [58] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (1): 197–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
- [59] AGA E, MUKHERJEE A, RANE D, et al. Type-1 interferons prolong the lifespan of neutrophils by interfering with members of the apoptotic cascade [J]. *Cytokine*, 2018, 112: 21–26. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.06.027.
- [60] LI Y L, KLIPPEL Z, SHIH X, et al. Relationship between severity and duration of chemotherapy-induced neutropenia and risk of infection among patients with nonmyeloid malignancies [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24 (10): 4377–4383. DOI: 10.1007/s00520-016-3277-0.
- [61] TRITTO G, BECHLIS Z, STADLBAUER V, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2011, 55 (3): 574–581. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.034.
- [62] TAYLOR N J, MANAKKAT VIJAY G K, ABELES R D, et al. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40 (6): 705–715. DOI: 10.1111/apt.12886.
- [63] RAYMOND S L, HAWKINS R B, STORTZ J A, et al. Sepsis is associated with reduced spontaneous neutrophil migration velocity in human adults [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (10): e0205327. DOI: 10.1371/journal.pone.0205327.
- [64] AGRAZ-CIBRIÁN J M, DELGADO-RIZO V, SEGURA-ORTEGA J E, et al. Impaired neutrophil extracellular traps and inflammatory responses in the peritoneal fluid of patients with liver cirrhosis [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88 (5): e12714. DOI: 10.1111/sji.12714.
- [65] BORIBONG B P, LENZI M J, LI L, et al. Super-low dose lipopolysaccharide dysregulates neutrophil migratory decision-making [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 359. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00359.
- [66] LOCATELLI I, SUTTI S, JINDAL A, et al. Endogenous annexin A1 is a novel protective determinant in nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (2): 531–544. DOI: 10.1002/hep.27141.
- [67] MACHADO I D, SPATTI M, HASTREITER A, et al. Annexin A1 is a physiological modulator of neutrophil maturation and recirculation acting on the CXCR4/CXCL12 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231 (11): 2418–2427. DOI: 10.1002/jcp.25346.
- [68] GRÜNGREIFF K, REINHOLD D, WEDEMEYER H. The role of zinc in liver cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15 (1): 7–16. DOI: 10.5604/16652681.1184191.
- [69] HASAN R, RINK L, HAASE H. Chelation of free Zn<sup>2+</sup> impairs chemotaxis, phagocytosis, oxidative burst, degranulation, and cytokine production by neutrophil granulocytes [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171 (1): 79–88. DOI: 10.1007/s12011-015-0515-0.
- [70] BESOLD A N, CULBERTSON E M, NAM L, et al. Antimicrobial action of calprotectin that does not involve metal withholding [J]. *Metallomics*, 2018, 10 (12): 1728–1742. DOI: 10.1039/c8mt00133b.
- [71] DAS S, MARAS J S, HUSSAIN M S, et al. Hyperoxidized albumin modulates neutrophils to induce oxidative stress and inflammation in severe alcoholic hepatitis [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (2): 631–646. DOI: 10.1002/hep.28897.
- [72] LEWIS S M, TREACHER D F, EDGEWORTH J, et al. Expression of CD11c and EMR2 on neutrophils: potential diagnostic biomarkers for Sepsis and systemic inflammation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 182 (2): 184–194. DOI: 10.1111/cei.12679.
- [73] HUANG C H, JENG W J, HO Y P, et al. Increased EMR2 expression on neutrophils correlates with disease severity and predicts overall mortality in cirrhotic patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38250. DOI: 10.1038/srep38250.
- [74] STØY S, PATEL V C, STURGEON J P, et al. Platelet-leucocyte aggregation is augmented in cirrhosis and further increased by platelet transfusion [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (10): 1375–1386. DOI: 10.1111/apt.14600.
- [75] HALLY K E, BIRD G K, LA FLAMME A C, et al. Platelets modulate multiple markers of neutrophil function in response to in vitro Toll-like receptor stimulation [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0223444. DOI: 10.1371/journal.pone.0223444.
- [76] STURGEON J P, MANAKKAT VIJAY G K, RYAN J, et al. Could abnormal neutrophil-platelet interactions and complex formation contribute to oxidative stress and organ failure in cirrhosis? [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (4): 1323–1324. DOI: 10.1002/hep.27661.
- [77] O'BRIEN A J, FULLERTON J N, MASSEY K A, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2 [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (5): 518–523. DOI: 10.1038/nm.3516.
- [78] WANG Y Y, CHEN C, QI J J, et al. Altered PGE2-EP2 is associated with an excessive immune response in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 93. DOI: 10.1186/s12967-019-1844-0.
- [79] SANDER W J, O'NEILL H G, POHL C H. Prostaglandin E2 as a

- modulator of viral infections [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 89. DOI: 10.3389/fphys.2017.00089.
- [80] ZAKARIA S, EL-SISI A.Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: possible role for PGE2 [J]. *J Immunotoxicol*, 2016, 13 (4): 453-462. DOI: 10.3109/1547691x.2015.1128022.
- [81] EHRCHEN J M, SUNDERKÖTTER C, FOELL D, et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86 (3): 557-566. DOI: 10.1189/jlb.1008647.
- [82] BRUNS T, PETER J, HAGEL S, et al. The augmented neutrophil respiratory burst in response to *Escherichia coli* is reduced in liver cirrhosis during infection [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(3): 346-356. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04373.x.
- [83] HONDA M, KUBES P.Neutrophils and neutrophil extracellular traps in the liver and gastrointestinal system [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (4): 206-221. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.183.
- [84] HASAN R, RINK L, HAASE H.Zinc signals in neutrophil granulocytes are required for the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Innate Immun*, 2013, 19 (3): 253-264. DOI: 10.1177/1753425912458815.
- [85] MAUGERI N, CAMPANA L, GAVINA M, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12 (12): 2074-2088. DOI: 10.1111/jth.12710.
- [86] SHISHIKURA K, HORIUCHI T, SAKATA N, et al. Prostaglandin E2 inhibits neutrophil extracellular trap formation through production of cyclic AMP [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (2): 319-331. DOI: 10.1111/bph.13373.
- [87] WEI X, QIAN J, YAO W, et al. Hyperactivated peripheral invariant natural killer T cells correlate with the progression of HBV-related liver cirrhosis [J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90 (2): e12775. DOI: 10.1111/sji.12775.
- [88] XU R N, BAO C M, HUANG H H, et al. Low expression of CXCR1/2 on neutrophils predicts poor survival in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38714. DOI: 10.1038/srep38714.
- [89] LI C, CAI J, WU X, et al. Serum levels of B7-H3 and IFN- $\gamma$  in patients with hepatitis B and clinical implications [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2015, 31 (11): 1533-1536.
- [90] GAO F, XU J C, ZHU L, et al. Clinical significance of B7-H3 expression during the progression of hepatitis B virus infection [J]. *Viral Immunol*, 2018, 31 (10): 668-675. DOI: 10.1089/vim.2018.0102.
- [91] IMPELLIZZIERI D, RIDDER F, RAEBER M E, et al. IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144 (1): 267-279.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.042.
- [92] LI Y, HUANG J, FOLEY N M, et al. B7H3 ameliorates LPS-induced acute lung injury via attenuation of neutrophil migration and infiltration [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31284. DOI: 10.1038/srep31284.
- [93] ZARE A, KARIMI M H, RASHKI A, et al. Association of the interleukin-27 gene expression and hepatitis b virus infection in liver transplanted patients [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15 (5): 554-560. DOI: 10.6002/ect.2015.0243.
- [94] WATZLAWICK R, KENNGOTT E E, LIU F D, et al. Anti-inflammatory effects of IL-27 in zymosan-induced peritonitis: inhibition of neutrophil recruitment partially explained by impaired mobilization from bone marrow and reduced chemokine levels [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0137651. DOI: 10.1371/journal.pone.0137651.
- [95] LEU C M, LU Y C, PENG W L, et al. The hepatitis B virus e antigen suppresses the respiratory burst and mobility of human monocytes and neutrophils [J]. *Immunobiology*, 2014, 219 (11): 880-887. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.07.008.
- [96] HU S, LIU X, GAO Y, et al. Hepatitis B virus inhibits neutrophil extracellular trap release by modulating reactive oxygen species production and autophagy [J]. *J Immunol*, 2019, 202 (3): 805-815. DOI: 10.4049/jimmunol.1800871.
- [97] ITAKURA A, MCCARTY O J.Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305 (3): C348-354. DOI: 10.1152/ajpcell.00108.2013.
- [98] QUINTERO-PLATT G, GONZÁLEZ-REIMERS E, RODRÍGUEZ-GASPAR M, et al. Alpha klotho and fibroblast growth factor-23 among alcoholics [J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52 (5): 542-549. DOI: 10.1093/alcalc/agg041.
- [99] MARTÍN-GONZÁLEZ C, GONZÁLEZ-REIMERS E, QUINTERO-PLATT G, et al. Soluble  $\alpha$ -klotho in liver cirrhosis and alcoholism [J]. *Alcohol Alcohol*, 2019, 54 (3): 204-208. DOI: 10.1093/alcalc/agg019.
- [100] YANG K, PERETZ-SOROKA H, WU J, et al. Fibroblast growth factor 23 weakens chemotaxis of human blood neutrophils in microfluidic devices [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 3100. DOI: 10.1038/s41598-017-03210-0.
- [101] ARTRU F, BOU SALEH M, MAGGIOTTO F, et al. IL-33/ST2 pathway regulates neutrophil migration and predicts outcome in patients with severe alcoholic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72 (6): 1052-1061. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.017.
- [102] STADLBAUER V, HORVATH A, KOMAROVA I, et al. A single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0211703. DOI: 10.1371/journal.pone.0211703.
- [103] BHAT A, DAS S, YADAV G, et al. Hyperoxidized albumin modulates platelets and promotes inflammation through CD36 receptor in severe alcoholic hepatitis [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4 (1): 50-65. DOI: 10.1002/hep4.1440.
- [104] BOUSSIF A, ROLAS L, WEISS E, et al. Impaired intracellular signaling, myeloperoxidase release and bactericidal activity of neutrophils from patients with alcoholic cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64 (5): 1041-1048. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.005.
- [105] BUKONG T N, CHO Y, IRACHETA-VELLVE A, et al.

