

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

# CHINESE GENERAL PRACTICE

# 中国 全科 医学®

Volume 24 Number 23  
August 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



# 8.2021

2021年8月15日  
第24卷 第23期

国家卫生健康委员会 主管  
中国医院协会 主办

ISSN 1007-9572



# 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686期 第24卷 第23期 2021年6月在线出版 2021年8月15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

祝增珠 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

### 指南·共识 Guide·Consensus

沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识

*Chinese Expert Consensus on Clinical Use of Sacubitril/Valsartan for Cardiovascular Diseases in Primary Care*

..... 中国医师协会全科医师分会 2885

### 述 评 Editorial

伴器官损害或威胁生命的ANCA相关性血管炎的治疗进展及挑战

*Challenges and Progress in the Treatment of Organ Damage Associated by ANCA or Life-threatening ANCA Associated*

*Vasculitis* ..... 何旭, 夏正坤 2891

纤维肌痛综合征运动疗法的最佳选择尚待明确

*The Best Choice of Exercise Therapies for Fibromyalgia Syndrome Remains to be Determined*

..... 邱勇, 裴作为, 汪芳 2898

### 论 著 Article

汉族及维吾尔族阻塞性睡眠呼吸暂停患者高血压、糖尿病发病情况:

基于7年的电话随访研究

*Hypertension and Diabetes Incidence in Community-dwelling Han and Uygur Chinese People with Obstructive Sleep*

*Apnea: a 7-year Telephone Follow-up Study*

..... 蒋雪龙, 陈冬梅, 王勤, 张庆龙, 李剑平, 石娟, 李敏, 何忠明, 韩芳, 陈燕 2902

动脉硬化与原发高血压对心脑血管疾病发病的影响及联合作用: 基于8年的随访研究

*The Influence and Combined Effect of Arteriosclerosis and Essential Hypertension on the Pathogenesis of Cardiovascular*

*and Cerebrovascular Diseases: a 8-year follow-up Study*

..... 马一涵, 李兴雨, 韩旭, 刘倩, 李国, 吴寿岭, 吴云涛 2907

肾素活性对原发性高血压患者早期肾功能损伤的影响研究

*Association of Plasma Renin Activity and Early Renal Damage in Essential Hypertensive Patients*

..... 李瑜, 吴婷, 赵鑫, 李南方 2914

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: zgqkx@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

不同病因急性呼吸窘迫综合征患者侧卧位与俯卧位通气治疗效果分析

Lateral and Prone Position Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Due to Different Causes: a Comparative Study ..... 付祥真, 罗霖, 刘奎, 田洲舟, 蒋莉, 陈丽 2919

戒烟干预对早期稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道局部免疫及生活质量的影响研究

The Effects of Smoking Cessation Intervention on Local Airway Immunity and Life Quality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Stable Stage ..... 刘贤兵, 李芳, 徐宁, 祝利芬, 郑晓燕 2927

盐酸地芬尼多急性中毒的临床特征研究

Clinical Study of Characteristics of Acute Poisoning Caused by Difenedol Hydrochloride ..... 赵鸿, 葛洪霞, 马青变, 安玉平, 郭治国 2940

速度时间积分指导慢性阻塞性肺疾病合并感染性休克患者液体治疗的临床研究

Velocity Time Integral Guides Fluid Therapy for COPD Patients with Septic Shock: a Clinical Study ..... 於江泉, 郑瑞强, 朱进, 赵媛, 杨朋磊 2945

广东省肺功能检查应用现状调查与分析

Investigation of the Application of Pulmonary Function Tests in Guangdong Province ..... 吴仲平, 郑劲平, 沈北兰, 吴巧慧, 钟丽萍, 高怡 2950

心力衰竭专题研究 Special Research on Heart Failure

老年人营养风险指数预测住院慢性心力衰竭患者的预后研究

Prognostic Value of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Heart Failure ..... 李文静, 李树仁, 孙明超, 申泽雪, 罗飞, 郝潇, 荀丽颖 2955

糖原蛋白125联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者

急性心力衰竭的预测价值
Predictive Value of Glycogen Protein 125 Combined with Brain-Derived Neurotrophic Factor for Acute Heart Failure in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction ..... 汪雅婷, 姚杰, 管世鹤, 程诚 2962

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数保留的心力衰竭的最新证据

Recent Evidence on Angiotensin Receptor-neprilsin Inhibitor in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction ..... 高曼, 白文楼, 成思瑶, 齐晓勇 2967

医学循证 Evidence-based Medicine

首荟通便胶囊治疗慢性便秘的疗效可能优于西医常规治疗:

基于随机对照试验的系统评价
The Curative Effect of Shouhuitongbian Capsules in the Treatment of Chronic Constipation may be Better than Conventional Treatment in Western Medicine: a Systematic Review Based On Randomized Controlled Trials ..... 王天国, 陈朝霞, 王彦博, 胡晶, 冯硕, 张会娜, 李博 2972

吉西他滨较丝裂霉素治疗TURBT后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小:

基于随机对照试验的荟萃分析

Gemcitabine Has a Lower Recurrence Rate and Less Side Effects than Mitomycin for Non-muscular Invasive Bladder

Cancer after TURBT: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

..... 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 李云祥, 李进铭, 赵攀, 韦堂墙, 伍季 2978

### 前沿进展 Latest Developments

原发性IgA肾病的治疗进展

Advances in the Treatment of Primary IgA Nephropathy ..... 于柏松, 刘冰 2985

淋巴瘤相关静脉血栓的影响因素及风险评估模型的研究进展

New Progression in Influencing Factors and Risk Prediction Models for Lymphoma-associated Venous

Thromboembolism ..... 杨婧诗, 邹立群 2992

### 方法学研究 Research Methodology

失志综合征量表 II 的汉化及在癌症患者中的信效度检验

The Chinese Version of the Demoralization Scale-II: Development, Reliability and Validity in Chinese Cancer

Patients ..... 欧娜, 胡小萍, 蔡三阳, 罗小艳, 聂文洁 2998

人工智能模型预测输尿管结石自然排出的多中心临床试验的验证研究

Validating the Performance of a Prediction Model for Spontaneous Ureteral Calculus Passage Using Artificial Neural

Network: a Multicenter Clinical Trial ..... 曾凯, 王新敏, 倪钊, 王勤章, 李强 3005

### 继续教育·全科医生诊室 Education • Consulting Room of General Practitioner

消瘦的全科诊疗思路

Diagnosis and Treatment of Involuntary Weight Loss: a General Practice Perspective

..... 马仁杰, 陈央央, 任菁菁, 刘颖 3009

《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\*2021-23

本期责任编辑 李婷婷 英文编辑 李秀娟 责任排版、校对 尹鹏 崔莎

## 致敬乘风破浪的你们!

——2021年8月19日中国医师节献礼

中国作为拥有五千年灿烂文明的古国, 医生这一职业已有着上千年的历史, 从过去“望闻问切”的传统国医, 到目前以循证医学为基础的新时代医生, 在医学专业的飞速发展中, 始终不变的是“救死扶伤, 不辞艰辛”的职业态度和“健康所系, 性命相托”的职业使命。

迎接新生命的降临, 挽救垂危的病人, 给人类带来生的希望; 救死扶伤, 消除病痛, 为人类带来幸福生活的希望。千百年来, 无数医生以“除人类之病痛, 促健康之完美”为使命, 不辞艰辛, 救死扶伤, 为祖国卫生事业的发展 and 人类健康做出卓越奉献。

刻苦钻研, 孜孜不倦, 追求全面发展, 在实验室中探索生命的奥秘, 在不眠之夜突破疾病的难关, 改善人类健康, 延长患者生命, 为医学学科的发展和传承做出贡献。

疫情来袭, 不顾个人安危, 日夜奋战在临床一线, 无私奉献, 勇往直前, 挽救患者生命, 守护国家安全。

正如 2019 年年底新型冠状病毒肺炎疫情发生以来, 广大医务工作者坚决贯彻落实习近平总书记为核心的党中央重要批示精神, 并在党中央、国务院决策部署指导下, 坚持“人民至上, 生命至上”的抗疫宗旨。众多医护人员以英勇无畏、义无反顾的献身精神奔赴抗疫一线战场, 为保障人民健康, 守护国家安全做出卓越贡献。各专家团队夜以继日对新型冠状病毒肺炎的发病机制及诊疗防控展开应急攻关研究: 最早提出新型冠状病毒肺炎“人传人”的观点和“群防群治”的防控理念; 基于大数据率先创建“健康码”; 首先提出了“单人隔离、即时消杀”的防控理念。全国上下众志成城, 同时间赛跑, 与病魔较量, 在保卫人民健康的同时, 也孕育了伟大的抗疫精神。

“悬壶济世, 医者仁心”, 是自古以来对医务工作者奉献精神的最好诠释; “除人类之病痛, 助健康之完美”, 是对当代医师职业使命的要求; “求真务实, 精益求精”, 是目前对医师科研精神的最佳解读。《中国全科医学》杂志作为医学学术科研成果交流的平台, 传播的不仅是学术精神, 还有职业信仰和使命。我们将与广大医师一起乘风破浪, 以“健康中国 2030”战略为方向, 以促进全民健康为目标, 分享国内外医学前沿研究进展, 积极推动医疗卫生政策改革, 为政府科学决策提供重要学术支撑!

汇聚匠人匠心  
凝聚科研力量

Gather the ingenuity of craftsmen  
Gather the strength of scientific research

# CHINESE GENERAL PRACTICE

Established in June 1998 Volume 24, Number 23 August 15, 2021

## Administrative Institution

National Health Commission of  
the People's Republic of China

## Sponsor

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

## Academic Adviser

John Murtagh

## Chairman

Li Changming

## Vice-Chairman

Zhu Shanzhu Du Xueping  
Zhang Jingbo Fu Hua

## Editor-in-Chief

Yang Hui

## Managing Director

Han Jianjun

## Editing

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

## Publication

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

## Printing

Bailide Colored Printing Co., Ltd.  
Langfang

## Distribution

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

## Price

RMB 15.00 Yuan

## CSSN

ISSN 1007-9572  
CN 13-1222/R

Copyright © 2021 by the  
Chinese General Practice

## CONTENTS IN BRIEF

- 2885 **Chinese Expert Consensus on Clinical Use of Sacubitril/Valsartan for Cardiovascular Diseases in Primary Care**  
*General Practitioner Branch of Chinese Medical Doctor Association*
- 2891 **Challenges and Progress in the Treatment of Organ Damage Associated by ANCA or Life-threatening ANCA Associated Vasculitis**  
*HE Xu, XIA Zhengkun*
- 2898 **The Best Choice of Exercise Therapies for Fibromyalgia Syndrome Remains to be Determined**  
*QIU Yong, PEI Zuowei, WANG Fang*
- 2902 **Hypertension and Diabetes Incidence in Community-dwelling Han and Uygur Chinese People with Obstructive Sleep Apnea: a 7-year Telephone Follow-up Study**  
*JIANG Xuelong, CHEN Dongmei, WANG Qin, ZHANG Qinglong, LI Jianping, SHI Juan, LI Min, HE Zhongming, HAN Fang, CHEN Yan*
- 2907 **The Influence and Combined Effect of Arteriosclerosis and Essential Hypertension on the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: a 8-year Follow-up Study**  
*MA Yihan, LI Xingyu, HAN Xu, LIU Qian, LI Guo, WU Shouling, WU Yuntao*
- 2914 **Association of Plasma Renin Activity and Early Renal Damage in Essential Hypertensive Patients**  
*LI Yu, WU Ting, ZHAO Xin, LI Nanfang*
- 2919 **Lateral and Prone Position Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Due to Different Causes: a Comparative Study**  
*FU Xiangzhen, LUO Lin, LIU Kui, TIAN Zhouzhou, JIANG Li, CHEN Li*
- 2927 **The Effects of Smoking Cessation Intervention on Local Airway Immunity and Life Quality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Stable Stage**  
*LIU Xianbing, LI Fang, XU Ning, ZHU Lifan, ZHENG Xiaoyan*
- 2940 **Clinical Study of Characteristics of Acute Poisoning Caused by Difenedol Hydrochloride**  
*ZHAO Hong, GE Hongxia, MA Qingbian, AN Yuping, GUO Zhiguo*
- 2945 **Velocity Time Integral Guides Fluid Therapy for COPD Patients with Septic Shock: a Clinical Study**  
*YU Jianguan, ZHENG Ruiqiang, ZHU Jin, ZHAO Yuan, YANG Penglei*
- 2950 **Investigation of the Application of Pulmonary Function Tests in Guangdong Province**  
*WU Zhongping, ZHENG Jinping, SHEN Beilan, WU Qiaohui, ZHONG Liping, GAO Yi*
- 2955 **Prognostic Value of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Heart Failure**  
*LI Wenjing, LI Shuren, SUN Mingchao, SHEN Zexue, LUO Fei, HAO Xiao, XUN Liying*
- 2962 **Predictive Value of Glycogen Protein 125 Combined with Brain-Derived Neurotrophic Factor for Acute Heart Failure in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction**  
*WANG Yating, YAO Jie, GUAN Shihe, CHENG Cheng*
- 2967 **Recent Evidence on Angiotensin Receptor-neprilsin Inhibitor in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction**  
*GAO Man, BAI Wenlou, CHENG Siyao, QI Xiaoyong*
- 2972 **The Curative Effect of Shouhui Tongbian Capsules in the Treatment of Chronic Constipation may be Better than Conventional Treatment in Western Medicine: a Systematic Review Based On Randomized Controlled Trials**  
*WANG Tianyuan, CHEN Zhaoxia, WANG Yanbo, HU Jing, FENG Shuo, ZHANG Huina, LI Bo*
- 2978 **Gemcitabine Has a Lower Recurrence Rate and Less Side Effects than Mitomycin for Non-muscular Invasive Bladder Cancer after TURBT: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**  
*PENG Lei, MENG Chunyang, LI Jinze, LI Yunxiang, LI Jinming, ZHAO Pan, WEI Tangqiang, WU Ji*
- 2985 **Advances in the Treatment of Primary IgA Nephropathy**  
*YU Baisong, LIU Bing*
- 2992 **New Progression in Influencing Factors and Risk Prediction Models for Lymphoma-associated Venous Thromboembolism**  
*YANG Jingshi, ZOU Liquan*
- 2998 **The Chinese Version of the Demoralization Scale- II : Development, Reliability and Validity in Chinese Cancer Patients**  
*OU Na, HU Xiaoping, QI Sanyang, LUO Xiaoyan, NIE Wenjie*
- 3005 **Validating the Performance of a Prediction Model for Spontaneous Ureteral Calculus Passage Using Artificial Neural Network: a Multicenter Clinical Trial**  
*ZENG Kai, WANG Xinmin, NI Zhao, WANG Qinzhong, LI Qiang*
- 3009 **Diagnosis and Treatment of Involuntary Weight Loss: a General Practice Perspective**  
*MA Renjie, CHEN Yangyang, REN Jingjing, LIU Ying*

· 指南 · 共识 ·

【编者按】 沙库巴曲缬沙坦钠心力衰竭适应证于2017年7月获国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准并正式进入中国，其高血压适应证也于2021年6月获得CFDA批准。为进一步促进沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病中的合理应用，由中国医师协会全科医师分会组织国内相关领域专家，在充分复习国内外循证医学证据及指南推荐的基础上，针对基层临床实践现状，注重科学性和实用性，撰写《沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识》，对沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病中的临床应用要点进行总结与建议。该专家共识主要用于指导临床医生尤其是全科医生在基层心血管疾病患者的临床诊疗中认识并合理应用沙库巴曲缬沙坦钠，为进一步提高基层心血管疾病规范管理提供参考与指导。

## 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病的临床应用专家共识

中国医师协会全科医师分会



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

【摘要】 沙库巴曲缬沙坦钠作为全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂类药物，在治疗心力衰竭和高血压方面疗效确切且安全性良好，同时在急性心肌梗死及心律失常等心血管疾病中表现出潜在的治疗效果。由于沙库巴曲缬沙坦钠在我国上市时间不长，目前临床医生，特别是基层全科医生对该药的临床应用经验较少，故中国医师协会全科医师分会组织14位心血管内科、全科医学领域的专家，基于循证医学证据和国内外相关指南、共识，结合基层的临床实际制定《沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识》，主要包括沙库巴曲缬沙坦钠的药理学特点与作用机制、循证医学证据和相关指南推荐及临床应用方法，以期指导基层全科医生合理规范化应用沙库巴曲缬沙坦钠。

【关键词】 心血管疾病；受体，血管紧张素；沙库巴曲缬沙坦钠；血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；共识；基层；全科医生

【中图分类号】 R 54 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.593

中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2885-2890, 2897. [www.chinagp.net]

General Practitioner Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on clinical use of sacubitril/valsartan for cardiovascular diseases in primary care [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2885-2890, 2897.

### Chinese Expert Consensus on Clinical Use of Sacubitril/Valsartan for Cardiovascular Diseases in Primary Care General Practitioner Branch of Chinese Medical Doctor Association

【Abstract】 As a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor worldwide, sacubitril/valsartan has been proven to be effective and safe for heart failure and hypertension, and has also demonstrated potential therapeutic effects in acute myocardial infarction, arrhythmia and other cardiovascular diseases. As sacubitril/valsartan has been available in China recently, Chinese clinicians, especially general practitioners in primary care, have little experience in clinical use of this drug. Therefore, the General Practitioner Branch of Chinese Medical Doctor Association invited 14 experts in the field of cardiovascular medicine and general practice to develop this consensus in accordance with domestic primary care practice based on medical evidence, and relevant guidelines/consensuses. This consensus mainly focuses on the pharmacological characteristics and mechanism, medical evidence, recommendations in relevant guidelines and clinical application regarding sacubitril/valsartan. This consensus may help general practitioners in primary care to use sacubitril/valsartan reasonably and standardizedly.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Receptors, angiotensin; Sacubitril/valsartan; Angiotensin receptor neprilysin inhibitor; Consensus; Primary care; General practitioners

心血管疾病是威胁我国居民健康的主要疾病，致死率长期居于中国疾病谱首位。据估计，我国现患心血管疾病人数约 3.30 亿，其中约有 2.45 亿为高血压患者、890 万为心力衰竭（以下简称心衰）患者<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化进展，心血管疾病患病率和死亡率仍处于上升阶段，而疾病的总体控制情况仍不理想<sup>[2-3]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠（中文商品名：诺欣妥<sup>®</sup>，英文商品名：Entresto）是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI）类药物，具有扩张血管、降低血压、促进尿钠排泄等作用<sup>[4]</sup>，在治疗心衰和高血压方面疗效确切且安全性良好，已经得到包括中国在内的多个国家指南推荐<sup>[5-10]</sup>。鉴于沙库巴曲缬沙坦钠在我国上市时间不长，目前基层全科医生对其临床应用经验较少，为加强和指导基层全科医生认识并合理使用沙库巴曲缬沙坦钠，中国医师协会全科医师分会组织 14 位心血管内科、全科医学领域的专家制定《沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识》（以下简称《专家共识》），以促进全科医生合理用药、进一步提高心血管疾病基层管理效果、改善患者预后。

### 1 沙库巴曲缬沙坦钠的药理学特点与作用机制

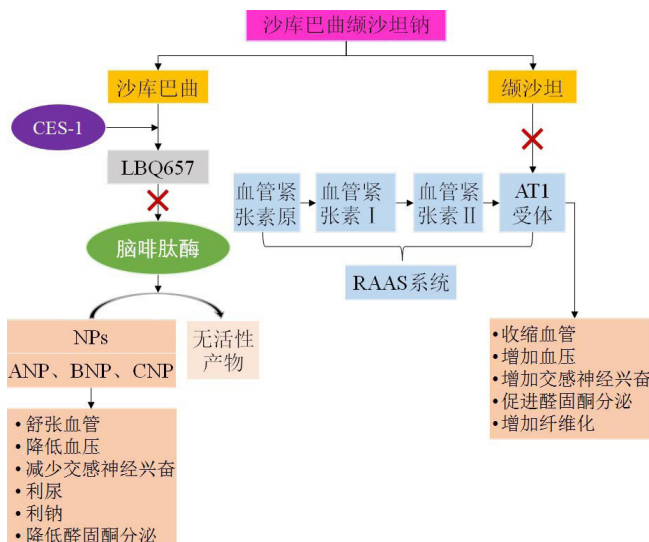
沙库巴曲缬沙坦钠是由沙库巴曲、缬沙坦、钠阳离子和水分子以 1:1:3:2.5 的摩尔比形成的一种稳定的钠盐晶体复合物，其中沙库巴曲和缬沙坦溶出同步性好，在体内同步发挥药效<sup>[11]</sup>。

沙库巴曲是脑啡肽酶抑制剂的前体药物，在肝脏经羧酸酯酶分解为脑啡肽酶抑制剂沙库比利拉（LBQ657）<sup>[12]</sup>，从而抑制脑啡肽酶对利钠肽的降解，发挥舒张血管、增加肾小球滤过率、利钠和利尿的作用。缬沙坦通过抑制血管紧张素 II 1 型（angiotensin type 1, AT1）受体进而对肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）产生抑制作用（图 1）。

沙库巴曲缬沙坦钠经口服后在体内迅速分解，与血浆蛋白的结合率高（94%~97%），透过血-脑脊液屏障程度有限，可通过肝肾双通道排泄。细胞色素 P450 酶（cytochrome P450, CYP450）极少介导沙库巴曲和缬沙坦代谢，因此与影响 CYP450 的药物合用时不影响沙库巴曲缬沙坦钠的药动学。生物等效性试验结果显示，与缬沙坦相比，沙库巴曲缬沙坦钠中的缬沙坦具有更高的生物利用度<sup>[13]</sup>。

### 2 循证医学证据与相关指南推荐

#### 2.1 循证医学证据



注：CES-1= 羧酸酯酶 1，LBQ657= 沙库比利拉（一种活性的脑啡肽酶抑制剂），AT= 血管紧张素，RAAS= 肾素-血管紧张素-醛固酮系统，NPs= 利钠肽系统，ANP= 心房利钠肽，BNP= 脑利钠肽，CNP=C 型利钠肽

图 1 沙库巴曲缬沙坦钠的药理机制  
Figure 1 Pharmacological mechanism of sacubitril/valsartan

2.1.1 心衰 心衰是一种临床综合征，根据射血分数可分为射血分数降低的心衰〔heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, 左心室射血分数（LVEF）<40%〕、射血分数保留的心衰（heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, LVEF ≥ 50%）和射血分数中间范围心衰（heart failure with mid-range EF, HFmrEF, LVEF 40%~49%）<sup>[5, 14]</sup>。目前在 HFrEF 人群中应用沙库巴曲缬沙坦钠的证据较多，PARADIGM-HF 研究<sup>[15]</sup>、PIONEER-HF 研究<sup>[16]</sup>等均证实沙库巴曲缬沙坦钠可降低 HFrEF 患者的全因死亡率、心血管死亡率和心衰住院率，改善患者的生活质量和血清学指标，同时具有较高的安全性。沙库巴曲缬沙坦钠还可降低心衰合并急性前壁心肌梗死<sup>[17]</sup>、心律失常<sup>[18-19]</sup>患者的室性心律失常发生率。

慢性心衰患者中近 50% 为 HFpEF<sup>[20]</sup>，且发生率随年龄增长而逐渐升高，其机制包括左心室充盈压增加、左心室松弛受损、左心房功能受损和血管僵硬增加等<sup>[21]</sup>。2019 年公布的 PARAGON-HF 研究<sup>[22]</sup>证实了沙库巴曲缬沙坦钠在减少 HFpEF 患者主要终点事件和肾脏事件中获益，这种获益在女性和 LVEF 较低（≤ 57%）的患者中更为明显，同时再次证明了沙库巴曲缬沙坦钠良好的安全性和耐受性。

2.1.2 高血压 由于 ARNI 同时干预 RAAS 和利钠肽系统，因此具有较强的降压作用，且其降压作用随剂量增加而增强<sup>[23]</sup>。荟萃分析结果显示，与血管紧张

素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 相比, 200 mg 沙库巴曲缬沙坦钠可使收缩压和舒张压分别下降 4.62 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 和 2.13 mm Hg, 而 400 mg 可分别降低收缩压和舒张压达 5.50 mm Hg 和 2.51 mm Hg<sup>[24]</sup>。使用沙库巴曲缬沙坦钠治疗 8 周可使难治性高血压患者平均坐位收缩压、平均坐位舒张压和脉压分别降低 35.3 mm Hg、22.1 mm Hg 和 13.2 mm Hg<sup>[25]</sup>。

与西方人群相比, 亚洲地区高血压人群有更高的心血管事件风险, 并且表现为盐敏感性、夜间高血压和收缩期高血压, 近年来在亚洲人群中开展的临床研究显示, 沙库巴曲缬沙坦钠具有较好的降压效果和安全性<sup>[26-27]</sup>, 还可提高高血压合并肥胖<sup>[28]</sup>以及高血压合并肾功能不全<sup>[29]</sup>患者外周胰岛素敏感性、增加腹部皮下脂肪组织脂质动员。

**2.2 相关指南推荐** 基于临床研究结果, 2016 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC)<sup>[5]</sup> 和 2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)<sup>[6]</sup> 分别更新了心衰指南, 将 ARNI 作为 HF<sub>r</sub>EF 的 I 类推荐, 建议对于有症状的、纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级为 II ~ III 级、能耐受血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/ARB 的慢性 HF<sub>r</sub>EF 患者, 将 ACEI/ARB 替换为 ARNI 以进一步降低心衰住院率和死亡率。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[14]</sup>、《慢性心力衰竭基层诊疗指南 (2019 年)》<sup>[7]</sup> 和《基层心血管病综合管理实践指南 2020》<sup>[8]</sup> 均对 ARNI 在 HF<sub>r</sub>EF 患者中的应用

进行了明确推荐。

2021 年 1 月, ACC 更新了优化心衰治疗的专家共识<sup>[30]</sup>, 建议 HF<sub>r</sub>EF 患者在不使用 ACEI/ARB 预处理的情况下, 可优先使用沙库巴曲缬沙坦钠, 并尽早滴定到最大耐受剂量或目标剂量。2021 年 2 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了沙库巴曲缬沙坦钠扩大适应证的申请, 批准该药用于降低成年人慢性心衰患者的心血管死亡和心衰住院风险, 其中包括 HF<sub>p</sub>EF 患者<sup>[31]</sup>。

在高血压治疗领域, 2020 年国际高血压学会 (International Society of Hypertension, ISH) 发布的全球高血压实践指南中指出, ARNI 也适用于高血压人群<sup>[10]</sup>。近期发表的《沙库巴曲缬沙坦钠在高血压患者中临床应用中国专家建议》<sup>[9]</sup> 建议将沙库巴曲缬沙坦钠用于原发性高血压病患者的降压治疗, 尤其是老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并心衰、高血压合并左心室肥厚、高血压合并慢性肾脏病 (1~3 期) 和高血压合并肥胖的患者 (表 1)。目前, 沙库巴曲缬沙坦钠已经完成中国高血压 III 期临床研究并提交国家药品监督管理局, 于 2021-06-01 获批其原发性高血压病适应证。

### 3 《专家共识》基层临床应用建议

#### 3.1 适用人群

**3.1.1 心衰** 沙库巴曲缬沙坦钠可用于降低成年人慢性心衰患者的心血管死亡和心衰住院风险, 包括:

- (1) 既往使用 ACEI/ARB 治疗、收缩压 >95 mm Hg、NYHA 心功能分级 II ~ III 级、仍有症状的心衰患者, 可用 ARNI 替代 ACEI/ARB;
- (2) 既往未使用 ACEI/

表 1 国内外相关指南的推荐意见

Table 1 Recommendations regarding the use of sacubitril/valsartan from relevant guidelines

| 推荐意见  | 参考指南   |
|---|--|
| 推荐 HF <sub>r</sub> EF 患者使用沙库巴曲缬沙坦钠, 以降低心衰住院率和死亡率                                    | 《2016 ESC 急性和慢性心衰诊疗指南》 <sup>[5]</sup><br>《2017 ACC/AHA/HFSA 心衰管理指南》 <sup>[6]</sup><br>《基层心血管病综合管理实践指南 2020》 <sup>[8]</sup>                           |
| 应用 ACEI/ARB 治疗后仍有症状的 HF <sub>r</sub> EF 患者, 推荐用沙库巴曲缬沙坦钠替代 ACEI/ARB, 以进一步降低心衰住院和死亡风险 | 《2016 ESC 急性和慢性心衰诊疗指南》 <sup>[5]</sup><br>《2017 ACC/AHA/HFSA 心衰管理指南》 <sup>[6]</sup><br>《基层心血管病综合管理实践指南 2020》 <sup>[8]</sup>                           |
| 推荐应用沙库巴曲缬沙坦钠治疗 HF <sub>r</sub> EF 合并室性心律失常患者, 以降低心脏性猝死风险和全因死亡率                      | 《2016 ESC 急性和慢性心衰诊疗指南》 <sup>[5]</sup><br>《2017 AHA/ACC/HRS 室性心律失常患者管理和心脏性猝死预防指南》 <sup>[32]</sup><br>《2020 室性心律失常中国专家共识 (2016 共识升级版)》 <sup>[33]</sup> |
| 推荐应用 ARNI 治疗非缺血性心脏病合并心功能不良患者, 以降低猝死和心力衰竭恶化风险  | 《2020 室性心律失常中国专家共识 (2016 共识升级版)》 <sup>[33]</sup>   |
| 推荐应用 ARNI 作为心肌梗死后心室重构的药物治疗  | 《急性心肌梗死后心室重构防治专家共识》 <sup>[34]</sup>  |
| ARNI 也适用于高血压患者  | 《沙库巴曲缬沙坦钠在高血压患者临床应用的中国专家建议》 <sup>[9]</sup><br>《2020 年国际高血压学会全球高血压实践指南》 <sup>[10]</sup>   |

注: HF<sub>r</sub>EF=射血分数降低的心力衰竭, ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂, ARB=血管紧张素受体拮抗剂, ARNI=血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, ESC=欧洲心脏病学会, ACC=美国心脏病学会, AHA=美国心脏协会, HFSA=美国心力衰竭协会, HRS=美国心律学会

ARB、有沙库巴曲缬沙坦钠应用适应证、无禁忌证的HFrEF和HFpEF患者，可优先使用ARNI。

**3.1.2 高血压** 沙库巴曲缬沙坦钠可用于原发性高血压病患者的降压治疗，尤其是老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并心衰、高血压合并左心室肥厚、高血压合并慢性肾脏病（1~3期）和高血压合并肥胖的患者。