- Abnormal neutrophil traps and impaired efferocytosis contribute to liver injury and sepsis severity after binge alcohol use [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (5): 1145-1154. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.005.
- [106] HORVATH A, LEBER B, SCHMERBOECK B, et al. Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44 (9): 926-935. DOI: 10.1111/apt.13788.
- [107] FERNÁNDEZ J, CLÀRIA J, AMORÓS A, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 149-162. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
- [108] CARACENI P, RIGGIO O, ANGELI P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10138): 2417-2429. DOI: 10.1016/s0140-6736 (18) 30840-7.
- [109] TRIPATHI D M, VILASECA M, LAFOZ E, et al. Simvastatin prevents progression of acute on chronic liver failure in rats with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (5): 1564-1577. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.022.
- [110] OSORIO J S, TREVISI E, LI C, et al. Supplementing Zn, Mn, and Cu from amino acid complexes and Co from cobalt glucoheptonate during the peripartal period benefits postpartal cow performance and blood neutrophil function [J]. *J Dairy Sci*, 2016, 99 (3): 1868-1883. DOI: 10.3168/jds.2015-10040.
- [111] WILSON D, DREW W, JASPER A, et al. Frailty is associated with neutrophil dysfunction which is correctable with phosphoinositol-3-kinase inhibitors [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75 (12): 2320-2325. DOI: 10.1093/geron/glaa216.
- [112] BARTLETT D B, SLENTZ C A, WILLIS L H, et al. Rejuvenation of neutrophil functions in association with reduced diabetes risk following ten weeks of low-volume high intensity interval walking in older adults with prediabetes—a pilot study [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 729. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00729.
- [113] MARKWICK L J, RIVA A, RYAN J M, et al. Blockade of PD1 and TIM3 restores innate and adaptive immunity in patients with acute alcoholic hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (3): 590-602.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.041.
- [114] TRANAH T H, VIJAY G, RYAN J M, et al. Dysfunctional neutrophil effector organelle mobilization and microbicidal protein release in alcohol-related cirrhosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313 (3): G203-211. DOI: 10.1152/ajpgi.00112.2016.
- (收稿日期: 2020-10-27; 修回日期: 2021-01-30)  
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 2733 页)

- [18] DIKMEN-YILDIZ P, AYERS S, PHILLIPS L. Longitudinal trajectories of post-traumatic stress disorder (PTSD) after birth and associated risk factors [J]. *J Affect Disord*, 2018, 229: 377-385. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.074.
- [19] DIKMEN-YILDIZ P, AYERS S, PHILLIPS L. Depression, anxiety, PTSD and comorbidity in perinatal women in Turkey: a longitudinal population-based study [J]. *Midwifery*, 2017, 55: 29-37. DOI: 10.1016/j.midw.2017.09.001.
- [20] ROBERTS L, DAVIS G K, HOMER C S E. Depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder following a hypertensive disorder of pregnancy: a narrative literature review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 147. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00147.
- [21] CIRINO N H, KNAPP J M. Perinatal posttraumatic stress disorder: a review of risk factors, diagnosis, and treatment [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2019, 74 (6): 369-376. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000680.
- [22] TÜRKMEN H, YALNIZ DILCEN H, ÖZÇOBAN F A. Traumatic childbirth perception during pregnancy and the postpartum period and its postnatal mental health outcomes: a prospective longitudinal study [J]. *J Reprod Infant Psychol*, 2020. DOI: 10.1080/02646838.2020.1792429.
- [23] ZHAO Y, GAO Y, SUN G, et al. The effect of initiating neuraxial analgesia service on the rate of cesarean delivery in Hubei, China: a 16-month retrospective study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20 (1): 613. DOI: 10.1186/s12884-020-03294-z.
- [24] EINA V M, MARGALIT M. Hope, loneliness and sense of coherence among bereaved parents [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (8): 2797. DOI: 10.3390/ijerph17082797.
- [25] CROSSLAND N, KINGDON C, BALAAM M C, et al. Women's, partners' and healthcare providers' views and experiences of assisted vaginal birth: a systematic mixed methods review [J]. *Reprod Health*, 2020, 17 (1): 83. DOI: 10.1186/s12978-020-00915-w.
- [26] GARCÍA-MEJIDO J A, IDOIA-VALERO I, AGUILAR-GÁLVEZ I M, et al. Association between sexual dysfunction and avulsion of the levator ani muscle after instrumental vaginal delivery [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99 (9): 1246-1252. DOI: 10.1111/aogs.13852.
- [27] MUNRO A, MACCORMICK H, SABHARWAL A, et al. Pharmacologic labour analgesia and its relationship to postpartum psychiatric disorders: a scoping review [J]. *Can J Anaesth*, 2020, 67 (5): 588-604. DOI: 10.1007/s12630-020-01587-7.
- [28] AYERS S, BOND R, BERTULLIES S, et al. The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework [J]. *Psychol Med*, 2016, 46 (6): 1121-1134. DOI: 10.1017/s0033291715002706.
- [29] DILCEN H Y, ASLANTEKIN F, AKTAS N. The relationship of psychosocial well-being and social support with pregnant women's perceptions of traumatic childbirth [J]. *Scand J Caring Sci*, 2021, 35 (2): 650-658. DOI: 10.1111/scs.12887.
- (收稿日期: 2020-10-28; 修回日期: 2021-01-30)  
(本文编辑: 贾萌萌)

· 新进展 ·

## 二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制的研究进展

谭志强<sup>1</sup>, 何立<sup>2</sup>, 江妍霞<sup>3\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 在我国,随着人口老龄化进程加剧,消化系统肿瘤的发生率及死亡率不断上升,如食管癌、胃癌、胰腺癌和结直肠癌等,严重危害人们身体健康。自1995年二甲双胍用于治疗2型糖尿病以来,其因安全稳定的降糖效果及心血管保护作用而受到内分泌专家的青睐,并成为了2型糖尿病患者的一线治疗药物。同时,国内外流行病学与临床观察研究均证实二甲双胍不仅能够降低糖尿病患者多种肿瘤的发生率,而且还能改善患者的预后,提示肿瘤的化学预防有可能在胃肠道肿瘤中取得突破。本文对二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制进行综述。

**【关键词】** 二甲双胍; 消化系统肿瘤; 糖尿病

**【中图分类号】** R 977.15 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.513

谭志强,何立,江妍霞.二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制的研究进展[J].中国全科医学,2021,24(21):2744-2748. [www.chinagp.net]

TAN Z Q, HE L, JIANG Y X. Recent advances in molecular mechanism of metformin against gastrointestinal cancer in type 2 diabetics [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2744-2748.

**Recent Advances in Molecular Mechanism of Metformin against Gastrointestinal Cancer in Type 2 Diabetics** TAN Zhiqiang<sup>1</sup>, HE Li<sup>2</sup>, JIANG Yanxia<sup>3\*</sup>

1.Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

2.Department of Pathology, Jingdezhen No.1 People's Hospital, Jingdezhen 333000, China

3.Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

\*Corresponding author: JIANG Yanxia, Attending physician; E-mail: 760580768@qq.com

**【Abstract】** The morbidity and mortality rates of gastrointestinal cancers are increasing with the aging of population in China, such as esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer and colorectal cancer, seriously endangering people's health. Metformin has been used for type 2 diabetes since 1995, and has become a first-line drug for type 2 diabetes for its safe and stable anti-hyperglycemic and cardiovascular protective effects favored by endocrinologists. Meanwhile, epidemiological and clinical studies at home and abroad have confirmed that metformin can reduce the incidence rate of various tumors and improve the prognosis in type 2 diabetics, suggesting that chemoprophylaxis of gastrointestinal cancer may be a breakthrough obtained in cancer chemoprophylaxis. In this paper, the molecular mechanism of metformin against gastrointestinal cancer in diabetics was reviewed.

**【Key words】** Metformin; Digestive system neoplasms; Diabetes mellitus

糖尿病是一种以长期高血糖为特征的代谢性疾病,症状通常包括尿频、口渴和食欲增加。如果不及时治疗,糖尿病会引起多种并发症,其中急性并发症包括糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态或死亡;严重的长期并发症包括心血管疾病、卒中、慢性肾脏病、足部溃疡、神经损伤、眼睛损伤和

认知障碍<sup>[1]</sup>。二甲双胍是常用的降糖药,临床上主要用于2型糖尿病的治疗,其主要通过抑制肝脏中的胰高血糖素实现血糖降低<sup>[2]</sup>。二甲双胍有独特的优势:减轻体重,保护心脑血管,降低三酰甘油和总胆固醇,价格便宜,不良反应极少<sup>[3]</sup>。自1995年二甲双胍被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于2型糖尿病治疗以来,其因安全稳定的降糖效果及心血管保护作用而受到内分泌专家的青睐,并已成为2型糖尿病患者的一线治疗药物。二甲双胍能降低2型糖尿病患者的癌症发病率的观点最早由EWANS等<sup>[4]</sup>在2005年提出,目前研究证实,二甲双胍不仅能够使糖尿病患者多种肿瘤的发生率降低,而且还能使其预后得到改善<sup>[5]</sup>。本文就二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制进行综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060043);江西省自然科学基金资助项目(20192BAB215017)

1.330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院消化科

2.333000 江西省景德镇市,第一人民医院病理科

3.330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院内分泌科

\*通信作者:江妍霞,主治医师;E-mail:760580768@qq.com

本文数字出版日期:2021-04-30

## 1 二甲双胍抗肿瘤相关分子机制

与注射胰岛素或服用其他糖尿病治疗药物相比,服用二甲双胍的获益更大,并且二甲双胍降低糖尿病患者肿瘤发生率的作用与其剂量呈正相关<sup>[6]</sup>。进一步研究表明,二甲双胍不仅有抑制肿瘤细胞增殖的作用,还能诱导其凋亡及周期阻滞,在体内、体外均能发挥直接的抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>,提示二甲双胍有可能为肿瘤的治疗提供了一个新的辅助治疗选择。但目前二甲双胍抗肿瘤机制尚不十分明确,比较认可的观点为二甲双胍通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)通路和微小RNA(miRNA)发挥抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。AMPK通路是细胞能量代谢的重要途径,二甲双胍通过激活AMPK使三磷酸腺苷(ATP)消耗减少而生成增加,导致肿瘤细胞的合成受抑制,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。miRNA是内源性非编码RNA,在细胞生长发育、分化及细胞周期、细胞凋亡等许多重要的细胞活动过程具有重要的作用<sup>[10]</sup>。研究发现miRNA在许多肿瘤性疾病中均出现异常表达,并可作为肿瘤抑制因子或者肿瘤促进因子而在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。二甲双胍可以通过调控多种miRNA使肿瘤细胞的增殖受到抑制、侵袭性降低并抑制上皮间质转化(EMT)以及促进肿瘤细胞凋亡,从而达到抗肿瘤的目的,如胰腺癌、胆管癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胃癌等<sup>[11-14]</sup>。

## 2 二甲双胍抗食管癌的相关分子机制

食管癌是消化系统常见的恶性肿瘤,近些年其在我国的发病率不断升高,5年生存率出现下降趋势<sup>[15]</sup>。目前无论是手术还是放疗化疗治疗食管癌的临床效果及患者预后均不能令人满意,尽管目前有一些新药物(包括靶向药)应用于食管癌的治疗,但多数患者在完全缓解后出现其他部位的转移,预后依然较差。近期大量流行病学研究数据显示,二甲双胍能够有效减少多种实体肿瘤的发生、侵袭和转移<sup>[16]</sup>。LI等<sup>[15]</sup>用大鼠进行食管癌的体外实验,先诱导大鼠患上食管癌,再使用二甲双胍对其进行治疗,结果表明二甲双胍可以抑制食管癌细胞的生长且呈剂量依赖性,可以使肿瘤细胞周期停滞和促进肿瘤细胞凋亡。HONJO等<sup>[17]</sup>研究证明,因二甲双胍靶向肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),所以二甲双胍对食管肿瘤细胞的生长有抑制作用并且能够使食管肿瘤细胞对5-氟尿嘧啶(5-Fu)的敏感性增强。

胰岛素或胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)是食管癌细胞的重要生长因子。IGF与其受体结合后可以激活下游的PI3K/ATM/mTOR信号通路并促进食管癌细胞的增殖,而二甲双胍能抑制食管癌细胞IGF受体(IGF-IR)的表达,减少IGF-IR/PI3K/ATM/mTOR信号通路的激活,从而发挥抗食管癌作用<sup>[18-19]</sup>。有部分研究者致力于在肿瘤特有属性框架下对二甲双胍的多层面作用进行研究,发现二甲双胍在抑制肿瘤转移方面具有突出作用,不仅可以降低肿瘤细胞的侵袭性、调节肿瘤细胞的周期,还可以促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[20-23]</sup>。二甲双胍主要通过降低细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶的表达而发挥抑制食管癌细胞转移的作用<sup>[24]</sup>。此外,对食管癌细胞系的研究表明,二

甲双胍能通过下调miR-497而抑制miR-497/PELP1轴,抑制肿瘤形成并减弱肿瘤细胞迁移和侵袭的能力<sup>[18]</sup>。在一项基于瑞典糖尿病人群的队列研究中,与未使用二甲双胍者相比,使用二甲双胍者患食管癌的风险总体降低〔HR=0.68, 95%CI(0.54, 0.85)〕<sup>[25]</sup>,由此可见,二甲双胍能延缓食管癌的发展进程,降低食管癌发生率。

## 3 二甲双胍抗胃癌的相关分子机制

胃肠癌是发生于消化道的恶性肿瘤,也是全球主要的癌症相关致死性疾病。2015年我国胃癌及结直肠癌新增病例数量分别约为67.91万及37.63万<sup>[26]</sup>。虽然传统的治疗策略(手术切除病灶、术后化疗及辅助治疗)能一定程度地延长胃肠癌患者的生存期,但是仍然可能出现并发症、复发或肿瘤转移等情况,不能完全治愈,而新的技术以及药物用于治疗胃肠癌仍需进一步探索和研发。

体外实验已证实,二甲双胍能有效抑制胃癌细胞的生长,并且这种抑制作用呈剂量依赖性<sup>[27]</sup>。二甲双胍可以使肿瘤细胞周期停滞,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[28]</sup>,不仅如此,二甲双胍还能够抑制胃癌细胞的侵袭和转移,有研究发现与未应用二甲双胍者相比,应用二甲双胍患者血清培养出的胃癌细胞的侵袭能力明显被破坏<sup>[29]</sup>。胃癌的发病涉及mTOR的激活,抑制mTOR信号通路可以达到抑制胃癌的效果。HAN等<sup>[30]</sup>研究了二甲双胍对胃癌细胞及正常胃细胞凋亡情况的影响,发现二甲双胍主要通过AMPK/mTOR信号通路抑制生存素的表达来诱导人胃癌细胞的凋亡,同时在二甲双胍作用下胃癌细胞表现出剂量依赖性mTOR信号通路的减弱。随后在小鼠体内模型中同样证实,使用二甲双胍后肿瘤组织中mTOR信号通路被明显抑制,肿瘤体积变小<sup>[31]</sup>。

目前胃癌的治疗手段仍然有限,因此胃癌的预防具有极其重要的意义。胃癌的危险因素有很多,其中幽门螺杆菌感染是重要危险因素之一,根除幽门螺杆菌可以有效预防胃癌的发生。有研究纳入行幽门螺杆菌根除治疗的糖尿病患者(随访病例数为7266例,中位随访年限为7.1年),其中仅37例发生胃癌,表明使用二甲双胍能够显著降低胃癌发生率〔调整后的HR=0.49, 95%CI(0.24, 0.98)〕<sup>[32]</sup>。KIM等<sup>[33]</sup>进行的队列研究显示,与不使用二甲双胍治疗的糖尿病患者相比,使用二甲双胍治疗的糖尿病患者胃癌发生率低,表明二甲双胍可降低胃癌的发生风险,同时二甲双胍的用药持续时间与胃癌发生风险的降低呈正相关。最近一项荟萃分析结果显示,服用二甲双胍可以使胃癌发生风险降低24%<sup>[34]</sup>。

结直肠癌是全世界第三高发的恶性肿瘤,随着我国经济水平与人均寿命的提高,我国居民的结直肠癌发病率也呈现上升态势。WANG等<sup>[35-36]</sup>发现结直肠癌的EMT现象与肿瘤的进展相关,而这一转化过程可以被二甲双胍抑制,预示着2型糖尿病合并结直肠癌患者使用二甲双胍可以获得更好的生存预后。近年发现的结直肠癌中二甲双胍的作用机制还包括激活Wnt、Notch、TGF、JAK-STAT等多种信号通路<sup>[36]</sup>。同时二甲双胍在结直肠癌相关临床试验中多显示出积极的结果。早在2005年,EVANS等<sup>[4]</sup>通过对11876例新发糖尿病患者进行回顾性分析发现,与未服用二甲双胍的患者相比,

服用二甲双胍的患者肠癌的发生风险低。随后许多学者不断深入研究,一项纳入11项研究的荟萃分析结果显示,接受二甲双胍治疗的糖尿病患者结直肠癌的发生率降低25%<sup>[38]</sup>。HOSONO等<sup>[39]</sup>研究结果显示,26例结直肠癌患者连续每天服用250mg的二甲双胍后异常隐窝病灶明显减少。MIRANDA等<sup>[40]</sup>进行的研究共纳入50例难治性转移性结直肠癌患者,联合使用二甲双胍(850mg,2次/d)和5-FU治疗,主要观察终点是8周时肿瘤控制率,结果显示患者中位总生存期(overall survival, OS)为7.9个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为1.8个月,8周时达到肿瘤控制者11例(22%);达到肿瘤控制的11例患者中位OS为16.2个月,而且肥胖患者获益更加明显。以上数据证实使用二甲双胍治疗难治性晚期结直肠癌患者具有一定的潜在治疗活性,即二甲双胍在治疗糖尿病的同时具有治疗结直肠癌的作用。

#### 4 二甲双胍抗胰腺癌的相关分子机制

胰腺癌是一种恶性肿瘤,已成为第二大致死性肿瘤,仅次于肺癌<sup>[41]</sup>。对胰腺癌的探索研究发现,二甲双胍能通过增加miR-34a的表达而引起其靶蛋白Notch、Slug和Snail的表达量降低,从而抑制胰腺癌细胞EMT<sup>[42]</sup>。同时肿瘤的生长需要丰富的血供,这就依赖肿瘤新生血管的形成,而血管内皮生长因子(VEGF)是目前已知的血管新生促进因子中作用最强的。LI等<sup>[43]</sup>通过对胰腺癌细胞系进行研究发现,二甲双胍能抑制肿瘤的血管生成,其作用机制是上调miR-140-5p并使其靶向基因VEGF表达量降低,进而实现抑制肿瘤血管生成的作用。

回顾性病例对照研究发现,二甲双胍可降低2型糖尿病患者胰腺癌的发生率以及改善患者预后<sup>[44-45]</sup>。一项关于胰腺癌伴发糖尿病的研究共纳入1916例患者,其中接受二甲双胍治疗的患者1098例(57.3%),接受其他降糖药物治疗的患者818例(42.7%),结果显示使用二甲双胍治疗者和未使用二甲双胍治疗者平均生存期分别为5.5个月和4.2个月;在校正多项混杂因素后,使用二甲双胍治疗者与未使用二甲双胍治疗者相比,死亡风险降低12%,表明二甲双胍的使用与提高胰腺癌患者的生存时间有关<sup>[45]</sup>。对于胰腺神经内分泌癌患者,二甲双胍也有同样显著的保护作用。一项针对晚期胰腺神经内分泌癌的研究共纳入445例患者,结果显示,伴发糖尿病的患者中位PFS(32.0个月)显著长于无糖尿病患者(15.1个月)[调整后的HR=0.63,95%CI(0.50,0.90),P=0.0002]<sup>[46]</sup>。

#### 5 二甲双胍抗肝癌的相关分子机制

肝癌是一种恶性度非常高的恶性肿瘤,目前其确切的发病机制并不完全清楚。研究表明2型糖尿病可以使肝癌的发生风险增加2~3倍<sup>[47-49]</sup>。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)是联系脂质合成与肿瘤发生的重要纽带,目前已被认定是一种癌基因,是不良预后的分子标志物<sup>[50]</sup>。恶性肿瘤增殖和代谢旺盛,脂质合成代谢快<sup>[51]</sup>,因此抑制或降低FASN的表达或可以成为一种新的治疗癌症的方法。目前研究发现通过延长二甲双胍的作用时间或增加其药物浓度可以降低FASN蛋白的表达,从而减少肝癌细胞的增殖<sup>[52-53]</sup>,其机

制在于二甲双胍使HepG2细胞中的AMPK激活、抑制mTOR途径,从而降低FASN蛋白表达<sup>[54]</sup>。此外,二甲双胍还能诱导和改变与抗肿瘤机制相关的miRNAs的表达。在肝癌细胞中,二甲双胍通过激活AMPK通路而下调mTOR复合体和IGF-1/Akt通路,导致p53介导的细胞周期停滞,降低miR-23a,并减少肝癌细胞中cyclin D1和cyclin E的生成来抑制肝癌细胞的增殖<sup>[55-56]</sup>,但二甲双胍对癌细胞miRNA的作用是直接作用还是通过AMPK通路介导,尚待进一步研究证实。SINGH等<sup>[57]</sup>进行的荟萃分析结果显示,与未使用二甲双胍治疗者相比,二甲双胍可使2型糖尿病患者肝癌发生率减少50%,提示二甲双胍可有效降低肝癌发生率。

#### 6 结语

多数流行病学研究表明二甲双胍能有效抑制多种恶性肿瘤的发生和发展,并且有一定的治疗和改善预后的作用。此外,细胞和动物实验表明二甲双胍不仅能抑制肿瘤细胞增殖还能杀伤肿瘤细胞。因此,二甲双胍有成为抗癌药物或者辅助抗癌药物的潜力。目前临床试验已经证实二甲双胍可以有效延长多种消化道肿瘤(如食管癌、胃肠癌和胰腺癌)伴糖尿病患者的生存期;但是,二甲双胍对非糖尿病肿瘤患者是否具有同样的疗效,如果也有疗效,那么最合适的剂量是多少,这些仍需进一步探索。虽然关于二甲双胍的抗肿瘤机制研究仍然存在许多的不确定性,但随着科研水平的不断提高,对二甲双胍的抗肿瘤机制以及疗效进行更深入透彻的分析后,将来二甲双胍很有可能为消化系统肿瘤的治疗开辟新的天地。

作者贡献:谭志强进行文章的构思与设计,文献/资料整理,撰写论文;何立进行文献/资料收集;江妍霞进行论文的修订,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] SAEDI E, GHEINI M R, FAIZ F, et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments [J]. World J Diabetes, 2016, 7 (17): 412-422.
- [2] HAMEED A, ALI J, MUNAWAR K, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma: data from a developing country [J]. Med J Islam Repub Iran, 2018, 32: 1. DOI: 10.14196/mjiri.32.1.
- [3] HUSSAIN A, ALMENFI H F, ALMEHDEWI A M, et al. Laboratory features of newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. Cureus, 2019, 11 (5): e4716. DOI: 10.7759/cureus.4716.
- [4] EVANS J M, DONNELLY L A, EMSLIE-SMITH A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients [J]. BMJ, 2005, 330 (7503): 1304-1305. DOI: 10.1136/bmj.38415.708634.f7.
- [5] MOHTY M, CAVO M, FINK L, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: findings of a European retrospective chart review [J]. Eur J Haematol, 2019, 103 (2): 107-115. DOI: 10.1111/ejh.13264.
- [6] BRIDGEMAN S C, ELLISON G C, MELTON P E, et al.