**3.2 绝对禁忌证** （1）对沙库巴曲或缬沙坦或任何辅料过敏；（2）血管性水肿病史；（3）双侧肾动脉重度狭窄；（4）患有顽固性低钠血症、高钾血症（ $>6$  mmol/L）；（5）重度肝功能损害（Child-Pugh C级）、胆汁性硬化和胆汁淤积；（6）妊娠期和哺乳期女性。

**3.3 相对禁忌证** （1）血肌酐水平显著升高（ $\geq 221$   $\mu\text{mol/L}$ ）或估算肾小球滤过率（eGFR） $<30$   $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ ；（2）血钾 $>5.4$  mmol/L；（3）症状性低血压、收缩压 $\leq 95$  mm Hg。

**3.4 应用方法**

**3.4.1 药物规格与应用要点** 沙库巴曲缬沙坦钠共有三种规格：50 mg（含沙库巴曲24 mg和缬沙坦26 mg）、100 mg（含沙库巴曲49 mg和缬沙坦51 mg）和200 mg（含沙库巴曲97 mg和缬沙坦103 mg），可与食物同服或空腹服用。应用时需从小剂量起始，根据患者血压、肾功能、血钾等情况每2~4周剂量加倍，逐渐滴定至目标剂量。起始治疗和剂量调整后应监测患者血压、肾功能和血钾。

**3.4.2 起始剂量**

**3.4.2.1 心衰** 多数心衰患者可以100 mg/次、2次/d的剂量作为起始剂量，尤其是既往应用目标剂量ACEI/ARB的患者。既往未服用ACEI/ARB或既往服用低剂量ACEI/ARB、100 mm Hg $\leq$ 收缩压 $<110$  mm Hg、中度肝功能损害（Child-Pugh B级）、中度肾功能损害[eGFR 30~60  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]、 $>75$ 岁的心衰患者可以50 mg/次、2次/d作为起始剂量。严重心衰、收缩压 $<100$  mm Hg、衰弱（采用FRAIL量表或Fried衰弱综合征标准 $\geq 3$ 条）<sup>[35]</sup>的患者可以更小剂量起始（25 mg/次、2次/d）。

**3.4.2.2 高血压** 常规用量为200 mg，1次/d，难治性高血压患者根据病情可增至300~400 mg/d。高龄老年人，伴有HFrEF、合并慢性肾脏病（3~4期）的患者可从低剂量50~100 mg/d开始。如患者耐受，每2~4周将剂量加倍，以达到患者最适宜的剂量，实现血压控制以及耐受的平衡。

**3.4.3 与ACEI、ARB转换** 相关证据表明，脑啡肽酶抑制剂联合ACEI可能增加血管性水肿的潜在风险<sup>[36]</sup>，因此不建议同时服用沙库巴曲缬沙坦钠与ACEI。如果患者既往应用ACEI，必须先停止ACEI治疗至少36 h后才可应用沙库巴曲缬沙坦钠<sup>[6]</sup>，如停止沙库巴曲缬沙坦钠治疗，必须在沙库巴曲缬沙坦钠末次给药36 h之后才能开始应用ACEI。

因沙库巴曲缬沙坦钠与ARB均具有拮抗AT1受体的作用，因此不能将两者合用，既往应用ARB类药物的患者可直接换用沙库巴曲缬沙坦钠。

**3.5 随访与监测**

**3.5.1 随访频率** 建议首次应用ARNI治疗、心衰住院患者出院后2~3个月内以及失代偿期稳定后的过渡阶段每2周随访1次，并根据患者情况进行药物调整和监测，待病情稳定后可改为每1~2个月随访1次<sup>[7]</sup>。由于沙库巴曲缬沙坦钠引起的不良反应多发生在用药后30 d内，因此建议临床医生在开始用药的1个月内或在剂量调整时密切关注患者的症状并复查血压、肾功能和血钾等，以及时发现药物相关不良反应并给予处理<sup>[37]</sup>。

**3.5.2 监测内容** 与沙库巴曲缬沙坦钠用药相关的监测内容包括症状、血压、肾功能和血钾，心衰的患者还需定期监测尿量、心率、心律、体质量、肝功能、血钠、血氯、NYHA心功能分级，必要时行脑钠肽（BNP）/氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）、胸部X线检查、超声心动图、动态心电图等，患者均需关注治疗的依从性和药物不良反应。

**3.6 不良反应的处理**

**3.6.1 低血压** 沙库巴曲缬沙坦钠可降低血压并有可能造成症状性低血压，发生率为9.5%~15.8%<sup>[16, 21, 38]</sup>，RAAS被激活的患者（如血容量不足或电解质紊乱、正接受高剂量利尿剂治疗）风险更大<sup>[3]</sup>。为避免患者发生严重低血压，在应用沙库巴曲缬沙坦钠前应首先纠正血容量不足或电解质紊乱的状况，一旦出现低血压应积极寻找影响血压的原因并给予相应治疗<sup>[21]</sup>，如调整利尿剂/合用降压药的剂量、治疗导致低血压的其他病因（如血容量不足）。如采取以上措施后低血压仍持续存在，可降低沙库巴曲缬沙坦钠剂量或暂时停用。

**3.6.2 高钾血症** 与其他作用于RAAS的药物相似，应用沙库巴曲缬沙坦钠可能发生高钾血症，发生率为11.3%~16.1%<sup>[15, 21, 38]</sup>。血清钾 $\geq 5.5$  mmol/L、慢性肾脏病患者血清钾 $\geq 5.0$  mmol/L<sup>[39]</sup>时即可诊断为

高钾血症。用药过程中应定期监测血清钾水平，对存在高钾血症危险因素如肾功能损害、糖尿病、低醛固酮血症或正在接受高钾饮食的患者，可能需要减少沙库巴曲缬沙坦钠的剂量或暂时停用。

**3.6.3 肾功能损害** 由于对 RAAS 的抑制作用，有 3.2%~13.8% 的心衰患者在应用沙库巴曲缬沙坦钠后出现不同程度的肾功能下降<sup>[16, 21, 38]</sup>，多出现于沙库巴曲缬沙坦钠应用初期，多数较轻微，继续服用或停药后可消失。当血肌酐增幅达 30%~50% 或 >265 μmol/L 时，应减少沙库巴曲缬沙坦钠剂量或暂时停用，寻找引起肾功能损害的原因并进行处理。血肌酐恢复正常后根据病情可考虑再次应用沙库巴曲缬沙坦钠。

**3.6.4 血管性水肿** 血管性水肿是应用沙库巴曲缬沙坦钠的一种少见但严重的不良反应，其发生率为 0.2%~0.6%<sup>[15-16, 21]</sup>，一般表现为舌、口腔黏膜、唇、鼻咽部、面部和颈部肿胀。一旦发生血管性水肿应立即停药，并根据严重程度采取相应治疗。当肿胀仅局限于唇部和面部时，通常不需要治疗可自行缓解，必要时可使用抗组胺药来缓解症状。伴有喉头水肿的血管性水肿可能引起气道阻塞，严重时危及生命，应立即给予恰当的治疗，如皮下注射肾上腺素溶液 1:1 000 (0.3~0.5 ml)，并采取必要措施以确保患者气道通畅。

**3.6.5 其他** 如超敏反应（包括皮疹、瘙痒和过敏反应）、咳嗽、头晕等。

**3.7 转诊指征** 对于基层医疗卫生机构初诊或疑似心衰的患者，需转至上级医疗机构以明确病因和治疗方案；对于基层医疗卫生机构管理的慢性稳定性心衰患者病情加重，经常规治疗不能缓解，出现以下情况之一，应及时转诊<sup>[7-8]</sup>：（1）原有症状或体征加重，如出现呼吸困难、意识障碍、剧烈头痛、水肿加重、肺啰音等；（2）原有疾病加重或出现新的疾病，如高血压急症、肺部感染、电解质紊乱、心律失常、肾功能恶化、血栓栓塞等；（3）出现严重药物不良反应，如肾功能受损、高钾血症、症状性低血压等；（4）需进行定期评估或专科评估以对治疗方案进行优化；（5）其他需转诊情况。

#### 4 结语

作为全球首个 ARNI 类药物，已有大量的循证医学证据证明，沙库巴曲缬沙坦钠在治疗心衰和高血压方面疗效确切且具有良好的安全性，在国内外诸多指南中均得到了推荐。随着更多临床研究结果的

发布及其在临床应用中的不断深入，沙库巴曲缬沙坦钠在心血管领域中将发挥出更大的优势。全科医生应紧跟循证医学研究的步伐和相关指南推荐，正确认识并合理使用沙库巴曲缬沙坦钠，以期使更多的心血管疾病患者获益。

**共识起草组组长：杜雪平**

**共识执笔人：马力**

**审订：陈伟伟**

**共识专家组成员（以姓氏汉语拼音排序）：**

陈伟伟（中国医学科学院阜外医院）、杜雪平（首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心）、方力争（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、李东霞（首都医科大学附属复兴医院）、李新立（南京医科大学第一附属医院）、廖晓阳（四川大学华西医院）、马力（首都医科大学附属北京天坛医院）、孙宁玲（北京大学人民医院）、王莉珉（河北省石家庄市桥西区裕西社区卫生服务中心）、严春泽（首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心）、杨杰孚（北京医院）、周京敏（复旦大学附属中山医院）、曾坪（重庆市九龙坡区中医院）、祝璩珠（复旦大学附属中山医院）

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.  
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary [J]. Chin Circ J, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] WANG Z W, CHEN Z, ZHANG L F, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015 [J]. Circulation, 2018, 137 (22): 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- [3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南 (第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11 (7): 1-78.
- [4] HUBERS S A, BROWN N J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition [J]. Circulation, 2016, 133 (11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
- [5] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [6] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/

- AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (6): 776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医生杂志*, 2019, 18 (10): 936-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.008.
- [8] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 基层心血管病综合管理实践指南2020 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12 (8): 1-73. DOI: 10.12037/YXQY.2020.08-01.
- [9] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠在高血压患者临床应用的中国专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(2): 108-114. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.02.003.
- [10] UNGER T, BORCHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines [J]. *J Hypertens*, 2020, 38 (6): 982-1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- [11] FENG L L, KARPINSKI P H, SUTTON P, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53 (3): 275-276. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.11.029.
- [12] SHI J, WANG X W, NGUYEN J, et al. Sacubitril is selectively activated by carboxylesterase 1 (CES1) in the liver and the activation is affected by CES1 genetic variation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44 (4): 554-559. DOI: 10.1124/dmd.115.068536.
- [13] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50 (4): 401-414. DOI: 10.1177/0091270009343932.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [15] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [16] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (6): 539-548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [17] WANG H Y, FU X H. Effects of sacubitril/valsartan on ventricular remodeling in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute anterior wall myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2020. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000932.
- [18] SARRIAS A, BAYES-GENIS A. Is sacubitril/valsartan (also) an antiarrhythmic drug? [J]. *Circulation*, 2018, 138 (6): 551-553. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034755.
- [19] DE DIEGO C, GONZÁLEZ-TORRES L, NÚÑEZ J M, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15 (3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- [20] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (14): 1787-1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- [21] TARTIÈRE-KESRI L, TARTIÈRE J M, LOGEART D, et al. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (5): 455-461. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873.
- [22] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [23] LI Q Q, LI L N, WANG F H, et al. Effect and safety of LCZ696 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of 9 RCT studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (28): e16093. DOI: 10.1097/MD.00000000000016093.
- [24] MALIK A H, ARONOW W S. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension [J]. *Am J Ther*, 2019. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000925.
- [25] KARIO K, TAMAKI Y, OKINO N, et al. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18 (4): 308-314. DOI: 10.1111/jch.12667.
- [26] KARIO K, SUN N L, CHIANG F T, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Hypertension*, 2014, 63 (4): 698-705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
- [27] WANG T D, TAN R S, LEE H Y, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (1): 32-41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484.
- [28] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101 (2): 254-263. DOI: 10.1002/cpt.455.

· 述评 ·

【编者按】近年来，在 ANCA 相关性血管炎的病因学、病理生理学和治疗研究上均取得了重要进展。利妥昔单抗的 B 细胞耗竭疗法在 ANCA 相关性血管炎诱导和维持治疗中的作用获得了有力的循证医学支持，并逐步取代环磷酰胺。利妥昔单抗在维持期的给药间隔和最佳维持治疗时间仍在探索中。对糖皮质激素毒性的担忧使得临床医生不断追求更低的累积剂量，并催生了 C5a 受体抑制剂等新型生物制剂。总体看来，优化更合适的治疗药物、治疗剂量和治疗周期，减少药物的不良反应，最终改善患者的临床预后是未来临床研究的工作方向。故本课题组结合英国风湿病学会（BSR）、加拿大血管炎研究网络（CanVasc）、欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会（EULAR/ERA-EDTA）、巴西风湿病学会（SBR）最新推荐指南及最新的循证医学证据就伴有器官损害或威胁生命的 ANCA 相关性血管炎的治疗进行总结和分析，以期 ANCA 相关性血管炎的治疗提供临床依据并提出下一步的研究方向。



夏正坤 东战区总医院儿科主任、主任医师、博士生导师。江苏省领军医学人才，中国卓越贡献儿科医师，任中华医学会儿科学分会委员、中国医师协会儿科医师分会委员，江苏省医学会儿科学分会主任委员。曾任第 15、16 届中华医学会儿科分会肾脏病学组副组长。参与制定《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南》与《激素耐药型肾病综合征诊治循证指南》。负责重点课题 10 项：国家自然科学基金课题 3 项、国家科技部“十五”攻关课题 1 项、全军重点基金课题 2 项、江苏省重点医学人才基金课题、江苏省医学创新团队与江苏省重点研发项目、江苏省卫生健康委员会“互联网+医疗健康”暨大数据临床应用示范中心项目。

## 伴器官损害或威胁生命的 ANCA 相关性血管炎的治疗进展及挑战



扫描二维码查看  
原文+培训视频

何旭，夏正坤\*

【摘要】随着大量临床研究的开展和各国指南的发布，伴有器官损害或威胁生命的 ANCA 相关性血管炎（AAV）的治疗已经获得了重要突破，从致死性疾病转变为一类慢性疾病。利妥昔单抗（RTX）在 AAV 诱导和维持治疗中的作用获得了有力的循证医学支持，并最终纳入现行的大部分指南。AAV 患者的长期预后不仅取决于血管炎疾病本身，还取决于长期用药带来的不良反应。因此，优化治疗药物、治疗剂量和治疗周期，减少药物的不良反应，最终改善生存率是未来临床研究的工作方向。

【关键词】抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎；治疗；免疫抑制剂；利妥昔单抗；综述；指南

【中图分类号】R 543 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.006

何旭,夏正坤.伴器官损害或威胁生命的 ANCA 相关性血管炎的治疗进展及挑战[J].中国全科医学,2021,24(23):2891-2897. [www.chinagp.net]

HE X, XIA Z K. Challenges and progress in the treatment of organ damage associated by ANCA or life-threatening ANCA associated vasculitis [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23) : 2891-2897.

### Challenges and Progress in the Treatment of Organ Damage Associated by ANCA or Life-threatening ANCA Associated Vasculitis HE Xu, XIA Zhengkun\*

Department of Pediatrics, Eastern theater General Hospital, Nanjing 210002, China

\*Corresponding author: XIA Zhengkun, Chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: njxzk@126.com

【Abstract】With the development of a large number of clinical studies and the release of national guidelines, the treatment of organ damage associated by ANCA and ANCA associated vasculitis (AAV) has made an important breakthrough, transforming it from a fatal disease into a chronic disease. The role of rituximab (RTX) in induction and maintenance therapy has

基金项目：江苏省重点研发计划-临床前沿技术项目（BE2017719）；江苏省儿科医学创新团队项目（CXDTA2017022）210002 江苏省南京市，东部战区总医院儿科

\*通信作者：夏正坤，主任医师，博士生导师；E-mail: njxzk@126.com

本文数字出版日期：2021-06-08

been strongly supported by evidence-based medicine and it has finally been included in most of the current guidelines. Optimizing treatment drugs, treatment doses and treatment cycles, reducing adverse drug reactions, and ultimately improving patient survival rates are the directions of future clinical research.

**【Key words】** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Therapy; Immunosuppressive agents; Rituximab; Review; Guidebook

ANCA相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)包括肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和嗜酸性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。近20年来, AAV的治疗获得重要进展, 从致死性疾病转变为一类慢性疾病。利妥昔单抗(Rituximab, RTX)在诱导和维持治疗中的作用获得了有力的循证医学支持, 并最终纳入现行指南。随着对AAV发病机制的深入认识, 阿巴西普、补体C5a受体抑制剂等新型生物制剂不断涌现, 陆续进入临床验证。基于CYCLOPS研究<sup>[1]</sup>、RAVE研究<sup>[2]</sup>、RITUXVAS研究<sup>[3]</sup>等一系列里程碑式随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)所积累的循证医学证据, 英国风湿病学会(British Society for Rheumatology, BSR)、加拿大血管炎研究网络(Canadian Vasculitis Research Network, CanVasc)、巴西风湿病学会(Brazilian Society of Rheumatology, SBR)、欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会(European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA-EDTA)相继更新或推出了AAV的管理推荐和指南<sup>[4-7]</sup>。2018年儿童血管炎欧洲共识<sup>[8]</sup>更是为儿童的AAV治疗提供临床依据。虽然治疗已经获得重大进展, 但伴有器官损害的AAV的治疗策略、生存质量和长期预后仍然是临床工作的焦点问题。本文仅就伴有器官损害或威胁生命的AAV的临床治疗进展做一综述。

伴有器官损害或威胁生命的AAV的临床治疗包括两个部分: 初始免疫抑制治疗(诱导治疗)以诱导疾病缓解, 维持免疫抑制治疗(维持治疗)以预防疾病复发。

## 1 诱导期治疗

BSR<sup>[4]</sup>、CanVasc<sup>[5]</sup>、SBR<sup>[6]</sup>和EULAR/ERA-EDTA<sup>[7]</sup>指南均推荐糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)联合环磷酰胺(Cyclophosphamide, CYC)或RTX为GPA/MPA诱导治疗的一线方案, 诱导治疗时

间为3~6个月(表1)。2018年儿童血管炎欧洲共识推荐大剂量GC联合CYC为儿童AAV一线诱导治疗方案, 对于新月体肾炎推荐GC+CYC或RTX+血浆置换(plasma exchange, PE)<sup>[8]</sup>。RTX诱导治疗方案尚未达成共识, 也是目前临床研究亟待解决的热点问题。

1.1 RTX 鉴于CYC日渐显示出的毒副作用, 且不能有效控制部分难治性血管炎的疾病活动及复发, 越来越多的研究致力于寻找疗效更好、毒性更小和安全性更高的替代药物。RAVE研究<sup>[2]</sup>和RITUXVAS研究<sup>[3]</sup>证实, 对于新近诊断或复发性AAV患者的诱导治疗, RTX与传统CYC疗效相当。在肾功能明显受累人群[血肌酐<4 mg/dl (354 μmol/l)]中, RTX不劣于CYC诱导+硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)维持方案<sup>[9]</sup>。对RAVE研究<sup>[2]</sup>的事后分析提示对于PR3-ANCA阳性患者, RTX诱导治疗缓解率优于CYC<sup>[10]</sup>。因此, BSR<sup>[4]</sup>、CanVasc<sup>[5]</sup>和EULAR/ERA-EDTA<sup>[7]</sup>指南推荐: 对于存在CYC禁忌证, 或者不能承受性腺损害、脱发等风险的患者, RTX为诱导期治疗首选药物。

RAVE研究<sup>[2]</sup>和RITUXVAS研究<sup>[3]</sup>证实了RTX诱导治疗AAV的有效性和安全性。RAVE研究<sup>[2]</sup>是美国国立卫生研究院(NIH)资助的一项多中心非劣效性试验, 比较RTX与传统CYC方案的短期缓解率、长期缓解率和复发患者再次诱导的应答率。研究中肾脏受累患者占52%, 随访6个月时RTX组的诱导缓解率并不劣于CYC组(64% vs 53%,  $P<0.001$ ), 两组间的不良事件发生率无统计学差异; 亚组分析显示, 在复发患者中RTX诱导缓解的效果优于CYC; 对于以肾脏受累为主的患者, RTX与CYC疗效相当。RITUXVAS研究<sup>[3]</sup>是RAVE研究<sup>[2]</sup>的补充, 进一步证实RTX对于严重器官受累(严重肾脏受累和弥漫性肺泡出血)患者与CYC传统治疗方案疗效相当, 随访12个月两组持续缓解率(76% vs 82%,  $P=0.68$ )、不良事件发生率(42% vs 36%,  $P=0.77$ )无统计学差异; 随访24个月, 两组复合终点事件[复发、进展至终末期肾脏病(ESRD)和死亡]发生率之间无统计学差异(42% vs 36%,  $P=1.00$ ), 复发率

相当 (21% vs 18%,  $P=1.00$ ) [11]。

RTX 的最佳给药方案还在临床探索中 (表 2), BSR [4] 和 CanVasc [5] 指南推荐给药方案为每次 375 mg/m<sup>2</sup>, 每周 1 次, 连续 4 周。由于现有儿童用药证据不足, 2018 年儿童血管炎欧洲共识仅推荐 RTX 用于儿童难治性或复发 AAV [8]。

1.2 CYC CYC 是 GPA/MPA 诱导治疗的经典药物。成人: 口服剂量 2 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> (最大剂量 200 mg/d) (SBR 指南 [6])。静脉给药 15 mg/kg (最大剂量 1.2 g/次), 2 周 1 次, 共 3 次, 随后每 3 周 1 次, 总诱导疗程通常为 3~6 个月 (SBR 指南 [6])。儿童: 500~1 000 mg/m<sup>2</sup> (最大剂量 1.2 g/次), 每 3~4 周给药 1 次, 治疗时间为 3~6 个月 (2018 年儿童血管炎欧洲共识 [8])。

CYC 静脉给药方案是目前主流给药方案。CYCLOPS 研究 [1] 证实静脉与口服两种 CYC 给药方案的疾病缓解率相似, 但静脉 CYC 患者药物累积剂量较低, 且其不良反应如感染和白细胞减少相对较少; 随后长达平均 4.3 年的随访发现, 口服给药复发风险略低于静脉给药方案, 然而两组最终的生存率和不良事件无统计学差异。鉴于上述研究, 静脉给药方案已经成为目前的主流方案。BSR [4] 和 EULAR/ERA-EDTA [7] 指南更倾向于静脉给药。近期的 WEGENT 研究 [21]、MAINRITSAN 研究 [22]、MAINRITSAN2 研究 [23] 等大型 RCT 研究设计均采用了静脉给药方案, 这一方案也被国内大多数临床中心采纳。

1.3 GC BSR [4]、CanVasc [5]、SBR [6] 和 EULAR/

表 1 BSR、CanVasc、SBR 和 EULAR/ERA-EDTA 四大指南对于伴有器官损害或威胁生命的 AAV 诱导期治疗方案比较

Table 1 Comparison of four guidelines treatment options of AAV with organ damage or life-threatening ANCA associated vasculitis during the induction period including BSR/BHPR, CanVasc, SBR and EULAR/ERA-EDTA

| AAV 分型           | 治疗方案   | 相同  | 不同  |
|------------------|--------|---|---|
| 伴有器官损害或威胁生命的 AAV | CYC    | CYC+ 高剂量 GC 为一线诱导治疗方案, 治疗 3~6 个月获得缓解后切换至毒性较小的药物进行维持治疗。CYC 需要根据年龄和 eGFR 进行调整   | 给药方式<br>CanVasc 和 SBR: 口服或静脉给药<br>BSR 和 EULAR/ERA-EDTA: 优选静脉给药<br>给药剂量<br>BSR 和 SBR: 静脉给药, 每次 15 mg/kg, 最大剂量 1.2 g (SBR) 或 1.5 g (BSR)。前 3 次间隔 2 周给药, 随后每 3 周给药 1 次, 总诱导治疗时长 3~6 个月<br>EULAR/ERA-EDTA: 未明确指出  |
|                  | RTX    | RTX+ 高剂量 GC 为一线诱导治疗方案 (特别是存在 CYC 禁忌证, 或者拒绝使用 CYC 的患者)   | BSR 和 EULAR/ERA-EDTA: 推荐 RTX 为所有 AAV 的一线治疗方案, EULAR/ERA-EDTA 特别指出 RTX 对于 EGPA 证据等级较低<br>SBR: 推荐 RTX 用于存在 CYC 禁忌证, 或者拒绝使用 CYC 的患者<br>CanVasc: 推荐 GC+ RTX 用于严重 GPA 或 MPA, 存在 CYC 禁忌证, 或者拒绝使用 CYC 的患者<br>治疗剂量<br>SBR: 每次 375 mg/m <sup>2</sup> , 每周 1 次, 连续给药 4 周或每次 1 g, 间隔 2 周给药 2 次。<br>BSR 和 CanVasc: 每次 375 mg/m <sup>2</sup> , 每周 1 次, 连续给药 4 周  |
|                  | GC     | 诱导阶段所有患者均接受 GC, 严重 AAV 先给予甲强龙冲击治疗, 然后序贯口服泼尼松  | 口服 GC 方案<br>BSR: 起始剂量 1 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> (最大剂量 60 mg/d), 12 周时减量至 15 mg/d<br>SBR: 起始剂量 0.5~1.0 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> (最大剂量 80 mg/d) 维持 1~4 周, 随后每 2~4 周减量 10 mg 直至 20 mg/d, 然后每 2~4 周减 2.5~5.0 mg 直至减停<br>CanVasc: 起始剂量 1 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> (最大剂量 60~80 mg/d) 维持 4 周, 逐渐减停<br>EULAR/ERA-EDTA: 起始剂量 1 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> (最大剂量 80 mg/d)<br>甲强龙冲击<br>BSR: 200~500 mg/d, 前 2 次 CYC 静脉冲击同时给药 (基线和第 14 天)<br>CanVasc: 500~1 000 mg/d, 连续冲击 1~3 d<br>SBR: 500~1 000 mg/d 或 15 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> , 连续冲击 1~3 d<br>EULAR/ERA-EDTA: 未特别说明 |
| 难治性 AAV          | i.v.Ig | 既往接受 CYC 诱导缓解<br>BSR 和 EULAR/ERA-EDTA: CYC 诱导治疗失败的患者推荐 RTX 诱导<br>CanVasc: CYC 诱导治疗失败的 GPA/MPA 患者推荐 RTX 诱导<br>既往接受 RTX 诱导缓解<br>EULAR/ERA-EDTA: RTX 诱导治疗失败的患者推荐 CYC 诱导。难治性 AAV 还可联合 i.v.Ig 或由将 CYC 由静脉给药方案切换至口服给药方案 | SBR: 推荐作为联合用药, 用于合并严重感染、传统 CYC+GC 方案耐药或对 RTX 或 CYC 方案存在禁忌证患者<br>CanVasc: 证据不足, 仅推荐对于合并严重感染、难治性 AAV 和存在传统治疗禁忌证患者, 可联合使用<br>EULAR/ERA-EDTA: 推荐作为联合用药, 用于难治性 AAV   |

注: CYC= 环磷酰胺, RTX= 利妥昔单抗, GC= 糖皮质激素, i.v.Ig= 静脉使用丙种球蛋白, eGFR= 估算肾小球滤过率, AAV=ANCA 相关性血管炎, EGPA= 嗜酸性肉芽肿性血管炎, SBR= 巴西风湿病学会, CanVasc= 加拿大血管炎研究网络, BSR= 英国风湿病学会, EULAR/ERA-EDTA= 欧洲抗风湿病联盟 / 欧洲肾脏学会 - 欧洲透析和移植学会

表2 利妥昔单抗诱导和维持治疗方案

Table 2 Rituximab induction and maintenance treatment plan

| 治疗方案   | 具体内容   |
|--------|--|
| 诱导治疗方案 | 每次 375 mg/m <sup>2</sup> , 每周 1 次, 连续给药 4 周 <sup>[2, 12]</sup><br>每次 750 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 1 000 mg), 每 2 周 1 次, 连续给药 2 次 <sup>[13]</sup><br>每次 375 mg/m <sup>2</sup> , 每周 1 次, 连续给药 4 周, 随后每月 1 次, 连续给药 2 个月 <sup>[14-15]</sup>   |
| 维持治疗方案 | 每次 750 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 1 000 mg), 每 6 个月给药 1 次 <sup>[13, 16-18]</sup><br>每次 750 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 1 000 mg), 每 4 个月给药 1 次 <sup>[17]</sup><br>每次 750 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 1 000 mg), 每 6 个月给药 1 次, 共维持 24 周 <sup>[19]</sup><br>每次 750 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 1 000 mg), 每 12 个月给药 1 次 <sup>[18]</sup><br>每次 375 mg/m <sup>2</sup> , 每 6 周给药 1 次 <sup>[18]</sup><br>每次 500 mg, 第 1、15 天及第 5.5 个月给药, 随后每 6 个月给药 1 次, 连续 2 次。维持 18 个月, 共给药 5 次 <sup>[20]</sup> |

ERA-EDTA<sup>[7]</sup> 指南明确推荐了 GC 的初始治疗方案和减量方案, 对于维持治疗时间需根据病情调整。成人: 起始剂量 0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> (最大剂量 60~80 mg/d), 12 周左右减至 10~15 mg/d, 根据病情决定是否行甲强龙冲击治疗<sup>[3-6]</sup>。儿童: 根据病情决定是否行甲泼尼龙静脉冲击治疗 (10~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 最大剂量 1 g/d, 持续 3 d), 随后序贯口服泼尼松 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> (最大剂量 60 mg), 1 个月后减量至 0.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 随后每月减量 0.1~0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 至第 6 个月减量至 0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> (或 10 mg/d) 维持<sup>[8]</sup>。

GC 在 AAV 治疗中具有广泛的抗炎作用, 当与细胞毒性药物同时使用时会明显增加不良反应<sup>[3]</sup>。多项尚未完成的 RCT 研究旨在证实低剂量的 GC 在减少不良事件的同时与高剂量方案疗效相当<sup>[24-25]</sup>。进行中的 LoVAS 研究<sup>[25]</sup> 评估 RTX 联合低剂量 (0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 或高剂量 GC (1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 两种诱导治疗方案的治疗缓解率、缓解时间、复发率和不良事件等临床预后。PEXIVAS 研究<sup>[24]</sup> 是一项针对严重 AAV [估算肾小球滤过率 (eGFR) <50 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 或肺出血] 的大型多中心 RCT 研究, 其中一项重要研究目的即评估诱导治疗期标准治疗剂量和低剂量 GC 对于临床预后的影响。上述研究结果可能推动“减激素治疗”, 即减少诱导期 GC 治疗剂量和维持期 GC 治疗时长, 从而减少 GC 的累积剂量。