- Epigenetic effects of metformin: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (7): 1553-1562.
- [7] PRYOR R, CABREIRO F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets [J]. *Biochem J*, 2015, 471 (3): 307-322.
- [8] SAINI N, YANG X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50 (2): 133-143. DOI: 10.1093/abbs/gmx106.
- [9] SUN Y, TAO C, HUANG X, et al. Metformin induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating an AMPK/p53/miR-23a/FOXA1 pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 2845-2853. DOI: 10.2147/ott.s99770.
- [10] WANG K. The ubiquitous existence of MicroRNA in body fluids [J]. *Clin Chem*, 2017, 63 (3): 784-785. DOI: 10.1373/clinchem.2016.267625.
- [11] KIM M Y, KIM Y S, KIM M, et al. Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation via decreased AMPK O-GlcNAcylation [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23 (4): 302-309.
- [12] KIM H J, LEE S, CHUN K H, et al. Metformin reduces the risk of cancer in patients with type 2 diabetes: an analysis based on the Korean National Diabetes Program Cohort [J]. *Medicine*, 2018, 97 (8): e0036. DOI: 10.1097/MD.00000000000010036.
- [13] XIE W, WANG L, SHENG H, et al. Metformin induces growth inhibition and cell cycle arrest by upregulating MicroRNA34a in renal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 29-37. DOI: 10.12659/msm.898710.
- [14] LI Y, LUO J, LIN M T, et al. Co-delivery of metformin enhances the antimetastatic tumor effect of doxorubicin by improving hypoxic tumor microenvironment [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16 (7): 2966-2979. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00199.
- [15] LI P D, LIU Z, CHENG T T, et al. Redox-dependent modulation of metformin contributes to enhanced sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (37): 62057-62068. DOI: 10.18632/oncotarget.18907.
- [16] 杨川, 姚凯文, 张华. 二甲双胍抗肿瘤与K-ras突变的相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24 (7): 1172-1174.  
YANG C, YAO K W, ZHANG H. The correlation between antitumor effects of metformin and K-ras gene mutation [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2016, 24 (7): 1172-1174.
- [17] HONJO S, AJANI J A, SCOTT A W, et al. Metformin sensitizes chemotherapy by targeting cancer stem cells and the mTOR pathway in esophageal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45 (2): 567-574. DOI: 10.3892/ijo.2014.2450.
- [18] WANG L, LI K, LIN X, et al. Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 22-31. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.014.
- [19] WANG Q L, SANTONI G, NESS-JENSEN E, et al. Association between metformin use and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a population-based cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (1): 73-78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000478.
- [20] QUEIROZ E A, PUUKILA S, EICHLER R, et al. Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e98207. DOI: 10.1371/journal.pone.0098207.
- [21] DOWLING R J, ZAKIKHANI M, FANTUS I G, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (22): 10804-10812.
- [22] ALALEM M, RAY A, RAY B K. Metformin induces degradation of mTOR protein in breast cancer cells [J]. *Cancer Med*, 2016, 5 (11): 3194-3204. DOI: 10.1002/cam4.896.
- [23] RODRIGEZ-GOZALEZ A, LIN T, IKEDA A K, et al. Role of the aggregate pathway in cancer: targeting histone deacetylase 6-dependent protein degradation [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (8): 2557-2560.
- [24] JOO M K, PARK J J, CHUN H J. Additional benefits of routine drugs on gastrointestinal cancer: statins, metformin, and proton pump inhibitors [J]. *Dig Dis*, 2018, 36 (1): 1-14. DOI: 10.1159/000480149.
- [25] FUJIHARA S, KATO K, MORISHITA A, et al. Antidiabetic drug metformin inhibits esophageal adenocarcinoma cell proliferation in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46 (5): 2172-2180.
- [26] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [27] DAUGAN M, DUFAY W A, D'HAYER B, et al. Metformin: an anti-diabetic drug to fight cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113 (Pt A): 675-685.
- [28] GUO H, KONG W, ZHANG L, et al. Reversal of obesity-driven aggressiveness of endometrial cancer by metformin [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9 (10): 2170-2193.
- [29] GAO L, LV G, LI R, et al. Glycochenodeoxycholate promotes hepatocellular carcinoma invasion and migration by AMPK/mTOR dependent autophagy activation [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 215-223. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.009.
- [30] HAN G, GONG H, WANG Y, et al. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16 (1): 77-87. DOI: 10.4161/15384047.2014.987021.
- [31] LIU S, YUE C, CHEN H Q, et al. Metformin promotes Beclin1-dependent autophagy to inhibit the progression of gastric cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 4445-4455.
- [32] CHEUNG K S, CHAN E W, WONG A Y S, et al. Metformin use and gastric cancer risk in diabetic patients after Helicobacter pylori eradication [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111 (5): 484-489. DOI: 10.1093/jnci/djy144.
- [33] KIM Y I, KIM S Y, CHO S J, et al. Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39 (8): 854-863. DOI: 10.1111/apt.12660.

- [34] ZHOU X L, XUE W H, DING X F, et al. Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (33) : 55622-55631.
- [35] WANG Y, WU Z, HU L. Epithelial-mesenchymal transition phenotype, metformin, and survival for colorectal cancer patients with diabetes mellitus II [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 2520581. DOI: 10.1155/2017/2520581.
- [36] WANG Y, WU Z, HU L. The regulatory effects of metformin on the [SNAIL/miR-34] : [ZEB/miR-200] system in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) for colorectal cancer (CRC) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 45-53. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.006.
- [37] HUANG W S, LIN C T, CHEN C N, et al. Metformin increases the cytotoxicity of oxaliplatin in human DLD-1 colorectal cancer cells through down-regulating HMGB1 expression [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (8) : 6943-6952. DOI: 10.1002/jcb.26898.
- [38] NIE Z, ZHU H, GU M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54 (11) : 2636-2642. DOI: 10.1080/13880209.2016.1176057.
- [39] HOSONO K, ENDO H, TAKAHASHI H, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial [J]. *Cancer Prev Res: Phila*, 2010, 3 (9) : 1077-1083. DOI: 10.1158/1940-6207.capr-10-0186.
- [40] MIRANDA V C, BRAGHIROLI M I, FARIA L D, et al. Phase 2 trial of metformin combined with 5-fluorouracil in patients with refractory metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15 (4) : 321-328.e1. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.011.
- [41] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (11) : 2913-2921.
- [42] CIFARELLI V, LASHINGER L M, DEVLIN K L, et al. Metformin and rapamycin reduce pancreatic cancer growth in obese prediabetic mice by distinct microRNA-regulated mechanisms [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (5) : 1632-1642. DOI: 10.2337/db14-1132.
- [43] LI Y, LI L, ZHANG G, et al. Crucial microRNAs and genes in metformin's anti-pancreatic cancer effect explored by microRNA-mRNA integrated analysis [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36 (1) : 20-27. DOI: 10.1007/s10637-017-0508-2.
- [44] CHAITEERAKIJ R, PETERSEN G M, BAMLET W R, et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (16) : 1898-1904. DOI: 10.1200/jco.2015.63.3511.
- [45] AMIN S, MHANGO G, LIN J, et al. Metformin improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and pre-existing diabetes: a propensity score analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111 (9) : 1350-1357. DOI: 10.1038/ajg.2016.288.
- [46] PUSCEDDU S, VERNIERI C, DI MAIO M, et al. Metformin use is associated with longer progression-free survival of patients with diabetes and pancreatic neuroendocrine tumors receiving everolimus and/or somatostatin analogues [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2) : 479-489.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.010.
- [47] EL-SERAG H B. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 Suppl 1) : S27-34.
- [48] DECENSI A, PUNTONI M, GOODWIN P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Prev Res Phila Pa*, 2010, 3 (11) : 1451-1461. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157.
- [49] EL-SERAG H B, RICHARDSON P A, EVERHART J E. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (8) : 2462-2467.
- [50] RAHMAN M T, NAKAYAMA K, ISHIKAWA M, et al. Fatty acid synthase is a potential therapeutic target in estrogen receptor-/progesterone receptor-positive endometrioid endometrial cancer [J]. *Oncology*, 2013, 84 (3) : 166-173. DOI: 10.1159/000342967.
- [51] SWIERCZYNSKI J, SLEDZINSKI T. Metabolic and regulatory function of fatty acid synthase [J]. *Postepy Biochem*, 2012, 58 (2) : 175-185.
- [52] ZHENG L, YANG W, WU F, et al. Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (19) : 5372-5380. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0203.
- [53] SHI W Y, XIAO D, WANG L, et al. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e275. DOI: 10.1038/cddis.2012.13.
- [54] 彭晓韧, 刘燕, 邹大进, 等. 二甲双胍对人肝癌细胞 HepG2 增殖及脂肪酸合酶的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28 (4) : 360-364.
- [55] SUN Y, TAO C, HUANG X, et al. Metformin induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating an AMPK/p53/miR-23a/FOXA1 pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2845-2853. DOI: 10.2147/ott.s99770.
- [56] MIYOSHI H, KATO K, IWAMA H, et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45 (1) : 322-332. DOI: 10.3892/ijo.2014.2419.
- [57] SINGH S, SINGH P P, SINGH A G, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (6) : 881-892. DOI: 10.1038/ajg.2013.5.

(收稿日期: 2021-01-07; 修回日期: 2021-03-02)  
(本文编辑: 贾萌萌)

· 罕见病系列研究 ·

## EDA 基因新发变异致少汗性外胚层发育不良一例报道并文献复习

祁婧, 裴玉英, 逯军\*



扫描二维码查看  
原文+培训视频

**【摘要】** 外胚层发育不良是一组罕见的先天性疾病, 主要累及外胚层来源的器官, 如指甲、牙齿、头发和汗腺等, 造成其结构及功能异常。EDA 基因是少汗性外胚层发育不良 (HED) 的致病基因。HED 患儿易发生高热, 高热严重者可造成死亡。本文总结了 1 例 EDA 基因 c.852T>A 新发变异所致 HED 患儿的临床及基因突变情况, 丰富了该病的基因突变谱, 以增强临床对该罕见病的认识。

**【关键词】** 外胚层发育不良症, 少汗性, 常染色体隐性; EDA 基因; 半合子; 遗传变异

**【中图分类号】** R 729 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.168

祁婧, 裴玉英, 逯军. EDA 基因新发变异致少汗性外胚层发育不良一例报道并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2749-2751, 2756. [www.chinagp.net]

QI J, PEI Y Y, LU J. Hypohidrotic Ectodermal dysplasia caused by a novel mutation of the EDA gene: a case report and literature review [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2749-2751, 2756.

### Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by a Novel Mutation of the EDA Gene: a Case Report and Literature Review

QI Jing, PEI Yuying, LU Jun\*  
Department of Pediatrics, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

\*Corresponding author: LU Jun, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: Lu139762@163.com

**【Abstract】** Ectoderm dysplasia is a group of rare congenital diseases that mainly affect organs originating in the ectoderm, such as nails, teeth, hair, and sweat glands, causing abnormalities in their structure and function. EDA gene is the pathogenic gene of hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED). Children with HED are prone to high fever, and even severe fever that can cause death. We summarized the clinical features and gene mutation characteristics of HED caused by a novel c.852T>A mutation in the EDA gene, and reviewed relevant literature to improve clinicians' awareness of this rare disease.