1.4 PE PE 能快速清除血液循环中已经产生的抗体, 从原理来看能与免疫抑制剂发挥诱导缓解的协同作用, 是一种有前景的辅助治疗手段。BSR<sup>[4]</sup>、CanVasc<sup>[5]</sup>、SBR<sup>[6]</sup>、EULAR/ERA-EDTA<sup>[7]</sup> 指南均推荐 PE 用于弥漫性肺泡出血和肌酐 ≥ 500 μmol/L 的急进型肾小球肾炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 治疗。MEPEX 研究<sup>[26-27]</sup> 是上述指南推荐的证据来源, 该研究证实 PE 能帮助更多患者在 3 个月时摆脱透析, 并且降低 1 年后进展至 ESRD 的风险, 但长期随访 (平均 3.95 年) 提示 PE 治疗并不能降低死亡和进展至 ESRD 的风险。正在进行中的 PEXIVAS 研究<sup>[24]</sup> 纳入严重肾脏受累 [eGFR <50 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 或肺泡出血患者, 有望对 PE 治疗 AAV 提供进一步的证据支持。

GC 联合 CYC 或 RTX 可使大多数伴有器官损害或威胁生命的 AAV 患者病情获得缓解, 通常在治疗开始后 3~6 个月内出现缓解。

## 2 维持治疗

一旦 CYC 或 RTX 诱导缓解, 即可切换为毒性较弱的其他免疫抑制药物行维持治疗, 目标是预防复发。诱导缓解后复发仍是影响患者长期预后的难题。BSR<sup>[4]</sup>、CanVasc<sup>[5]</sup>、SBR<sup>[6]</sup>、EULAR/ERA-EDTA<sup>[7]</sup> 指南推荐 AZA、RTX、甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) 和吗替麦考酚酯 (Mycophenolate mofetil, MMF) 作为维持期备选免疫抑制剂 (表 3), 并推荐 MPO-ANCA 阳性维持治疗时间为 18~24 个月, PR3-ANCA 阳性维持治疗时间 3~5 年。临床工作中还需根据 ANCA 血清型、缓解期 ANCA 状态、器官受累、肾功能和诱导治疗强度、个体化决定维持治疗时间。已知 CYC 导致的性腺损害和骨髓抑制与 CYC 的累积剂量有关, 维持期换用毒性较低的免疫抑制剂减少了 CYC 暴露剂量、药物不良反应情况, 也为复发后再次 CYC 诱导赢得空间<sup>[1]</sup>。

RTX 在维持治疗中的应用前景已被大量循证医学结果所证实并纳入 CanVasc<sup>[5]</sup>、EULAR/ERA-EDTA<sup>[6]</sup> 指南中。MAINRITSAN 研究<sup>[22]</sup> 证实与 AZA 相比, RTX 在 28 个月时复发率显著降低。RTX 的给药间隔是近年来的热点问题, 目前 RTX 维持期给药方案有 2 种: 固定给药间隔<sup>[19, 22, 28]</sup> 和个体化的给药间隔<sup>[13]</sup>。后者根据 B 淋巴细胞计数和 ANCA 滴度调整给药间隔。MAINRITSAN2<sup>[23]</sup> 研究比较了上述两种给药方案的复发率, 随访 28 个月两组复发率无统计学差异 (9.9% vs 17.3%, P=0.22), 个体化给药

间隔方案明显降低了给药次数,减少了 RTX 累积剂量。正在进行患者招募的 MAINTANCAVAS 研究<sup>[6]</sup>旨在验证依据 B 淋巴细胞和 ANCA 滴度水平两种个体化给药方案的临床疗效。此外,还有研究旨在探讨 AAV 复发患者再次 RTX 诱导缓解后的最佳维持治疗方案。进行中的 RITAZAREM 研究<sup>[29]</sup>拟招募经 RTX 诱导缓解后复发的 AAV 患者,再次给予 RTX+GC 诱导缓解后,比较 RTX 与传统 AZA 两种维持治疗方案的 36 个月复发率。

优化维持治疗的最佳时间,降低复发率的同时减少药物不良反应,最终改善生存率是目前众多 RCT 研究力图解决的问题。既往研究发现,延长维持治疗时间能显著降低复发率<sup>[30]</sup>。REMAIN 研究<sup>[30]</sup>旨在探索传统治疗方案(CYC 诱导+AZA 维持)的最佳维持治疗时间,研究发现维持 48 个月较 24 个月,复发率明显降低(22% vs 63%,  $P < 0.0001$ ),且肾脏预后改善明显,但是两组长期生存率没有统计学差异。上述研究可能为维持治疗的疗程提供更多的临床证据。此外,不同维持期药物的最佳维持治疗时间还有待进一步证实。

AAV 患者的长期预后不仅取决于血管炎疾病本身,还取决于长期用药带来的不良反应。因此,优化更合适的缓解期药物、更合适的治疗剂量和治疗周期、避免药物的不良反应是迫在眉睫的问题。

### 3 挑战和展望

尽管伴有器官损害或威胁生命的 AAV 的治疗已经获得了里程碑式的突破,未来的临床研究仍然需要进一步解决以下问题:(1)优化 GC 方案,减少诱导治疗和维持治疗中 GC 的累积剂量;(2)优化免疫抑制剂的最佳疗程和给药方案,减少药物的不良反应;(3)寻找能够指导个体化治疗的生物标志物;(4)积累新型药物(特别是新型生物制剂)的循证医学证据。

随着临床研究成果的积累,AAV 的治疗药物和治疗方案不断优化,使得伴有器官损害或威胁生命的 AAV 从致死性疾病转变为一种慢性疾病。更多学者着眼于 AAV 患者的长期生存率,认识到免疫抑制剂产生的不良反应(药物的安全性)已经成为影响 AAV 长期预后的重要因素。经典 CYC 方案可能逐渐被相对安全的免疫抑制剂取代。RTX 成为目前最有前景的诱导和维持治疗药物,多项大型临床研究围绕 RTX 的给药方案展开。新型生物制剂补体 5a 受体的抑制剂(CCX168)和依那西普(Abatacept)等已进入了 II 和 III 期临床试验。

作者贡献:何旭进行资料收集、整理,撰写论文并对文章负责;夏正坤进行文章审校、质量控制,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

表 3 BSR、CanVasc、EULAR/ERA-EDTA 和 SBR 四大指南维持期治疗方案比较

Table 3 Comparison of treatment options for maintenance phase in the four major guidelines including BSR, CanVasc, EULAR/ERA-EDTA and SBR

| 治疗方案  | 相同   | 不同   |
|-------|--|--|
| 维持期治疗 | 严重 AAV 患者经 GC+CYC 诱导缓解后,序贯维持治疗,维持治疗方案为 GC 联合一种免疫抑制剂,普遍认可的维持期免疫抑制剂为 AZA 和 MTX | 需要序贯维持治疗的人群<br>BSR、CanVasc: 严重 AAV 经 GC+CYC 诱导缓解后<br>CanVasc: RTX 诱导缓解后维持治疗方案证据不足,并没有达成共识<br>EULAR/ERA-EDTA: 未特别说明<br>BSR: 推荐 AZA 或 MTX 联合激素为一线维持治疗方案, LEF、MMF、RTX 为备选药物治疗药物<br>CanVasc: 推荐 AZA 或 MTX 联合小剂量激素为一线维持治疗方案, LEF 和 MMF 为二线药物。对于 PR3-ANCA+ 的 AAV, 也可以选择 RTX<br>EULAR: GPA/MPA 患者推荐小剂量 GC 联合 AZA 或 RTX 或 MTX 或 MMF (优先 AZA); EGPA 患者推荐 AZA, LEF 是二线选择<br>GPA/MPA 维持治疗时间<br>BSR/EULAR: 24 个月<br>CanVasc: 18 个月(证据等级不足)<br>PR3-ANCA+AAV 维持治疗时间<br>BSR: 5 年<br>EULAR/ERA-EDTA: 36 个月(证据不足)<br>GC 维持治疗时间<br>BSR: 获得缓解后持续 1 年减停,其他免疫抑制剂可以在 GC 减停 6 个月后可以开始减量<br>CanVasc: GC 维持治疗时间尚不明确 |
| 复发治疗  | 严重复发再次给予 GC 联合 CYC 或 RTX 诱导(BSR, CanVasc, EULAR/ERA-EDTA)                    | BSR: 再次给予 GC 联合 CYC 或 RTX 诱导。推荐第二次接受 GC+CYC 诱导的患者增加 GC 的剂量,考虑联合甲泼尼龙冲击或血浆置换<br>CanVasc: 既往接受 GC+CYC 诱导方案的给予 GC+RTX 再次诱导<br>EULAR/ERA-EDTA: 由于 CYC 毒性与累积剂量呈正相关,推荐 RTX 作为复发的再次诱导治疗药物  |

注: GPA= 肉芽肿性血管炎, MPA= 显微镜下血管炎, PR3-ANCA= 抗中性粒细胞胞浆蛋白酶-3 抗体

### 本文文献检索策略:

以“ANCA-associated vasculitis”“Rituximab”“treatment”“organ damage”“renal impairment”“rapidly progressive glomerulonephritis”“glomerulonephritis”“guidelines”“recommendations”“randomized controlled trial”为英文关键词,检索PubMed数据库。以“ANCA 血管炎”“肾损害”“器官损害”“指南”“共识”“随机对照研究”为中文关键词,检索万方数据知识服务平台、中国知网数据库。检索时间为1995—2019年。

### 参考文献

- [1] DE GROOT K, HARPER L, JAYNE D R, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (10): 670-680. DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
- [2] STONE J H, MERKEL P A, SPIERA R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (3): 221-232. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905.
- [3] JONES R B, TERVAERT J W, HAUSER T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (3): 211-220. DOI: 10.1056/nejmoa0909169.
- [4] NTATSAKI E, CARRUTHERS D, CHAKRAVARTY K, et al. BSR and BHR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (12): 2306-2309. DOI: 10.1093/rheumatology/ket445.
- [5] MCGEOCH L, TWILT M, FAMORCA L, et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43 (1): 97-120. DOI: 10.3899/jrheum.150376.
- [6] SOUZA A W S, CALICH A L, MARIZ H A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis [J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57 (Suppl 2): 484-496. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.06.003.
- [7] YATES M, WATTS R A, BAJEMA I M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (9): 1583-1594.
- [8] DE GRAEFF N, GROOT N, BROGAN P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58 (4): 656-671. DOI: 10.1093/rheumatology/key322.
- [9] GEETHA D, SPECKS U, STONE J H, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (4): 976-985. DOI: 10.1681/ASN.2014010046.
- [10] UNIZONY S, VILLARREAL M, MILOSLAVSKY E M, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6): 1166-1169. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
- [11] JONES R B, FURUTA S, TERVAERT J W, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (6): 1178-1182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.
- [12] SPECKS U, MERKEL P A, SEO P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (5): 417-427. DOI: 10.1056/NEJMoa1213277.
- [13] CARTIN-CEBA R, GOLBIN J M, KEOGH K A, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (11): 3770-3778. DOI: 10.1002/art.34584.
- [14] ROCCATELLO D, SCIASCIA S, ROSSI D, et al. The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: a 10 years observation study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (32): 52072-52077. DOI: 10.18632/oncotarget.18120.
- [15] ROCCATELLO D. "How I treat" autoimmune diseases: state of the art on the management of rare rheumatic diseases and ANCA-associated systemic idiopathic vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (10): 995-998. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.015.
- [16] JONES R B, FERRARO A J, CHAUDHRY A N, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (7): 2156-2168. DOI: 10.1002/art.24637.
- [17] RHEE E P, LALIBERTE K A, NILES J L. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 (8): 1394-1400. DOI: 10.2215/CJN.08821209.
- [18] ROUBAUD-BAUDRON C, PAGNOUX C, MÉAUX-RUAULT N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (1): 125-130. DOI: 10.3899/jrheum.110143.
- [19] SMITH R M, JONES R B, GUERRY M J, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (11): 3760-3769. DOI: 10.1002/art.34583.
- [20] GUILLEVIN L, PAGNOUX C, KARRAS A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (19): 1771-1780. DOI: 10.1056/NEJMoa1404231.
- [21] PAGNOUX C, HOGAN S L, CHIN H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (9): 2908-2918. DOI: 10.1002/art.23800.
- [22] CALICH A L, PUÉCHAL X, PUGNET G, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with

- polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients [J]. *J Autoimmun*, 2014, 50: 135-141. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.03.002.
- [23] CHARLES P, TERRIER B, PERRODEAU É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (8): 1143-1149. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878.
- [24] WALSH M, MERKEL P A, PEH C A, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2013, 14: 73. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73.
- [25] FURUTA S, SUGIYAMA T, UMIBE T, et al. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (12): e018748. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018748.
- [26] JAYNE D R, GASKIN G, RASMUSSEN N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (7): 2180-2188. DOI: 10.1681/asn.2007010090.
- [27] WALSH M, CASIAN A, FLOSSMANN O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear [J]. *Kidney Int*, 2013, 84 (2): 397-402. DOI: 10.1038/ki.2013.131.
- [28] BESADA E, KOLDINGSNES W, NOSSENT J C. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre [J]. *Rheumatology: Oxford*, 2013, 52 (11): 2041-2047. DOI: 10.1093/rheumatology/ket257.
- [29] GOPALUNI S, SMITH R M, LEWIN M, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18 (1): 112. DOI: 10.1186/s13063-017-1857-z.
- [30] KARRAS A, PAGNOUX C, HAUBITZ M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (10): 1662-1668. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211123.
- (收稿日期: 2020-11-14; 修回日期: 2021-05-26)  
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 2890 页)

- [29] ITO S, SATOH M, TAMAKI Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38 (4): 269-275. DOI: 10.1038/hr.2015.1.
- [30] WRITING COMMITTEE, MADDOX T M, JANUZZI J L Jr, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (6): 772-810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [31] STILES S. FDA expands sacubitril/valsartan indication to embrace some HFpEF [EB/OL]. (2021-02-17) [2021-03-20]. <https://www.medscape.com/viewarticle/945936.2021>.
- [32] AL-KHATIB S M, STEVENSON W G, ACKERMAN M J, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (14): e91-220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.
- [33] 中华医学会心电生理和起搏分会 and 中国医师协会心律学专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识 (2016 共识升级版) [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34 (3): 189-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn.113859-20200509-00116.
- [34] 中国医师协会胸痛专业委员会, *中华心血管病杂志 (网络版)* 编辑委员会, 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识 [J]. *中华心血管病杂志 (网络版)*, 2020, 3 (1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-1588.2020.1000051.
- [35] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南 2019 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18 (2): 81-106. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2019.02.001.
- [36] KOSTIS J B, PACKER M, BLACK H R, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (2): 103-111. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
- [37] 秦艳, 沈赟, 李广彬, 等. 沙库巴曲缬沙坦致不良反应文献分析 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (19): 2260-2264. QIN Y, SHEN Y, LI G B, et al. Literature analysis of adverse drug reactions induced by sacubitril/valsartan [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29 (19): 2260-2264.
- [38] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (8): 998-1007. DOI: 10.1002/ejhf.1498.
- [39] 梅长林, 陈晓农, 郝传明, 等. 慢性肾脏病高钾血症风险评估及管理专家建议 (2020 版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (44): 3489-3493. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112137-20200918-02669.
- (收稿日期: 2021-04-15; 修回日期: 2021-05-14)  
(本文编辑: 崔莎)

· 述评 ·

【编者按】纤维肌痛综合征(FMS)是一种以全身弥漫性疼痛为主要特征的风湿性疾病,患者常以疼痛、疲劳、睡眠质量差等症状就诊,因症状普遍导致误诊率高,浪费医疗资源,并给患者带来较大的疾病负担。作为全科医生需要掌握FMS的诊断要点及治疗措施,根据《2017年欧洲抗风湿病联盟纤维肌痛治疗管理建议》,对于临床应用的药物治疗FMS的方案,因证据不足,考虑到疗效和安全性问题,分别进行了弱推荐、弱反对和强反对;而将非药物治疗中运动疗法(有氧和抗阻运动)作为治疗FMS的首选方案进行强推荐,对另外几种非药物治疗如针灸、认知行为疗法、水疗法、冥想运动、心身治疗、多元治疗进行了弱推荐。全科医生要了解并掌握根据FMS症状制定的个体化最佳运动方式、运动强度和运动时间的方法,尽可能减少患者多学科间往复就诊,缓解患者临床症状,降低医疗费用。

## 纤维肌痛综合征运动疗法的最佳选择尚待明确

邱勇<sup>1</sup>, 裴作为<sup>2</sup>, 汪芳<sup>2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文+培训视频

【摘要】纤维肌痛综合征(FMS)患者常出现睡眠障碍、疲乏、广泛累及的软组织压痛,同时可伴随出现焦虑及抑郁,生活质量受到严重影响。运动疗法作为非药物干预的一种,被推荐为FMS患者的一线治疗方式。本文旨在简要总结传统运动、有氧运动及抗阻运动改善FMS患者症状的证据,并初步分析运动治疗FMS的潜在机制,为后续相关研究提供思路。

【关键词】纤维肌痛;运动疗法;传统运动;有氧运动;抗阻运动;综述

【中图分类号】R 685 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.504

邱勇,裴作为,汪芳.纤维肌痛综合征运动疗法的最佳选择尚待明确[J].中国全科医学,2021,24(23):2898-2901,2906. [www.chinagp.net]

QIU Y, PEI Z W, WANG F. The best choice of exercise therapies for fibromyalgia syndrome remains to be determined [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23) : 2898-2901, 2906.

### The Best Choice of Exercise Therapies for Fibromyalgia Syndrome Remains to be Determined QIU Yong<sup>1</sup>, PEI Zuwei<sup>2</sup>, WANG Fang<sup>2\*</sup>

1.Pain Management Department, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Beijing 100730, China

2.Cardiovascular Department, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Beijing 100730, China

\*Corresponding author: WANG Fang, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: bjh\_wangfang@163.com

QIU Yong and PEI Zuwei are co-first authors

【Abstract】Patients with fibromyalgia syndrome (FMS) often suffer from sleep disturbances, fatigue, extensive soft tissue tenderness, accompanied by anxiety and depression possibly, severely affecting their quality of life. Exercise therapies have been recommended as a first-line non-pharmacological treatment for FMS. We briefly summarized the evidence about traditional exercise, aerobic exercise, and resistance exercise therapies in improving the symptoms of FMS. Additionally, the potential mechanism of exercise treatment of FMS was analyzed. We hope this review can provide insights into further research.

【Key words】Fibromyalgia; Exercise therapy; Traditional exercise; Aerobic exercise; Resistance exercise; Review

1.100730 北京市,北京医院疼痛科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院

2.100730 北京市,北京医院心内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院

\*通信作者:汪芳,主任医师,教授,博士生导师;E-mail:bjh\_wangfang@163.com

注:邱勇,裴作为为共同第一作者

本文数字出版日期:2021-03-12

纤维肌痛综合征(FMS)是国内报道相对不多的一种慢性肌肉骨骼疼痛综合征,其发病机制及病理生理学过程尚未完全阐明。患者可出现睡眠障碍、疲乏、广泛累及的软组织压痛,同时可伴随出现焦虑及抑郁。有国外报道人群FMS的患病率为2%~4%,同时老年是发病的危险因素,然而国内尚缺乏该病患者的流行病学数据<sup>[1]</sup>。我国一项纳入107例FMS患者

的横断面研究发现,许多FMS患者的确诊存在延误,从出现症状到确诊大约需要2年,同时大多数患者合并焦虑和抑郁,生活质量受到严重影响<sup>[2]</sup>。研究表明运动治疗可能改善FMS患者疼痛、睡眠障碍、抑郁等症状,并具有经济、安全优势<sup>[3-4]</sup>。本文旨在总结运动疗法改善FMS的最新证据,为FMS个体化运动治疗提供思路。

## 1 FMS运动疗法选择与症状改善

**1.1 传统运动** 传统运动疗法可能有效改善FMS患者疼痛、睡眠障碍等症状,常见的传统运动如太极拳、八段锦。CHENG等<sup>[5]</sup>对太极拳与常用治疗方案对比研究进行Meta分析,该Meta分析共纳入6篇随机对照试验(RCT),包括657例FMS患者,结果提示太极拳能明显改善12~16周患者的纤维肌痛影响问卷(FIQ)评分、疼痛评分、睡眠质量、疲劳和抑郁。WANG等<sup>[6]</sup>通过一项队列研究发现连续12周,2次/周,1h/次的杨氏太极拳可明显改善FMS患者12周及24周的FIQ评分,同时一定程度上提高了患者的生活质量。另一项队列研究利用太极拳治疗FMS,分为12周干预组与24周干预组,3次/周,结果显示12周干预组急性痛有轻微改善,24周干预组疼痛改善相对明显,提示最佳的运动周期和运动强度需要进一步探索<sup>[7]</sup>。JIAO等<sup>[8]</sup>纳入62例FMS患者,部分患者进行八段锦治疗,为期12周,2次/周,1h/次,结果显示,相比普通治疗方案组,八段锦组疼痛评分、睡眠质量及疲劳等症状在第4周即开始改善。值得注意的是,WANG等<sup>[9]</sup>开展的一项研究纳入226例FMS患者,利用太极运动干预24周,2次/周,结果显示太极运动干预的FMS患者FIQ评分改善优于同等运动强度的有氧运动患者。总体上,太极拳改善FMS的疗效仍需要大样本、多中心的临床试验提供进一步的证据。

**1.2 有氧运动** 一项系统评价分析发现游泳等水下有氧运动可改善FMS患者抑郁、疲劳等症状,并且没有出现运动相关不良事件,然而纳入文献证据等级为低到中等强度,提示需要更多高质量文献证据进行探索<sup>[10]</sup>。BIDONDE等<sup>[11]</sup>系统评价了13篇有氧运动干预FMS的疗效研究,发现低等强度证据表明有氧运动干预可有效改善患者疼痛,但是对疲劳和僵硬改善无效,纳入研究无运动相关不良事件报道,但长期运动的安全性仍需更多证据支持。FERNANDES等<sup>[12]</sup>纳入75例FMS患者,比较游泳与步行锻炼的干预效果,结果发现为期12周,3次

/周,50min/次的游泳干预可缓解疼痛,改善FIQ评分及生活质量,然而游泳组改善程度与步行锻炼组并没有统计学差异。FMS患者容易存在抑郁和偏头痛共病,并且这些共病可能影响治疗效果及患者预后。据报道,有氧运动可有效改善FMS患者的抑郁症状,但是仍不清楚哪种运动方式的治疗效果最好<sup>[13]</sup>。一项系统综述通过分析有氧运动对偏头痛的疼痛天数、强度、持续时间的影响,发现仅中等强度证据提示疼痛天数可减少,疼痛强度及持续时间的改善仍需更多证据支持<sup>[14]</sup>。上述研究间接提示有必要进一步探索有氧运动干预FMS伴偏头痛或抑郁共病患者的疗效。

**1.3 抗阻运动** LARSSON等<sup>[15]</sup>纳入130例FMS女性患者进行抗阻运动治疗,结果提示抗阻运动可提高肌肉强度,改善疼痛及生活质量。一项纳入130例FMS女性患者的研究发现,为期15周,2次/周的抗阻运动干预可明显改善患者疲劳症状<sup>[16]</sup>。然而另一项研究发现抗阻运动在运动后初期可能加剧疼痛,即便疼痛评分在96h内降低,但是仍比运动前高,提示抗阻运动干预的最佳强度需要进一步探索<sup>[17]</sup>。一项网状Meta分析研究发现太极拳、有氧运动、抗阻运动均可改善老年患者抑郁症状,其中有氧运动效果优于抗阻运动<sup>[18]</sup>。BUSCH等<sup>[19]</sup>系统评价了有氧运动与抗阻运动治疗FMS的效果,结果提示低等强度证据表明8周的低等强度有氧运动相比中等强度的抗阻运动更能改善患者疼痛症状,提示抗阻运动改善FMS的疗效仍需更多研究证据支持。

总体来说,传统运动、有氧运动、抗阻运动均可能改善FMS的症状与预后。关于FMS运动疗法的最佳选择尚无定论,需要更多临床证据验证。

## 2 运动治疗FMS的机制

**2.1 炎症与神经炎症** 神经炎症及脑胶质细胞激活可能在FMS发生、发展中扮演着重要作用<sup>[20]</sup>。有研究通过分析FMS患者血液的转录数据发现,环状二磷酸腺苷核糖水解酶1(CD38)、甘氨酸酰胺基转移酶(GATM)等分子可能通过调节离子通道和炎性通路参与FMS的发生、发展<sup>[21]</sup>。据报道中等强度的运动可降低FMS患者血液中白介素(IL)-8等细胞因子水平,提示运动可能通过调节炎症和机体应激反应改善FMS症状<sup>[22]</sup>。另一项研究发现运动与FMS患者可溶性肿瘤坏死因子受体1(sTNFR1)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平存在明显相关性( $P<0.05$ ),间接提示运动可能通过调节机体炎症水

平改善 FMS 患者症状<sup>[23]</sup>。另据报道运动可通过调节机体炎症水平、机体核心温度、BDNF 等途径改善患者睡眠质量<sup>[24]</sup>，而睡眠障碍恰是 FMS 的常见症状。令人疑惑的是，一项纳入 75 例 FMS 患者及 25 例正常对照受试者进行抗阻运动干预的研究发现，FMS 患者的 BDNF 水平较高，神经生长因子 (NGF) 水平较低，提示二者可能参与 FMS 病理生理学过程，然而经过 15 周的抗阻运动干预，疼痛、疲乏等症状得到了改善，但 BDNF、NGF 水平较干预前并没有明显改善<sup>[25]</sup>。同样的，ERNBERG 等<sup>[26]</sup>开展的一项为期 15 周的抗阻运动干预研究发现，FMS 患者血液中 IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平更高，IL-1 $\beta$  水平更低，但经过运动干预后却没有发现 IL-2、IL-1 $\beta$  等细胞因子水平明显改变。其原因可能为运动强度、运动方式影响运动的干预效果，同时需要大样本的研究分析运动对炎症的改善效果；另一方面神经炎症更可能参与中枢敏化进而介导 FMS 发病，因此仍需更多研究关注运动对神经炎症的影响。

**2.2 免疫反应** 有研究表明，趋化因子和细胞因子可能介导神经炎症，事实上免疫反应与神经炎症关系密切，二者可能共同参与中枢敏化<sup>[27]</sup>。DOLCINO 等<sup>[28]</sup>通过对 10 例 FMS 患者及 10 例正常对照受试者的外周血单核细胞测序结果分析发现，两组间存在多个差异表达的基因；功能通路分析发现 IL 和干扰素通路富集其中，提示免疫反应可能在 FMS 病理生理学过程中扮演着重要作用。另一方面，LIGHT 等<sup>[29]</sup>检测发现离子通道相关基因嘌呤受体 P2X4、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 及调节免疫功能的抗炎基因 IL-10 在 FMS 患者血液白细胞中高表达，然而经过 25 min 中等强度运动后，FMS 患者的血液并没有出现明显基因改变。本文推测运动时间和运动强度是影响 FMS 患者运动后发生基因改变的重要因素。由于运动可调节机体免疫反应介导人体内环境平衡，运动是否可以通过调节免疫反应进而改善 FMS 的预后值得进一步探索。

**2.3 其他** 最新研究表明运动可调节肠道菌群平衡<sup>[30]</sup>，而肠道菌群可能通过调节短链脂肪酸、胆汁酸和神经递质进而介导 FMS 患者的疼痛和疲劳症状<sup>[31]</sup>。另一方面，STENSSON 等<sup>[32]</sup>通过一项为期 15 周的抗阻运动研究发现，2 次/周的抗阻运动可升高 FMS 患者血浆阿南酰胺水平，降低硬脂酰乙醇酰胺水平，并同时伴随疼痛和抑郁症状改善，提示抗阻运动可能通过调节内源性大麻素和脂质水平改善

FMS 症状和预后。除此以外，有研究报道部分 FMS 患者可能合并小纤维多神经病变，并且共病患者存在免疫指标异常，提示小纤维多神经病变与 FMS 的发生、发展可能存在相关性，然而发病的因果关系仍存在争议<sup>[33]</sup>。有趣的是，运动锻炼可通过调节炎症和免疫功能改善小纤维多神经病变，这也可能是运动干预改善 FMS 症状和预后的原因<sup>[34]</sup>。值得注意的是，HOROWITZ 等<sup>[35]</sup>通过运动干预小鼠，并筛选差异表达的蛋白，最终发现血浆中糖基磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D1 (Gpld1) 与认知功能改善存在相关性，Gpld1 是由肝脏分泌，提示运动可能通过调节肝脑轴来改善甚至逆转大脑衰老。由此本文推测运动干预也可能通过改变血液某些蛋白表达进而改善 FMS 的预后，具体分子机制有待进一步探索。

### 3 影响运动疗法效果的因素

目前非药物干预治疗被推荐为 FMS 患者一线治疗方式。其中有氧运动及抗阻运动等运动干预可能有效改善症状，并且经济安全，受关注较多。既往的运动治疗 FMS 的研究异质性较大。一方面最佳运动方式及运动强度存在争议，不同运动方式改善的症状也可能存在差异<sup>[4]</sup>。比如柔韧性运动训练可能与有氧运动及抗阻运动干预一样能改善 FMS 患者疼痛、疲乏等症状，并且在干预后的 8~20 周，柔性运动治疗效果仍优于有氧运动，但具体哪种运动方式更优仍不确定<sup>[36]</sup>。另一方面，合并药物治疗是否影响运动治疗效果，以及不同药物如何影响运动疗效有待研究。比如度洛西汀改善疼痛效果明显，联合运动疗法也许产生协同作用<sup>[37]</sup>。除此以外，最近一项系统评价纳入 29 篇研究，分析了 2 088 例受试者，其中 98% 为女性，结果显示混合运动干预改善 FMS 疲乏和生活质量的效果优于单一运动方式，但性别是否是运动疗法的重要影响因素尚不明确<sup>[38]</sup>。

### 4 问题与展望

运动干预治疗 FMS 已经有一定的循证证据，同时被推荐为首选治疗方式，然而仍有很多问题值得思考：(1) 部分 FMS 患者担心运动后可能加重疼痛和疲劳等症状，因此运动干预的坚持需要引导；(2) 需要探索 FMS 的个体化运动治疗方案，根据症状选择最佳运动方式、运动强度和运动时间；(3) 应该探索联合药物与运动干预，以及针对特定症状的最佳协同治疗方案；(4) 应该探索机体对运动疗法反应的预测指标或生物标志物；(5) 应该探索运动治疗 FMS 的分子机制。

作者贡献：邱勇、裴作为进行文献收集和整理；邱勇撰写论文；裴作为、汪芳负责文章的质量控制和审校；汪芳对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