**【Key words】** Ectodermal dysplasia, hypohidrotic, autosomal recessive; EDA gene; Hemizygote; Genetic variation

外胚层发育不良 (ectodermal dysplasia, ED) 由 THURMAN<sup>[1]</sup> 在 1848 年首次报道。ED 是一种罕见的先天性遗传疾病, 主要累及外胚层来源器官, 如皮肤及其附属器官、牙齿、眼等, 造成其结构及功能异常<sup>[2]</sup>。目前报道的 ED 发病率为 1/5 000~1/10 000<sup>[3]</sup>。临床中依据有无出汗将 ED 分为有汗性外胚层发育不良 (hidrotic ectodermal dysplasia) 和少汗/无汗性外胚层发育不良 (hypohidrotic or anhidrotic ectodermal dysplasia, HED 或 EDA), 但少汗性 ED 较无汗性 ED 表型轻。有汗性 ED 为常染色体显性遗传, 男女发病率无差异; 而 HED 在遗传上具有明显的异质性, 其中以 EDA 基因突变所致 X 连锁少汗性外胚层发育不良 (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, XLHED) 最为常见<sup>[4]</sup>。XLHED 患儿易发生高热, 严重时可能造成死亡, 有研究报道 XLHED 的死亡率

约为 30%<sup>[5]</sup>。X 连锁隐性遗传方式下男性 XLHED 患者表现为全部或大部分临床症状, 女性携带者由于 X 染色体失活而一般无明显表型或表型较轻, 故男性发病率大于女性。本文回顾性分析了 1 例 XLHED 患儿的临床资料及基因检测结果, 并首次报道了 EDA 基因 c.852T>A 半合子变异。

#### 1 病例简介

患儿, 男, 5 个月龄, 因发热 2 周于 2020-03-10 入住中南大学湘雅医学院附属海口医院。患儿 2 周前出现不明原因发热, 热峰 39.1℃, 无肢体抖动, 无寒战及抽搐, 无皮疹、气促、咳嗽、呕吐、腹泻, 外院予抗生素和对症治疗后体温可降至正常, 但易反复。患儿 2 个月前曾因咳嗽 10 余天、发热 1 d、抽搐 1 次于外院住院, 诊断为“支气管肺炎; 小儿惊厥; 巨细胞病毒感染”。患儿为第二胎第二产, 足月娩出, 出生时无产伤及窒息史。患儿父母均体健, 非近亲结婚, 患儿哥哥 3 岁, 体健。患儿入院体格检查: 体温 38.9℃, 发育正常, 营养中等, 头发及眉毛稀疏 (见图 1), 毛发淡黄, 咽部无充血, 心肺腹部无异常。外院检查结果: 降钙素原、红

570208 海南省海口市, 中南大学湘雅医学院附属海口医院儿科  
\*通信作者: 逯军, 教授, 博士生导师;  
E-mail: Lu139762@163.com  
本文数字出版日期: 2021-03-30

细胞沉降率、抗链球菌溶血素“O”、类风湿因子、肾功能、电解质、血培养均未见异常；G试验及T-spot试验均为阴性；腹部彩超示肝胆脾未见异常，腹腔未见液体或肿块；胸部X线检查示双肺纹理增强、模糊；鼻窦CT示左侧上颌窦及双侧筛窦部分黏膜增厚；电子鼻咽镜示鼻未见异常；颅脑MRI增强示双侧侧脑室、双侧额颞部脑外间隙轻度增宽。本院检查结果：血常规：白细胞计数（WBC） $13.52 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞分数（L）58.5%，中性粒细胞分数（N）33.7%，红细胞计数（RBC） $4.28 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白（Hb）101 g/L，血小板计数（PLT） $388 \times 10^9/L$ ；二便常规未见异常；血生化未见异常；呼吸道病原体九项、巨细胞病毒及EB病毒免疫球蛋白（Ig）M抗体均未见异常；胸部CT示左肺及右肺下叶散在渗出，考虑炎症；上腹部CT未见明确病变；IgA、IgG及IgM未见异常；细胞免疫： $CD_3^+CD_4^+$  1 176 个/ $\mu l$ ， $CD_3^+CD_8^+$  1 480 个/ $\mu l$ ， $CD_3^+$  2 816 个/ $\mu l$ ，均未见异常；骨髓穿刺结果未见异常；血串联质谱、尿有机酸分析均未见异常。入院诊断：（1）支气管肺炎；（2）副鼻窦炎；（3）轻度贫血。先后予美洛西林钠舒巴坦及头孢哌酮舒巴坦抗感染和退热药物对症治疗后体温可稍下降，仍易反复，因尿巨细胞病毒DNA阳性加用更昔洛韦抗病毒治疗后转为低热。因患儿头发稀少，热退时无汗出，追问患儿病史哭闹时无汗出，临床上疑诊为HED，住院期间予以完善基因检测，经抗感染等治疗2周后症状好转，家属要求办理自动出院手续。



图1 患儿头面部

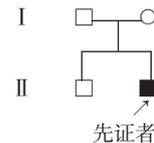
Figure 1 The head and face of this infant with hypohidrosis ectodermal dysplasia

## 2 基因突变分析

2.1 血液样本采集及基因检测方法 取得家长的知情同意后，采集患儿及其父母和哥哥外周血，乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝，送至北京康旭医学检验有限公司进行基因检测。提取患儿及其亲属的基因组DNA，通过测序仪进行二代基因检测，获得靶向区域变异位点的信息。EDA基因 exon7 引物序列为：正向5' -GCCTGGCAGCTGCTTTACAA-3'，反向3' -AATCAGATGGCAGGGTGTGG-5'。PCR扩增后合成引物，

行一代测序验证排除假阳性结果。

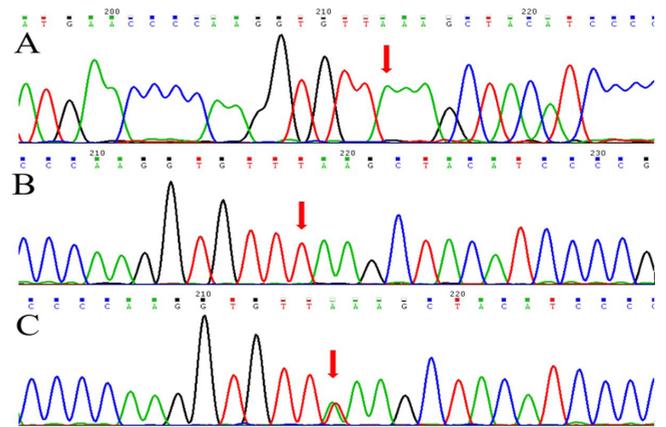
2.2 基因检测结果分析 基因检测结果提示患儿EDA基因第7号外显子上的c.852T>A存在单核苷酸错义变异，属于半合子变异；在HGMD Professional、PubMed、Clinvar数据库进行检索、比对，明确存在该变异的病例目前尚无文献报道。本次基因测序结果显示，患儿基因序列全长为391个氨基酸，包括54个 $\alpha$ -螺旋、88个 $\beta$ -折叠，39个 $\beta$ -转角；各种二级结构所占的百分比： $\alpha$ -螺旋占13.81%、 $\beta$ -折叠占22.51%、 $\beta$ -转角占9.97%、无规则卷曲占53.71%。c.852T>A（p.Phe284Leu）为错义突变，导致第284号氨基酸由苯丙氨酸变成亮氨酸，该变异可能导致蛋白质功能受到影响。此外，参考多个数据库均提示本变异为非多态性变化，在人群中发生的频率极低。本例患儿存在半合子突变，母亲为杂合变异，父亲未发现相同变异；结合家系分析结果，该患儿错义变异源于其母亲，符合X连锁隐性遗传规律（家系图谱见图2，基因测序图见图3）。



注：○代表女性，□代表男性

图2 患儿家系图谱

Figure 2 A two-generation pedigree map of this infant with hypohidrosis ectodermal dysplasia



注：A表示患儿，B表示其父亲，C表示其母亲，患儿及母亲均存在EDA c.852T>A半合子变异；箭头指示突变（变异）位点

图3 患儿基因测序结果

Figure 3 Gene sequencing results of this infant found with hypohidrosis ectodermal dysplasia

尽管c.852T>A变异致病性未见文献报道，但同一位点c.852T>G变异的致病性已有文献报道<sup>[1]</sup>，此外，根据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）评级对其进行评级为疑似致病。结合患儿临床表现及基因检测结果分析，推测该变异为患儿的致病性变异，即EDA基因c.852T>A变异可导致XLHED。由于结果回报时患儿已出院，故电话告知其家属该病目前尚无有效的治疗方法，因患儿体温极易受外界环境影响，因此可将其置于低温环境以避免高热的发生。

### 3 讨论

据文献报道,大多数XLHED是由EDA基因突变引起的,该基因位于染色体Xq12-q13.1上,包含8个外显子和7个内含子,共编码391个氨基酸<sup>[4]</sup>。EDA基因编码的跨膜蛋白EDA为肿瘤坏死因子家族的成员之一。目前已在EDA基因上发现超过300个变异位点,变异的形式包括错义变异、无义变异、剪接点变异、缺失或插入变异、分子重排等,其中错义变异占大部分,约4/5的病例仅存在一个变异,少数病例可同时存在多种类型的复合变异<sup>[6]</sup>。CAÑUETO等<sup>[7]</sup>、陈建军等<sup>[8]</sup>、TONG<sup>[9]</sup>、ZHANG等<sup>[10]</sup>报道均显示,95%的变异发生在exon1、3、5、8及9,本文报道的患儿c.852T>A变异位点位于exon7,与大多数文献报道不同。

EDA蛋白为II型三聚体的单次跨膜蛋白,与其受体结合后会进一步激活核因子κB(NF-κB)信号通路,调节基因表达,最终诱导外胚层的附属器官的发育。NF-κB信号通路对牙齿、毛发和外分泌腺等组织和器官的形态和功能起决定性作用,在胚胎期的发育过程中具有重要作用<sup>[6]</sup>。

HED主要累及外胚层来源的器官,可造成相应器官结构、功能异常。HED的3个典型特征是毛发发育不良(毛发稀少)、无汗或少汗和牙髓不足(先天性牙齿缺失),其中最主要的特点为指(趾)甲、毛发发育不良,其他症状还包括皮肤光滑干燥、眼眶周围色素沉着及皱纹,面容异常如前额突出、鼻梁塌陷,易患呼吸道感染等<sup>[11]</sup>。临床上HED并不全表现为终生无汗。王福喜等<sup>[12]</sup>研究表明,部分HED患者随着生长发育在青春期出现有汗,部分HED患者无汗症状随着年龄增长得到改善。

HED临床累及多系统,但部分患者以非典型症状起病,以不常见系统受累为主,临床上仍需警惕本病可能,如苏冠羽等<sup>[13]</sup>报道1例8岁女患儿因左眼突发眼痛、视力下降1周就诊,既往反复双眼畏光、流泪病史4年,但查体发现眉毛脱落及无头发,牙齿缺如,双手掌及手背皮肤过度角化,确诊为HED。故而加强对本病的认识可早期诊断,减轻患儿及其家属心理及经济负担,对降低死亡率具有重要意义。

此外,临床上尚有HED伴免疫缺陷综合征类型,如林文浩等<sup>[14]</sup>报道1例HED伴免疫缺陷的1个月余男患儿,提示临床医师遇到发热不易缓解而诊断为HED时需警惕伴有免疫缺陷的可能。

碘淀粉试验是诊断XLHED有效的方法,该试验在男女中表现出明显差异。男性患者由于背部无汗,故无变色情况,而女性携带者的背部可有斑片状的出汗,出汗造成淀粉湿潮,遇碘后变蓝色。应用该试验可鉴别XLHED携带者与女性常染色体遗传HED。基因检测有助于确诊并提供分子学的产前诊断,进一步提供遗传咨询有助于减少出生缺陷。