#### 本文文献检索策略：

以“纤维肌痛”“纤维肌痛综合征”“运动”“锻炼”“运动疗法”“fibromyalgia”“fibromyalgia syndrome”“exercise”“traditional exercise”“aerobic exercise”“resistance exercise”为关键词检索万方数据知识服务平台、PubMed 数据库，检索时间为建库至 2020-09-14。文献纳入标准：纤维肌痛运动疗法相关文献；排除标准：与主题无关。

#### 参考文献

- [1] BAIR M J, KREBS E E. Fibromyalgia [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172 (5): ITC33. DOI: 10.7326/aitc202003030.
- [2] ZHANG Y, LIANG D F, JIANG R H, et al. Clinical, psychological features and quality of life of fibromyalgia patients: a cross-sectional study of Chinese sample [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37 (2): 527-537. DOI: 10.1007/s10067-017-3872-6.
- [3] BUSCH A J, WEBBER S C, BRACHANIEC M, et al. Exercise therapy for fibromyalgia [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2011, 15 (5): 358-367. DOI: 10.1007/s11916-011-0214-2.
- [4] MACFARLANE G J, KRONISCH C, DEAN L E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (2): 318-328. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
- [5] CHENG C A, CHIU Y W, WU D, et al. Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2019, 46: 1-8. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.07.007.
- [6] WANG C C, SCHMID C H, RONES R, et al. A randomized trial of Tai Chi for fibromyalgia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8): 743-754. DOI: 10.1056/NEJMoa0912611.
- [7] SEGURA-JIMÉNEZ V, ROMERO-ZURITA A, CARBONELL-BAEZA A, et al. Effectiveness of Tai-Chi for decreasing acute pain in fibromyalgia patients [J]. *Int J Sports Med*, 2014, 35 (5): 418-423. DOI: 10.1055/s-0033-1353214.
- [8] JIAO J, RUSSELL I J, WANG W, et al. Ba-Duan-Jin alleviates pain and fibromyalgia-related symptoms in patients with fibromyalgia: results of a randomised controlled trial [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 (6): 953-962.
- [9] WANG C C, SCHMID C H, FIELDING R A, et al. Effect of Tai Chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial [J]. *BMJ*, 2018, 360: k851. DOI: 10.1136/bmj.k851.
- [10] BIDONDE J, BUSCH A J, WEBBER S C, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD011336. DOI: 10.1002/14651858.CD011336.
- [11] BIDONDE J, BUSCH A J, SCHACHTER C L, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD012700. DOI: 10.1002/14651858.CD012700.
- [12] FERNANDES G, JENNINGS F, NERY CABRAL M V, et al. Swimming improves pain and functional capacity of patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2016, 97 (8): 1269-1275. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.01.026.
- [13] SOSA-REINA M D, NUNEZ-NAGY S, GALLEGO-IZQUIERDO T, et al. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2356346. DOI: 10.1155/2017/2356346.
- [14] LEMMENS J, DE PAUW J, VAN SOOM T, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20 (1): 16. DOI: 10.1186/s10194-019-0961-8.
- [15] LARSSON A, PALSTAM A, LÖFGREN M, et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—a randomized controlled trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 161. DOI: 10.1186/s13075-015-0679-1.
- [16] ERICSSON A, PALSTAM A, LARSSON A, et al. Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 176. DOI: 10.1186/s13075-016-1073-3.
- [17] DA CUNHA RIBEIRO R P, FRANCO T C, PINTO A J, et al. Prescribed versus preferred intensity resistance exercise in fibromyalgia pain [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1097. DOI: 10.3389/fphys.2018.01097.
- [18] MILLER K J, GONÇALVES-BRADLEY D C, AREEROB P, et al. Comparative effectiveness of three exercise types to treat clinical depression in older adults: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 58: 100999. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100999.
- [19] BUSCH A J, WEBBER S C, RICHARDS R S, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (12): CD010884. DOI: 10.1002/14651858.CD010884.
- [20] ALBRECHT D S, FORSBERG A, SANDSTRÖM A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia—a multi-site positron emission tomography investigation [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 72-83. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.018.
- [21] QIU Y, ZHANG T J, MENG L B, et al. Bioinformatics analysis of gene and microRNA targets for fibromyalgia [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 (1): 21-31.
- [22] BOTE M E, GARCIA J J, HINCHADO M D, et al. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e74524. DOI: 10.1371/journal.pone.0074524.
- [23] RIBEIRO V G C, MENDONÇA V A, SOUZA A L C, et al. Inflammatory biomarkers responses after acute whole body vibration in fibromyalgia [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51 (4): e6775. DOI: 10.1590/1414-431x20176775.
- [24] MEMON A A, COLEMAN J J, AMARA A W. Effects of exercise on sleep in neurodegenerative disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 140: 104859. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104859.

· 论著 ·

## 汉族及维吾尔族阻塞性睡眠呼吸暂停患者高血压、糖尿病发病情况：基于7年的电话随访研究



扫描二维码查看  
原文+培训视频

蒋雪龙<sup>1</sup>, 陈冬梅<sup>1</sup>, 王勤<sup>1</sup>, 张庆龙<sup>1</sup>, 李剑平<sup>1</sup>,  
石娟<sup>1</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 何忠明<sup>1\*</sup>, 韩芳<sup>2</sup>, 陈燕<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患病率高, 已成为严重影响公众健康的疾病。OSA 引起高血压及糖尿病可能存在民族差异, 目前关于维吾尔族及汉族 OSA 患者高血压及糖尿病发病情况的研究较少。目的 探讨汉族及维吾尔族 OSA 患者高血压及糖尿病发病情况。方法 2010 年 10 月—2017 年 10 月对克拉玛依市区天山等社区 35 岁以上完成便携式家庭睡眠仪监测的 1 331 例鼾症人群开展为期 7 年的随访, 患者均无糖尿病及高血压。收集患者一般情况, 记录呼吸暂停指数 (AHI)、低通气指数 (HI)、夜间最低氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>)、夜间平均氧饱和度 (MSaO<sub>2</sub>)、氧减饱和指数 (ODI4, 每小时血氧饱和度下降 4% 的次数)。电话随访, 1 次/年, 随访内容为血压、血糖等, 发现存在高血压、糖尿病表现时行动态血压、糖耐量试验检查, 主要随访终点事件为确诊糖尿病、高血压。根据是否患 OSA 分为 OSA 组和非 OSA 组, 比较两组高血压、糖尿病发生率; 比较汉族、维吾尔族 OSA 患者和非 OSA 患者高血压、糖尿病发生率。结果 失访 75 例, 最终纳入 1 256 例, 平均年龄 (58 ± 13) 岁, 其中男 532 例 (42.4%), 女 724 例 (57.6%); 确诊 OSA 患者 820 例, 其中汉族 470 例, 维吾尔族 350 例; 其余 436 例为非 OSA 患者, 其中汉族 164 例, 维吾尔族 272 例。随访结束时 OSA 组高血压发生率高于非 OSA 组 ( $P < 0.05$ ); 维吾尔族 OSA 患者高血压发生率高于非 OSA ( $P < 0.05$ ); OSA 组糖尿病发生率与非 OSA 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 汉族 OSA 与非 OSA 糖尿病发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 维吾尔族 OSA 与非 OSA 糖尿病发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 汉族及维吾尔族 OSA 患者糖尿病发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 OSA 患者高血压发生率较一般人群高, 睡眠呼吸暂停可引起高血压、糖尿病, 汉族 OSA 患者高血压发生率高于维吾尔族, 需积极早期干预治疗。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停综合征; 高血压; 糖尿病; 汉族; 维吾尔族; 随访研究

**【中图分类号】** R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.004

蒋雪龙, 陈冬梅, 王勤, 等. 汉族及维吾尔族阻塞性睡眠呼吸暂停患者高血压、糖尿病发病情况: 基于 7 年的电话随访研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2902-2906. [www.chinagp.net]

JIANG X L, CHEN D M, WANG Q, et al. Hypertension and diabetes incidence in community-dwelling Han and Uygur Chinese people with obstructive sleep apnea: a 7-year telephone follow-up study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2902-2906.

### Hypertension and Diabetes Incidence in Community-dwelling Han and Uygur Chinese People with Obstructive Sleep Apnea: a 7-year Telephone Follow-up Study

JIANG Xuelong<sup>1</sup>, CHEN Dongmei<sup>1</sup>, WANG Qin<sup>1</sup>, ZHANG Qinglong<sup>1</sup>, LI Jianping<sup>1</sup>, SHI Juan<sup>1</sup>, LI Min<sup>1</sup>, HE Zhongming<sup>1\*</sup>, HAN Fang<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>1</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Karamay Central Hospital of Xinjiang, Karamay 834000, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100000, China

\*Corresponding author: HE Zhongming, Chief physician; E-mail: zhongming\_he@sina.com

JIANG Xuelong and CHEN Dongmei are co-first authors

**【Abstract】** **Background** Obstructive sleep apnea (OSA) is highly prevalent, which has become a serious disease affecting public health. There are little data comparing the incidence of hypertension and diabetes in Uygur and Han people with OSA, which we assume to be different. **Objective** To perform a comparative analysis of the incidence of hypertension and diabetes in Han and Uygur people with OSA. **Methods** This prospective study was conducted from October 2010 to October

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360016); 新疆自然科学基金资助项目 (2020D01B06); 克拉玛依市人才创新项目 (2019RC001A-11)

1.834000 新疆克拉玛依市中心医院呼吸与危重症医学科 2.100000 北京市, 北京大学人民医院呼吸与危重症医学科

\*通信作者: 何忠明, 主任医师; E-mail: zhongming\_he@sina.com

注: 蒋雪龙与陈冬梅为共同第一作者

本文数字出版日期: 2021-06-04

2017. Participants ( $n=1\ 331$ ) were Han and Uyghur Chinese snorers aged more than 35 years with no hypertension and diabetes prior to the study who were selected from Tianshan Community, Karamay. All of them received an annual telephone follow-up in each of the seven years, for investigating the incidence of hypertension and/or diabetes, and the results of ambulatory blood pressure monitoring and oral glucose tolerance test performed when having clinical manifestations of hypertension and diabetes. The primary endpoint was diabetes and/or hypertension. General demographics, and parameters of portable home sleep test (apnea-hypopnea index, hypopnea index, lowest oxygen saturation, and mean oxygen saturation during sleep, and the number of 4% desaturations) were collected. The incidence of hypertension and/or diabetes was compared by OSA (assessed by the portable home sleep test) in all participants, in Han people, and Uyghur people, and by OSA and ethnic group in participants. **Results**

All cases were included for final analysis [including 532 (42.4%) men and 724 (57.6%) women with a mean age of ( $58 \pm 13$ ) years] except for 75 missed cases. 820 cases (470 Han and 350 Uyghur people) were diagnosed with OSA, and 436 (164 Han and 272 Uyghur people) without. By the end of the follow-up, compared with those without OSA, participants with OSA had higher incidence of hypertension ( $P<0.05$ ). Uyghur people with OSA had higher incidence of hypertension than those without ( $P<0.05$ ). The incidence of diabetes differed significantly between participants with and without OSA ( $P<0.05$ ). But the difference in the incidence of diabetes was not significant between Han people with and without OSA, Uyghur people with and without OSA, and Han and Uyghur people with OSA ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Both Han and Uyghur people with OSA were more likely to suffer from hypertension. OSA may be an independent risk factor for hypertension and diabetes. Han people with OSA were more prone to hypertension than Uyghur counterparts, so early and aggressive intervention is needed.

**【Key words】** Sleep apnea syndromes; Hypertension; Diabetes mellitus; Han nationality; Uyghur nationality; Follow-up studies

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 在一般人群中的患病率很高, 在男性中的患病率高达 34%, 在女性中也达到 17%, 在老年人中发病率更高<sup>[1]</sup>, 中国患 OSA 的数量最多, 达 1.76 亿, 中重度 OSA 达 6 600 万<sup>[2]</sup>。未经治疗的 OSA 易导致心血管并发症, 甚至猝死<sup>[3]</sup>。2008 年本课题组对新疆克拉玛依市区 35 岁以上汉族、维吾尔族人群开展 OSA 流行病学调查, 结果显示 35 岁以上汉族鼾症人群睡眠呼吸暂停低通气综合征 (SAHS) 的患病率为 52.1%, 维吾尔族为 35.8%<sup>[4]</sup>。目前关于维吾尔族及汉族伴和不伴 OSA 患者高血压及糖尿病发病情况的比较研究较少, 故本课题组于 2010 年对以上社区人群中无高血压、糖尿病患者进行了为期 7 年的电话随访, 拟通过前瞻性队列研究评估 OSA 与无 OSA 人群高血压、糖尿病的发病情况。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取克拉玛依市区天山、胜利、民主、通讯、和平、油建南、油建北、古田南、天池北、风华、嘉禾等社区 35 岁以上 1 331 例汉族和维吾尔族 OSA 及无 OSA 人群进行随访, 均在 2010 年 10 月前完成家庭便携式睡眠呼吸仪监测, 随访至 2017 年 10 月。纳入标准: 克拉玛依市区天山等社区流行病学调查对象。排除标准: (1) 经病史询问、体格检查、胸部 X 线检查和肺功能测定等患有支气管哮喘、支气管扩张、肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病 (以下简称慢阻肺) 等呼吸系统疾病; (2) 有神经肌肉疾病、糖尿病、高血压。研究对象均知情同意并签署知情同意书, 本研究通过克拉玛依市中心医院伦理委员会审核。

## 1.2 方法

1.2.1 随访 电话随访, 1 次/年, 随访期限为 7 年, 随访内容为血压、血糖等, 发现存在高血压、糖尿病表现时行动态血压、糖耐量试验检查, 主要随访终点事件: 确诊糖尿病、高血压。

1.2.2 调查内容 包括调查问卷和体格检查两部分, 调查问卷包括: 民族、性别、出生年月、血压及血糖等; 体格检查包括: 身高、体质量、颈围、腹围等。以上均由经过统一培训的医务人员完成。

1.2.3 夜间睡眠呼吸监测 采用 Resmed Apnea link 家庭便携式睡眠监测仪对患者进行夜间血氧和呼吸监测, 患者晚上上床准备睡觉开始记录, 到次日清晨醒来为止, 次日由技术人员通过计算机下载数据, 记录呼吸暂停指数 (AHI)、夜间最低氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>)、夜间平均氧饱和度 (MSaO<sub>2</sub>)、氧减饱和指数 (ODI4, 每小时血氧饱和度下降 4% 的次数)。

1.3 诊断标准 (1) OSA: AHI  $\geq 5$  次/h 诊断为 OSA, 睡眠呼吸暂停的诊断标准为口鼻气流中断持续至少 10 s, 伴血氧饱和度下降至少 4%, 低通气的诊断标准为呼吸气流下降为基础水平的 20%~50%, 伴血氧饱和度下降至少 4% 以上<sup>[5]</sup>。(2) 高血压: 高血压诊断标准符合 2010 年中国高血压防治指南的标准, 即成人收缩压  $>140$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 和/或舒张压  $>90$  mm Hg<sup>[6]</sup>。(3) 糖尿病: 空腹血糖  $>1.25$  g/L (6.9 mmol/L) 或口服 75 g 葡萄糖负荷试验 2 h 后血糖水平  $>2.0$  g/L (11.0 mmol/L)<sup>[7]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件对资料进行