目前研究证实造血干细胞移植和造血细胞移植在临床上有一定的实用价值<sup>[15]</sup>。美国食品和药品监督管理局(FDA)已批准重组EDA为基础的基因治疗可用在XLHED患者,为人类纠正发育异常提供了新的替代治疗方案<sup>[16]</sup>。SCHNEIDER等<sup>[5]</sup>对经基因检测确诊的3名XLHED胎儿羊

膜腔内注射Fc-EDA蛋白(即由EDA的受体结合结构域和人IgG1的Fc结构域组成的重组融合蛋白)而诱导功能性汗腺、睑板腺和牙齿的发育,明显改善了XLHED临床症状,但该技术尚在临床试验阶段,未能在临床大量开展。对于大多数XLHED患者,暂无特异性治疗方法,仅以对症支持为主,治疗目标包括预防体温过高、干眼症、呼吸道感染,关注牙齿健康等。对于有美容需求的患儿可戴假发及进行部分或全口义齿修复<sup>[17]</sup>。XLHED严重者幼儿时期可发现反复发作的高热,甚至导致死亡,因而应及时地诊断并采取相应的应对措施,从而预防高热发作、减少并发症、改善生存质量及降低死亡率。

综上所述,EDA基因c.852T>A突变导致了XLHED。本例患儿为国内外首次报道,扩充了HLHED的基因变异谱,对于存在毛发发育不良(毛发稀少)、无汗或少汗和牙髓不足(先天性牙齿缺失)等症状的患儿应尽早完善基因检测,进行遗传诊断及产前咨询,减轻家庭及社会负担。

作者贡献:祁婧负责文章的构思与设计、病例资料的收集、整理、文章的撰写以及论文修订;裴玉英对文章部分内容、语言表达给予建议及修改;谭军负责整篇文章的审核及指导,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] THURNAM J. Two cases in which the skin, hair and teeth were very imperfectly developed [J]. *Med Chir Trans*, 1848, 31(1): 71-82. DOI: 10.1177/095952874803100108.
- [2] VISINONI A F, LISBOA-COSTA T, PAGNAN N A, et al. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review [J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149(9): 1980-2002. DOI: 10.1002/ajmg.a.32864. PMID: 19681154.
- [3] WANG Y, HE J, DECKER A M, et al. Clinical outcomes of implant therapy in ectodermal dysplasia patients: a systematic review [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 45(8): 1035-1043. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.03.011.
- [4] TRZECIAK W H, KOCZOROWSKI R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update [J]. *J Appl Genet*, 2016, 57(1): 51-61. DOI: 10.1007/s13353-015-0307-4.
- [5] SCHNEIDER H, FASCHINGBAUER F, SCHUEPBACH-MALLEPELL S, et al. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1604-1610. DOI: 10.1056/NEJMoa1714322.
- [6] ANBOUBA G M, CARMANY E P, NATOLI J L. The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a systematic review [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(4): 831-841. DOI: 10.1002/ajmg.a.61493.
- [7] CAÑUETO J, ZAFRA-COBO M I, CIRIA S, et al. A novel EDA gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2011, 102(9): 722-725. DOI: 10.1016/j.ad.2011.04.004.

· 罕见病系列研究 ·

# 脂蛋白脂酶基因突变致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎一例报道并文献复习



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

许锦平, 白海涛, 姚拥华, 陈先睿\*

**【摘要】** 高三酰甘油血症性胰腺炎 (HTGP) 常发生在伴有血脂异常 (包括 I 型、IV 型及 V 型血脂异常) 的患者中, 或继发于其他疾病。虽然 HTGP 的临床症状与其他病因引起的急性胰腺炎相似, 但 HTGP 常与更严重的临床症状和并发症有关, 因此需加强对该病的认识。本文报道了 1 例脂蛋白脂酶基因突变所致儿童 HTGP 病例并复习了相关文献, 建议对疑似该病患者早期进行基因检测, 以为临床早期诊治提供参考及更好地改善患者预后。

**【关键词】** 胰腺炎; 高甘油三酯血症; 脂蛋白脂酶; 基因检测; 突变, 误义; LPL 基因; 乳糜微粒; 病例报告

**【中图分类号】** R 576 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.610

许锦平, 白海涛, 姚拥华, 等. 脂蛋白脂酶基因突变致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎一例报道并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2752-2756. [www.chinagp.net]

XU J P, BAI H T, YAO Y H, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis caused by lipoprotein lipase gene mutation in children: a case report and literature review [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (21): 2752-2756.

## Hypertriglyceridemic Pancreatitis Caused by Lipoprotein Lipase Gene Mutation in Children: a Case Report and Literature Review

XU Jinping, BAI Haitao, YAO Yonghua, CHEN Xianrui\*  
Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University/Pediatric Key Laboratory of Xiamen/Institute of Pediatrics, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, China

\*Corresponding author: CHEN Xianrui, Attending doctor; E-mail: chenxianruimiao@163.com

**【Abstract】** Hypertriglyceridemic pancreatitis (HTGP) often occurs in patients with dyslipidemia (including types I, IV and V) or secondary to other diseases. Although the clinical symptoms of HTGP are similar to those of acute pancreatitis caused by other etiologies, HTGP is often associated with more severe clinical symptoms and complications, thus it is necessary to improve the awareness of this disease. In this paper, we reported a child with HTGP caused by lipoprotein lipase gene mutation and reviewed relevant studies, and recommended that genetic testing should be performed early for patients with suspected HTGP, to provide a reference for clinical early diagnosis and treatment, as well as the improvement of prognosis of this disease.

**【Key words】** Pancreatitis; Hypertriglyceridemia; Lipoprotein lipase; Genetic testing; Mutation, missense; LPL gene; Chylomicrons; Case reports

在过去十余年里, 虽然儿童急性复发性胰腺炎 (acute recurrent pancreatitis, ARP) 诊断率不断升高, 但 ARP 仍属于儿科相对少见的疾病。成人 ARP 的病因主要与饮酒、吸烟、胰腺坏死及高脂血症等有关, 而儿童 ARP 的病因主要与自身免疫和遗传因素有关<sup>[1-3]</sup>, 但无论是成人还是儿童, 高脂血症均可能是 ARP 的独立危险因素<sup>[1-2,4]</sup>。脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是脂质代谢的关键酶, 主要由脂肪细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞及巨噬细胞等实质细胞合成并分泌入血。LPL 以载脂蛋白 C2 (Apo C2) 为协同因子, 可将极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒 (chylomicrons,

### 本文要点:

近十余年来儿童急性复发性胰腺炎诊断率不断升高, 但急性复发性胰腺炎仍属于儿科相对少见的疾病。本文报道了 1 例脂蛋白脂酶基因突变所致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎病例的诊治经过, 并通过文献复习对脂蛋白脂酶基因突变所致高三酰甘油血症性胰腺炎的基因遗传特点及临床诊疗思路进行了讨论, 有助于提高临床医生对该病的关注及该病危害的认识。

361003 福建省厦门市, 厦门大学附属第一医院儿科 厦门市儿科重点实验室 厦门大学医学院儿童医学研究所

\*通信作者: 陈先睿, 主治医师;

E-mail: chenxianruimiao@163.com

本文数字出版日期: 2021-03-30

CM) 等富含三酰甘油的脂蛋白水解为游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 因此 LPL 缺乏会导致 CM 大量堆积并导致患者空腹血浆三酰甘油水平明显升高<sup>[5]</sup>。国内外研究均表明高脂血症性胰腺炎 (hyperlipidemic pancreatitis, HLP) 患者存在 LPL 基因突变<sup>[6-7]</sup>。本文报道了 1 例 LPL 基因突变所致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎 (hypertriglyceridemic pancreatitis,

HTGP) 病例, 并进行了文献复习, 以期提高临床医生对该病的关注及该病危害的认识。

## 1 病例简介

患儿, 女, 11岁, 因“进食少量猪肝及姜母鸭后出现腹痛、呕吐1d”而于2020-01-11由他院转入厦门大学附属第一医院儿科。患儿为足月顺产(第一胎第一产), 出生体重为2.8 kg, 无窒息抢救史, 采用母乳喂养, 生长发育正常并按时添加了辅食; 对花粉过敏。患儿平素饮食多为青菜、瘦肉, 不喜油腻, 2019-11-30因进食稀饭、鸡蛋后出现腹痛、呕吐半天而就教于他院, 查血三酰甘油为6.08 mmol/L(参考范围: 0.50~1.70 mmol/L), 总胆固醇为1.89 mmol/L(参考范围: 3.10~5.20 mmol/L), 脂肪酶为985.8 U/L(参考范围: 5.6~51.3 U/L), 淀粉酶为964.4 U/L(参考范围: 20.0~220.0 U/L); 行腹部CT检查示胰腺及周围改变, 胰腺炎可能, 出血坏死性不排除; 行腹部彩超检查示胰腺肿大伴周围少量积液, 脾脏轻度增大, 肝胆未见明显异常; 行胰腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查示胰腺体部周围渗出, 考虑胰腺炎。他院最终诊断为“急性胰腺炎、高三酰甘油血症(hypertriglyceridemia, HTG)、继发细菌感染”并收住院, 予以禁食、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染、奥曲肽抑制胰酶分泌、奥美拉唑抑酸及补液等处理。2019-12-04患儿恢复流质饮食, 2019-12-08出院; 出院后继续口服奥美拉唑(20 mg/次, 1次/d)、头孢地尼(50 mg/次, 2次/d)、酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(1 g/次, 3次/d), 1周后停药并保持清淡饮食。2020-01-11患儿因进食少量猪肝及姜母鸭后出现腹痛、呕吐1d而再次就教于他院, 查血三酰甘油>56.50 mmol/L, 脂肪酶为343.3 U/L, 淀粉酶为341.8 U/L; 行腹部彩超检查示急性胰腺炎, 门诊予禁食后患儿家长要求转入厦门大学附属第一医院进行治疗。患儿此次入院后查血三酰甘油为13.54 mmol/L, 脂肪酶为231.5 U/L, 淀粉酶为256.0 U/L, 血钠为126 mmol/L(参考范围: 130~150 mmol/L), 且血标本浑浊、呈现奶酪样改变; 行肝、胆、胰、脾CT检查示胰腺肿大, 内未见明显坏死区域, 胰腺边缘模糊, 周围渗出明显; 行腹部彩超检查示胰腺尾部略肿大伴周围不规则回声区, 考虑胰腺炎性渗出; 行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)示胆囊饱满、胰腺体尾部饱满且信号不均匀、胰周脂肪间隙模糊, 考虑炎症。综合考虑患儿为急性胰腺炎、高脂血症, 遂予以禁食、持续胃肠减压、补液等对症支持治疗, 并采用乌司他丁抑制蛋白酶、生长抑素抑制胰酶分泌、奥美拉唑保护胃黏膜, 同时间断使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(分别于2020-01-12至2020-01-15、2020-01-18至2020-01-22使用)联合甲硝唑(于2020-01-12至2020-01-15使用)预防感染; 治疗11d后复查血三酰甘油为5.47 mmol/L(轻度升高), 总胆固醇为6.82 mmol/L, 脂肪酶、淀粉酶正常, 遂予以出院。

患儿出院后遵医嘱保持低脂饮食(婴儿米粉10 g+小百肽全营养配方粉1.5勺+鱼皮胶原蛋白肽4 g冲泡, 100 ml/次, 1次/6h)+清水捞菜饮食, 同时服用小儿善存片以补充多元维生素。2020-02-26患儿无明显诱因下出现腹痛、呕吐并再次入住厦门大学附属第一医院儿科。入院查体: 体温

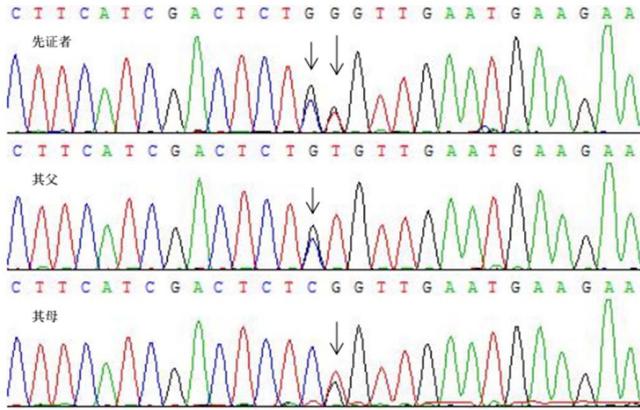
为36.4℃, 心率为96次/min, 呼吸频率为22次/min, 体重为29 kg, 发育正常, 意识清晰, 倦怠面容, 皮肤未见黄色瘤, 腹部紧张、触痛, 左上中腹压痛明显、反跳痛可疑阳性; 查血三酰甘油为127.51 mmol/L, 总胆固醇为20.06 mmol/L, 脂肪酶为685.4 U/L, 淀粉酶为841.0 U/L, 血钠为129 mmol/L; 行B超检查提示胰腺形态饱满、回声增强, 主胰管未见扩张, 胰腺炎性改变; 行血尿串联质谱分析(送福州金域医学检验所进行检测)及风湿免疫全套检查均未见明显异常; 遂予以禁食、抑制胰酶分泌、降脂治疗等, 患儿经治疗后好转。

鉴于患儿父母非近亲结婚, 父亲于2016年因胰腺炎、高脂血症而于他院住院治疗(当时查血三酰甘油为4.20 mmol/L, 总胆固醇为6.62 mmol/L)且近3年均口服降脂药物非诺贝特, 母亲血三酰甘油为2.52 mmol/L, 因此建议患儿及其父母进行基因检测。待告知患儿父母基因检测的目的及意义并征得其同意后签署知情同意书, 抽取患儿及其父母外周血并送福州金域医学检验所进行检测, 具体如下: 先采用QIAamp DNA提取试剂盒(QIAGEN公司)抽提患儿基因组DNA并测量其吸光度值及浓度; 将提取的DNA采用DNA酶片段化并采用磁珠法进行纯化, 之后进行PCR扩增并连接上接头序列, 经TruSight One Sequencing Panel(Illumina Inc, USA)两次捕获及纯化、PCR再次扩增和纯化后获得最终文库; 使用MiSeq测序仪(Illumina Inc, USA)对4 811个相关基因外显子区进行测序, 并采用BWA算法、仪器默认设置比对参考序列(UCSC hg19), 结合文献报道进行注释; 最后经筛选并结合患儿临床资料及PolyPhen2、LRT、Mutation Taster等生物信息学软件预测结果对各个基因功能、突变情况及遗传模式进行分析, 发现可疑候选突变时针对相应位点设计PCR引物并进行扩增及Sanger测序验证, 同时对患儿父母相应基因位点进行检测。

患儿同时发现已报道的具有致病性的LPL基因第6外显子区错义突变c.835C>G和c.836T>G(见图1), 并分别来源于其父亲和母亲, 后经检索发现两篇LPL缺乏症患者LPL基因第6外显子区c.835C>G突变导致脂蛋白酶活性降低的报道<sup>[8-9]</sup>, 也发现LPL基因第6外显子区c.836T>G突变导致酶活性完全丧失的体外实验<sup>[9]</sup>。

## 2 讨论

2.1 LPL基因及其突变情况 人LPL基因位于染色体8p22, 包含10个外显子及9个内含子, 长约35 kb, 编码由475个氨基酸组成的LPL, 涉及27个氨基酸残基信号肽。LPL基因具有N端区和C端区两个结构域, 其中N端区第279~282个及第292~304个氨基酸是LPL肝素结合位点, 而C端区LPL肝素结合位点则在第319、403、405、407个及第413~414个氨基酸, 且该部位是LPL的催化活性部位。与N端区相比, C端区能更好地增加VLDL、CM与肝素的结合, 但与全长LPL基因相比, C端区结合LDL的效率却不到10%<sup>[10]</sup>。由于LPL基因高度保守的第4~6外显子既是脂质及肝素的结合部位, 也是酶的催化活性部位, 因此多数LPL基因外显子区错义突变集中在该区域。LPL基因第4~6外显子区位点突变或缺失可导致LPL活性降低或消失, 继而引起血三酰甘油水平升高<sup>[11]</sup>。目前人类基因突变数据库(<http://www.hgmd>。



注：先证者存在脂蛋白脂酶（LPL）基因第6外显子区错义突变 c.835C>G 和 c.836T>G（箭头所示），其父存在 LPL 基因第6外显子区错义突变 c.835C>G（箭头所示），其母存在 LPL 基因第6外显子区错义突变 c.836T>G（箭头所示）

图1 先证者及其父母基因测序结果

Figure 1 DNA sequencing validation of LPL gene mutation in the proband and her parents

cf.ac.uk/ac/index.php) 已纳入报道过的 LPL 基因突变 221 个，其中错义突变 147 个，移码突变 - 缺失 25 个，无义突变 17 个，剪切突变 13 个，移码突变 - 插入 9 个，深度内含子突变及移码突变 - 缺失后插入各 5 个。本例患儿存在 LPL 基因第 6 外显子区错义突变 c.835C>G 和 c.836T>G，即 C>G 和 T>G 杂合错义突变，进而导致其编码的第 279 位氨基酸分别由亮氨酸（Leu）错编为缬氨酸（Val）和精氨酸（Arg）。

LPL 由脂肪细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞及巨噬细胞合成、分泌后会被转运至毛细血管内皮细胞表面，而 LPL 作为三酰甘油代谢的限速酶会在糖基磷脂酰肌醇固定的高密度脂蛋白结合蛋白（glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1）转运下跨过毛细血管内皮细胞到达血管腔侧，进而水解血液循环系统中 VLDL、CM 中的 TG，最终形成 FFA 并进行储存<sup>[12-14]</sup>。据统计，>90% 的 HTG 患者存在 LPL 基因突变<sup>[15]</sup>，LPL 单基因缺陷所致 HTG 发病率为 1/100 万<sup>[7]</sup>。

2.2 HTGP 的临床特点 因 HLP 仅与血清三酰甘油水平异常升高相关，与血清总胆固醇水平无关，因此 HLP 常被称为 HTGP<sup>[16]</sup>。IPPISCH 等<sup>[17]</sup>于 2020 年发表的一项单中心研究结果提示 HTG 可能是儿童急性胰腺炎的重要诱因，但严重高三酰甘油血症（severe hypertriglyceridemia, SHTG）在儿童中并不常见，且目前尚缺乏相关临床诊治指南。本例患儿急性胰腺炎反复发作期间血三酰甘油均明显升高（≥ 11.30 mmol/L）且最高达 127.51 mmol/L，经排除胆石症、药物、酗酒等引起的急性胰腺炎后最终诊断为 HTGP<sup>[17-18]</sup>。

成人 HTGP 具有病情重、易反复发作及预后差（病死率高）等临床特点。一项包含 3 558 例急性胰腺炎患者的研究表明，HTGP 患者（n=623）胰腺坏死发生率（28.3% 比 18.1%）、器官衰竭发生率（35.8% 比 29.1%）及持续性器官衰竭发生率（24.4% 比 16.5%）均明显高于非 HTGP 患者（n=2 935），提示 HTGP 患者与非 HTGP 患者相比存在病情重症化及更差的临床预后<sup>[19]</sup>。另有研究表明，HTGP 患者急性胰腺炎复发

率高于非 HTGP 患者，尤其是胆源性胰腺炎患者<sup>[20]</sup>。

2.3 HTGP 的发病机制 近年来，成人 HTGP 发病率逐年升高，但目前关于儿童 HTGP 患病率及其病因的临床研究报道较少<sup>[21]</sup>，且虽然已明确 HTG 是导致急性胰腺炎的直接原因之一，但 HTGP 的确切发病机制仍未能完全阐明。HTGP 相关机制研究理论主要包括 FFA 假说、胰腺组织微循环障碍、蛋白激酶 C 活化、炎症反应及遗传学因素等<sup>[22-23]</sup>。

2016 年发表的一项回顾性研究在 30 623 例来自三级儿童医院的儿童中发现 36 例（平均每千例中有 1 例）极度高三酰甘油血症（extreme hypertriglyceridemia, eHTG，血清三酰甘油水平 ≥ 2 000 mg/dl）患儿，其中 12 例曾患有急性胰腺炎，且多数患儿为继发性，如糖尿病控制欠佳（30%）、采用 L- 天冬酰胺酶和大剂量类固醇皮质激素治疗的急性淋巴细胞白血病（28%）、实体器官移植后采用西罗莫司 / 他克莫司治疗（14%）、家族性高乳糜微粒血症（familial hyperchylomicronemia, FCS）（14%）等<sup>[19]</sup>。RICHARDSON 等<sup>[24]</sup>通过对 124 例 SHTG（血三酰甘油 >1 000 mg/dl）患儿的病因进行分析发现，其中 48 例合并血液系统肿瘤，46 例合并糖尿病和胰岛素抵抗，12 例合并肾脏疾病，6 例进行肠胃外营养支持，12 例存在其他疾病；而在 11 例急性胰腺炎患儿中，5 例合并糖尿病，3 例合并血液系统肿瘤病，3 例进行肠胃外营养支持，但未发现基因突变者。

此外，鉴于 >90% 的 HTG 患者存在 LPL 基因突变，因此在首次诊治伴有 HTG 的 ARP 患者时应高度关注其基因突变情况，但儿童与成人 ARP 的遗传因素可能存在差异。XIAO 等<sup>[25]</sup>研究表明，ARP 及慢性胰腺炎患儿 CFTR、SPINK1、PRSS1、CTSB、CASR 基因突变发生率为 65%；ABU-EL-HAIJA 等<sup>[26]</sup>在 31 例 ARP 患儿中发现 16 例（52%）存在基因突变且 SPINK1 基因突变与 ARP 的发展密切相关，提示遗传学因素在首次胰腺炎发作进展为 ARP 过程中发挥着重要作用。

2.4 病例反思及 HTGP 的临床诊疗思路 本例患儿血三酰甘油最高达 127.51 mmol/L，血标本浑浊、呈现奶酪样改变，伴血总胆固醇升高及反复发作的急性胰腺炎，但无黄色瘤、肝脾大、视网膜脂血症等脂质沉积表现，经排除肥胖、肾病、甲状腺功能减退症、药物及糖尿病等引起的继发性高脂血症后考虑为罕见的 LPL 单基因缺陷所致 FCS。此外，本例患儿急性胰腺炎反复发作过程中伴有低钠血症，考虑为血脂容积效应引起的假性低钠血症（血钠较实际值低 10 mmol/L）<sup>[27]</sup>。有学者认为低钠血症是区分 HTGP 与其他类型急性胰腺炎的有效指标之一，且低钠血症（血钠 <130 mmol/L）预测 HTGP 患者预后的受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线）下面积为 0.926，预测价值良好，因此初始血钠可能是诊断 HTGP 的第一个线索，也可能为 HTGP 患者风险分层及治疗方案的制定提供一定的依据<sup>[28]</sup>。

SCHAEFER 等<sup>[27]</sup>研究认为 HTGP 患者血、尿淀粉酶通常无明显升高且 >50% 的 HTGP 患者入院时血淀粉酶正常或接近正常，但假性血、尿淀粉酶正常也是 HTGP 患者临床特点之一，且脂肪酶相较于淀粉酶诊断 HTGP 的灵敏度和特异度更高<sup>[20, 23]</sup>。本例患儿急性胰腺炎反复发作过程中伴

有血脂酶较淀粉酶明显升高现象。

鉴于 HTG 是导致急性胰腺炎患者病情恶化的诱因和病因,且 HTG 与急性胰腺炎互为因果,因此应在疾病早期尽快控制三酰甘油水平以阻断三酰甘油及炎症形成的恶性循环,进而减轻患者病情严重程度、改善患者预后<sup>[20]</sup>,但目前尚无关于儿童 HTGP 的临床诊治指南,也无指导 SHTG 治疗的儿科学指南。RAWLA 等<sup>[29]</sup>于 2018 年总结了 HTGP 的治疗和预防策略,其中常规治疗包括禁食、去除诱因、营养支持、液体管理、抗炎、抑制胰腺分泌等,急性期治疗方法为血液净化/血浆置换或胰岛素或肝素或胰岛素+肝素;预防分为药物干预(包括贝特类药物、烟酸、 $\omega$ -3 脂肪酸)和非药物干预(包括控制体质量、控制饮食及严格控制血糖)两部分。此外,患者明确诊断为 HTGP 且在病情允许情况下早期的规范降脂治疗也被临床广泛认可,常用降脂药物包括贝特类药物、烟酸及  $\omega$ -3 脂肪酸,而在血三酰甘油降低幅度方面,贝特类药物、烟酸、 $\omega$ -3 脂肪酸分别为 25%~50%、35%、30%~40%<sup>[30]</sup>。本例患儿急性胰腺炎反复发作过程中血三酰甘油明显升高,入院后经常规治疗及降脂治疗后临床症状明显缓解,出院后继续严格控制饮食并行降脂治疗、定期随访。

综上所述,儿童 HTGP 在临床上较少见,而儿童 eHTG 的发生可能与基因突变有关,应借助基因检测技术尽早明确诊断;虽然目前尚缺乏儿童 HTGP 临床诊治指南,但由于血三酰甘油水平异常升高与急性胰腺炎反复发作密切相关,因此早期规范的降脂治疗仍是治疗儿童 HTGP 及防止急性胰腺炎反复发作的关键。

作者贡献:许锦平、陈先睿进行文章的构思与设计,对文章整体负责,监督管理;许锦平进行文献/资料收集、整理并撰写论文;白海涛、姚拥华、陈先睿进行论文的修订,负责文章的质量控制及审核。

本研究经厦门大学附属第一医院医学伦理委员会审核批准〔审批号:〔2020〕科研伦审字(013)号〕,无利益冲突。

#### 参考文献

[1] GUDA N M, MUDDANA V, WHITCOMB D C, et al.Recurrent acute pancreatitis: international state-of-the-science conference with recommendations [J].Pancreas, 2018, 47 (6): 653-666. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001053.

[2] 焦晨阳,李梦颖,马晨,等.急性复发性胰腺炎的相关危险因素分析[J].中华消化杂志,2017,37(4):249-253.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.04.006.

JIAO C Y, LI M Y, MA C, et al.Risk factor analysis of recurrent acute pancreatitis [J].Chinese Journal of Digestion, 2017, 37 (4): 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.04.006.

[3] GARIEPY C E, HEYMAN M B, LOWE M E, et al.Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: consensus from the INSPPIRE group [J].J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64 (1): 95-103. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001446.

[4] 钟瑞,徐欢,彭燕,等.105例小儿急性胰腺炎临床及预后特点分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(10):2240-2245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.022.

ZHONG R, XU H, PENG Y, et al.Clinical and prognostic features of children with acute pancreatitis: a retrospective analysis of 105

cases [J].临床肝胆病杂志,2019,35(10):2240-2245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.022.

[5] FALKO J M.Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists [J].Endocr Pract, 2018, 24 (8): 756-763. DOI: 10.4158/EP-2018-0157.

[6] 伦语,孙晓方,王萍,等.脂蛋白脂酶基因突变(C310R/E396V)导致高三酰甘油血症的家系研究[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(8):656-661.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.08.006.

LUN Y, SUN X F, WANG P, et al.Molecular mechanism of familial hypertriglyceridemia caused by lipoprotein lipase gene mutation (C310R/E396V) [J].Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 33 (8): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.08.006.

[7] 覃媛媛,林安全.高甘油三酯血症患者脂蛋白脂酶基因突变的研究进展[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):581-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.07.016.

QIN Y Y, LIN F Q.Research progress of lipoprotein lipase gene mutation in patients with hypertriglyceridemia [J].Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2019, 42 (7): 581-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.07.016.

[8] RODRIGUES R, ARTIEDA M, TEJEDOR D, et al.Pathogenic classification of LPL gene variants reported to be associated with LPL deficiency [J].J Clin Lipidol, 2016, 10 (2): 394-409. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.015.

[9] CHEN T Z, XIE S L, JIN R, et al.A novel lipoprotein lipase gene missense mutation in Chinese patients with severe hypertriglyceridemia and pancreatitis [J].Lipids Health Dis, 2014, 13: 52. DOI: 10.1186/1476-511X-13-52.

[10] LOOKENE A, NIELSEN M S, GLIEMANN J, et al.Contribution of the carboxy-terminal domain of lipoprotein lipase to interaction with heparin and lipoproteins [J].Biochem Biophys Res Commun, 2000, 271 (1): 15-21. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2530.

[11] BRAHM A J, HEGELE R A.Chylomicronaemia——current diagnosis and future therapies [J].Nat Rev Endocrinol, 2015, 11 (6): 352-362. DOI: 10.1038/nrendo.2015.26.

[12] DAVIES B S, BEIGNEUX A P, BARNES R H 2nd, et al.GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries [J].Cell Metab, 2010, 12 (1): 42-52. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.016.

[13] LIU C, LI L, GUO D, et al.Lipoprotein lipase transporter GPIHBP1 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism [J].Clin Chim Acta, 2018, 487: 33-40. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.020.

[14] 王萍,于清,王晓娟,等.反复糖尿病酮症酸中毒伴脂蛋白脂酶、载脂蛋白A5复合基因突变一例[J].中华糖尿病杂志,2018,10(11):749-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.11.012.

[15] CHYZHYK V, BROWN A S.Familial chylomicronemia syndrome: a rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis [J].Trends Cardiovasc Med, 2020, 30 (2): 80-85. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.03.001.

[16] VALDIVIELSO P, RAMÍREZ-BUENO A, EWALD N.Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J].Eur J Intern Med, 2014, 25 (8): 689-694. DOI: 10.1016/j.

ejim.2014.08.008.

[17] IPPISCH H M, ALFARO-CRUZ L, FEI L, et al. Hypertriglyceridemia induced pancreatitis: inpatient management at a single pediatric institution [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (3): 429-434. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001505.

[18] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62 (1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

[19] 何文华, 祝荫, 朱勇, 等. 高甘油三酯血症与其他病因所致急性胰腺炎的病情严重程度及预后比较 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (32): 2569-2572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011.

HE W H, ZHU Y, ZHU Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes [J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96 (32): 2569-2572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011.

[20] YIN G, CANG X, YU G, et al. Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: a retrospective study [J]. *Pancreas*, 2015, 44 (7): 1105-1110. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403.

[21] PATNI N, LI X, ADAMS-HUET B, et al. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: data from a tertiary children's hospital [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12 (2): 305-310. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.01.003.

[22] 周梦婷, 喻冰君, 何文华, 等. 急性高三酰甘油血症性胰腺炎的诊治进展 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19 (5): 379-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.015.

[23] GARG R, RUSTAGI T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357.

[24] RICHARDSON T, ASLIBEKYAN S, ASHRAF A P. Clinical characteristics and sequelae of severe hypertriglyceridemia in pediatrics [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24 (9): 789-795. DOI: 10.4158/EP-2018-0106.

[25] XIAO Y, YUAN W, YU B, et al. Targeted gene next-generation sequencing in Chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis [J]. *J Pediatr*, 2017, 191: 158-163. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.063.

[26] ABU-EL-HAJJA M, VALENCIA C A, HORNUNG L, et al. Genetic variants in acute, acute recurrent and chronic pancreatitis affect the progression of disease in children [J]. *Pancreatology*, 2019, 19 (4): 535-540. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.001.

[27] SCHAEFER E W, LEUNG A, KRAVARUSIC J, et al. Management of severe hypertriglyceridemia in the hospital: a review [J]. *J Hosp Med*, 2012, 7 (5): 431-438. DOI: 10.1002/jhm.995.

[28] WANG Y, ATTAR B M, OMAR Y A, et al. Pseudohyponatremia in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a tool for diagnosis rather than merely a laboratory error? [J]. *Pancreas*, 2019, 48 (1): 126-130. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001192.

[29] RAWLA P, SUNKARA T, THANDRA K C, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11 (6): 441-448. DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1.

[30] 叶平. 高甘油三酯血症及其心血管风险管理的中国专家共识要点与解读 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32 (z2): 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.增刊.010.

(收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2020-10-18)  
(本文编辑: 鹿飞飞)

(上接第 2751 页)

[8] 陈建军, 杨森, 宋映雪, 等. X 性连锁少汗性外胚层发育不良家系 ED1 基因突变检测 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2003, 36 (10): 553-555.

CHEN J J, YANG S, SONG Y X, et al. Mutations in ED1 gene of two pedigrees with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2003, 36 (10): 553-555.

[9] TONG D X, HE S P, WANG L W, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor 2 gene with schizophrenia in the Han Chinese population [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51 (2): 454-460. DOI: 10.1007/s12031-013-0062-0.

[10] ZHANG J, HAN D, SONG S J, et al. Correlation between the phenotypes and genotypes of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and non-syndromic hypodontia caused by ectodysplasin-A mutations [J]. *Eur J Med Genet*, 2011, 54 (4): e377-e382. DOI: 10.1016/j.ejmg.2011.03.005.

[11] WOHLFART S, MEILLER R, HAMMERSEN J, et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1): 7. DOI: 10.1186/s13023-019-1288-x.

[12] 王福喜, 张学军. 无汗性外胚叶发育不全遗传类型及临床特点分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2001, 36 (6): 477. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2001.06.033.

[13] 苏冠羽, 王乐滢, 梁庆丰. 以眼部症状首诊的少汗型外胚层发育不良一例 [J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55 (10): 785-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.10.010.

[14] 林文浩, 何映谊, 沈君. IKBKG 基因移码突变致外胚层发育不良伴免疫缺陷一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57 (8): 638-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.014.

[15] PERMAUL P, NARLA A, HORNICK J L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for X-linked ectodermal dysplasia and immunodeficiency: case report and review of outcomes [J]. *Immunol Res*, 2009, 44 (1/2/3): 89-98. DOI: 10.1007/s12026-008-8085-2.

[16] HUTTNER K. Future developments in XLHED treatment approaches [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164 (10): 2433-2436. DOI: 10.1002/ajmg.a.36499.

[17] SCHNABL D, GRUNERT I, SCHMUTH M, et al. Prosthetic rehabilitation of patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia: a systematic review [J]. *J Oral Rehabil*, 2018, 45 (7): 555-570. DOI: 10.1111/joor.12638.

(收稿日期: 2020-08-16; 修回日期: 2020-12-10)  
(本文编辑: 毛亚敏)