分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，两组间比较采用独立样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 1 331 例研究对象，失访 75 例，最终纳入 1 256 例，汉族 634 例，维吾尔族 622 例；平均年龄  $(58 \pm 13)$  岁；男 532 例，平均年龄  $(59 \pm 13)$  岁，女 724 例，平均年龄  $(57 \pm 12)$  岁；820 例确诊为 OSA (OSA 组)，其余 436 例无 OSA (非 OSA 组)。OSA 组与非 OSA 组间男、女性构成比比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2=35.51, P < 0.01$ )。汉族 OSA 与非 OSA 男、女性构成比比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2=12.88, P < 0.01$ )。维吾尔族 OSA 与非 OSA 男、女性构成比比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2=19.46, P < 0.01$ )，见表 1。

2.2 汉族与维吾尔族一般情况比较 汉族与维吾尔族年龄、性别、MSaO<sub>2</sub> 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；汉族与维吾尔族体质指数 (BMI)、颈围、腹围、AHI、LSaO<sub>2</sub>、ODI4、舒张压、空腹血糖比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 1 汉族及维吾尔族 OSA 患者性别构成情况 [n (%)]

Table 1 Male and female proportions in Han and Uygur Chinese participants with obstructive sleep apnea

| 组别      | 汉族         |            | 维吾尔族       |            | 合计            |
|---------|------------|------------|------------|------------|---------------|
|         | 男          | 女          | 男          | 女          |               |
| OSA 组   | 232 (28.3) | 238 (29.0) | 165 (20.1) | 185 (22.6) | 820 (65.3)    |
| 非 OSA 组 | 55 (12.6)  | 109 (25.0) | 80 (18.3)  | 192 (44.0) | 436 (34.7)    |
| 合计      | 287 (22.9) | 347 (27.6) | 245 (19.5) | 377 (30.0) | 1 256 (100.0) |

注：OSA= 阻塞性睡眠呼吸暂停

表 2 汉族、维吾尔族一般情况比较

Table 2 Demographic and clinical characteristics of Han and Uygur Chinese participants

| 组别            | 例数  | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>岁) | 性别<br>(男/女)        | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>kg/m <sup>2</sup> ) | 颈围<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>cm) | 腹围<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>cm) | AHI<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>次/h) | LSaO <sub>2</sub><br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>%) | MSaO <sub>2</sub><br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>%) | ODI4<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>次/h) | 舒张压<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mm Hg) | 空腹血糖<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mmol/L) |
|---------------|-----|---------------------------------|--------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 汉族            | 634 | 56 ± 11                         | 287/347            | 24.9 ± 3.3  | 35.4 ± 3.3                       | 87.7 ± 10.0                      | 16.5 ± 13.6                        | 82.6 ± 7.8                                     | 93.3 ± 2.3                                     | 9.7 ± 8.6                           | 82 ± 25                              | 6.3 ± 1.7                              |
| 维吾尔族          | 622 | 53 ± 11                         | 245/377            | 29.1 ± 9.2  | 37.0 ± 3.8                       | 95.8 ± 12.8                      | 11.3 ± 10.7                        | 83.8 ± 7.0                                     | 92.9 ± 5.9                                     | 7.2 ± 8.3                           | 85 ± 29                              | 7.0 ± 2.7                              |
| $t(\chi^2)$ 值 |     | 1.541                           | 2.604 <sup>a</sup> | 12.321  | 7.840                            | 12.195                           | 5.913                              | 2.825  | 1.624  | 4.477                               | 1.980                                | 5.270                                  |
| $P$ 值         |     | 0.087                           | 0.062              | <0.001  | <0.001                           | <0.001                           | <0.001                             | 0.005  | 0.105  | <0.001                              | 0.048                                | <0.001                                 |

注：BMI= 体质指数，AHI= 呼吸暂停指数，LSaO<sub>2</sub>= 夜间最低氧饱和度，MSaO<sub>2</sub>= 夜间平均氧饱和度，ODI4= 氧减饱和指数；<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

表 3 OSA 组与非 OSA 组一般情况比较

Table 3 Demographic and clinical characteristics of participants with and without obstructive sleep apnea

| 组别            | 例数  | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>岁) | 性别<br>(男/女)         | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>kg/m <sup>2</sup> ) | 颈围<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>cm) | 腹围<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>cm) | AHI<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>次/h) | LSaO <sub>2</sub><br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>%) | MSaO <sub>2</sub><br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>%) | ODI4<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>次/h) | 舒张压<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mm Hg) | 空腹血糖<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mmol/L) |
|---------------|-----|---------------------------------|---------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| OSA 组         | 820 | 57 ± 10                         | 397/423             | 28.1 ± 8.3  | 36.7 ± 3.8                       | 92.2 ± 12.0                      | 16.5 ± 16.6                        | 81.3 ± 8.3                                     | 91.3 ± 5.9                                     | 12.5 ± 1.7                          | 86 ± 27                              | 6.6 ± 2.3                              |
| 非 OSA 组       | 436 | 55 ± 10                         | 135/301             | 26.6 ± 9.2  | 35.9 ± 3.3                       | 91.5 ± 12.0                      | 4.0 ± 2.5                          | 85.0 ± 6.2                                     | 95.0 ± 6.3                                     | 4.8 ± 4.3                           | 81 ± 27                              | 6.5 ± 1.8                              |
| $t(\chi^2)$ 值 |     | -1.794                          | 35.510 <sup>a</sup> | -1.871  | -3.744                           | -1.280                           | -3.774                             | -3.213   | -2.854   | -14.945                             | -2.111                               | 1.053                                  |
| $P$ 值         |     | 0.073                           | <0.001              | 0.063   | <0.001                           | 0.201                            | <0.001                             | <0.001   | 0.023  | <0.001                              | 0.035                                | 0.293                                  |

注：<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

2.3 OSA 组与非 OSA 组一般情况比较 两组年龄、BMI、腹围、空腹血糖比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；两组性别、颈围、AHI、LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub>、ODI4、舒张压比较，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

2.4 OSA 组与非 OSA 组高血压、糖尿病发生率比较

2.4.1 OSA 组与非 OSA 组高血压发生率比较 OSA 组发生高血压 104 例，汉族 63 例、维吾尔族 41 例；非 OSA 组发生高血压 38 例，汉族 21 例、维吾尔族 17 例。OSA 组高血压发生率高于非 OSA 组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.47, P < 0.01$ )；汉族 OSA 患者高血压发生率与非 OSA 患者比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.04, P=0.85$ )；维吾尔族 OSA 患者高血压发生率高于非 OSA 患者，差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.45, P=0.02$ )；维吾尔族 OSA 患者高血压发生率与汉族 OSA 患者比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.48, P=0.49$ )。

2.4.2 OSA 组与非 OSA 组间糖尿病发生率比较 OSA 组发生糖尿病 44 例，汉族 25 例、维吾尔族 19 例；非 OSA 组发生糖尿病 13 例，汉族 4 例、维吾尔族 9 例。OSA 组糖尿病发生率高于非 OSA 组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.01, P=0.04$ )；汉族 OSA 与非 OSA 糖尿病发生率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.68, P=0.10$ )；维吾尔族 OSA 与非 OSA 糖尿病发生率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.31, P=0.25$ )；汉族及维吾尔族 OSA 患者糖尿病发生率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0, P=0.96$ )。

## 3 讨论

OSA 已成为严重影响公众健康的疾病，其是引起心血管疾病和导致心血管疾病死亡率增加的主要原因，

OSA引起的疾病后果、疾病负担与社会和经济密切相关。全球30~69岁的人群中有9.36亿患OSA,4.25亿患中重度OSA<sup>[2]</sup>。

维吾尔族是由部分欧罗巴人种的地中海类型、印欧类型等和蒙古人种的西伯利亚类型构成,也具有亚洲地区的特点。IP等<sup>[8]</sup>发现中国人群的患病率与高加索人相似。对年龄>65岁人群在家中多导睡眠监测发现,以AHI>10次/h为判定标准,男性患病率为70%,女性为56%,患病率是中年人的3倍<sup>[9]</sup>。本次研究也显示,无论是汉族、还是维吾尔族男性患病率均高于女性,这与上述研究一致。鼾症和OSA目前公认的危险因素有肥胖、年龄、性别、上气道解剖异常、家族史、吸烟史、饮酒史以及其他相关代谢性疾病<sup>[10-11]</sup>。本课题组前期研究结果显示,维吾尔族人群BMI、颈围、腹围均高于汉族,但汉族人群中OSA患病率高于维吾尔族,AHI、ODI4、LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub>高于维吾尔族<sup>[4]</sup>,推测可能与维吾尔族与汉族颌面结构不同有关。

流行病学调查表明,OSA与高血压<sup>[12]</sup>、缺血性心脏病<sup>[13]</sup>、卒中<sup>[14]</sup>、心律失常<sup>[15]</sup>等均存在密切关系,是这些疾病的独立危险因素。研究显示,高血压患者合并不同程度OSA高达50%,OSA是难治性高血压常见病因,占比可能达82%<sup>[16]</sup>。经过为期7年随访,OSA组高血压发生率略高于非OSA组(5.4% vs 3.0%)( $P<0.05$ ),汉族OSA患者高血压发生率高于非OSA(7.7% vs 4.8%, $P>0.05$ ),维吾尔族OSA患者高血压发生率高于非OSA(5.0% vs 3.6%, $P<0.05$ ),同时研究发现维吾尔族人群BMI、颈围、腹围均高于汉族,但维吾尔族OSA患者高血压发生率也并不比汉族人群高(5.0% vs 7.7%, $P>0.05$ ),提示打鼾和睡眠呼吸暂停在高血压中起到重要作用<sup>[17-18]</sup>。

OSA患者中2型糖尿病的患病率较高(15%~30%)<sup>[19]</sup>。一项队列研究显示,与健康非OSA患者相比,OSA患者糖尿病患病率更高(14.7% vs 2.85%),AHI和最低SaO<sub>2</sub>与血糖水平相关,是胰岛素抵抗的独立危险因素<sup>[20-21]</sup>。但上述研究基本为横断面研究,本研究对无糖尿病及无高血压的OSA患者随访7年,发现7年后OSA患者糖尿病患病率要高于非OSA患者(3.0% vs 0.9%),而汉族OSA患者糖尿病发生率要略高于维吾尔族OSA患者(2.0% vs 2.3%),但差异均无统计学意义。无论汉族还是维吾尔族OSA患者,7年糖尿病发生率均略高于非OSA患者,但差异均无统计学意义。这与既往的研究不同<sup>[19]</sup>,推测可能与本研究随访时间短有关。

睡眠呼吸紊乱是引起心脑血管疾病、糖代谢紊乱的重要原因,早期诊断、预防和干预治疗是减少OSA并发症的重要手段。OSA患者高血压发生率较一般人群高,

睡眠呼吸暂停可引起高血压、糖尿病,汉族OSA患者高血压发生率高于维吾尔族,需积极早期干预治疗。

作者贡献:蒋雪龙、陈冬梅、何忠明进行研究设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责;王勤、张庆龙、李剑平、石娟、李敏、陈燕进行研究实施、评估、资料收集;韩芳进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] JAVAHERI S, BARBE F, CAMPOS-RODRIGUEZ F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69 (7): 841-858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- [2] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7 (8): 687-698. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19) 30198-5.
- [3] BARBÉ F, DURÁN-CANTOLLA J, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2012, 307 (20): 2161-2168. DOI: 10.1001/jama.2012.4366.
- [4] 何忠明, 韩美荣, 宋镇, 等. 克拉玛依市区35岁以上鼾症人群睡眠呼吸暂停低通气综合征患病率调查 [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31 (23): 1788-1791. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.023.007.
- [5] 何权瀛, 王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版) [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14 (4): 398-405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19 (1): 1-44.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38 (4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [8] IP M S, LAM K S, HO C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea [J]. Chest, 2000, 118 (3): 580-586. DOI: 10.1378/chest.118.3.580.
- [9] JOHANSSON P, ALEHAGEN U, ULANDER M, et al. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up [J]. Sleep Med, 2011, 12 (8): 748-753. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.03.012.
- [10] 孙楷, 聂洪玉, 徐东兰, 等. 鼾症患者中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的筛查及危险因素分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18 (1): 26-30. SUN K, NIE H Y, XU D L, et al. Screening and analyzing risk factors for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in patients with snoring [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2019, 18 (1): 26-30.

- [11] 张毛为, 陈碧, 朱洁晨, 等. 不同肥胖程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (22): 2809-2814.  
ZHANG M W, CHEN B, ZHU J C, et al. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients with different degrees of obesity [J]. Chin Gen Pract, 2020, 23 (22): 2809-2814.
- [12] 徐靖, 丁宁, 陈亮, 等. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征夜间血压波动特点及其继发高血压病的相关因素 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17 (9): 682-686.
- [13] 张榕, 赵雪婷, 马涵英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与冠心病 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (29): 3528-3532.  
ZHANG R, ZHAO X T, MA H Y. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary heart disease [J]. Chin Gen Pract, 2015, 18 (29): 3528-3532.
- [14] AURORA R N, CRAINICEANU C, GOTTLIEB D J, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and cardiovascular disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197 (5): 653-660. DOI: 10.1164/rccm.201706-11120C.
- [15] HARBISON J, O'REILLY P, MCNICHOLAS W T. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy [J]. Chest, 2000, 118 (3): 591-595. DOI: 10.1378/chest.118.3.591.
- [16] MUXFELDT E S, MARGALLO V S, GUIMARÃES G M, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension [J]. Am J Hypertens, 2014, 27 (8): 1069-1078. DOI: 10.1093/ajh/hpu023.
- [17] 何忠明, 宋镇, 韩芳, 等. 克拉玛依市区 35 岁以上鼾症人群高血压患病率调查 [J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32 (7): 509-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.007.008.  
HE Z M, SONG Z, HAN F, et al. Epidemiologic study the prevalence of hypertension in snoring in adults aged over 35 years in Kelamayi city [J]. Int J Respir, 2012, 32 (7): 509-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.007.008.
- [18] 何忠明, 阿不力克木·吐尔逊, 韩芳, 等. 汉族和维吾尔族人群睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2012, 8 (29): 535-538.
- [19] MARTÍNEZ CERÓN E, CASITAS MATEOS R, GARCÍA-RÍO F. Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship? [J]. Arch Bronconeumol: Engl Ed, 2015, 51 (3): 128-139. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.017.
- [20] CELEN Y T, HEDNER J, CARLSON J, et al. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up [J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6 (3): 244-250.
- [21] LINDBERG E, THEORELL-HAGLÖW J, SVENSSON M, et al. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample [J]. Chest, 2012, 142 (4): 935-942. DOI: 10.1378/chest.11-1844.
- (收稿日期: 2021-02-21; 修回日期: 2021-05-16)  
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 2901 页)

- [25] JABLOCHKOVA A, BÄCKRYD E, KOSEK E, et al. Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-week progressive resistance exercise [J]. J Rehabilitation Med, 2019, 51 (10): 779-787. DOI: 10.2340/16501977-2593.
- [26] ERNBERG M, CHRISTIDIS N, GHAFOURI B, et al. Plasma cytokine levels in fibromyalgia and their response to 15 weeks of progressive resistance exercise or relaxation therapy [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 3985154. DOI: 10.1155/2018/3985154.
- [27] LITTLEJOHN G, GUYMER E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia [J]. Semin Immunopathol, 2018, 40 (3): 291-300. DOI: 10.1007/s00281-018-0672-2.
- [28] DOLCINO M, TINAZZI E, PUCCHETTI A, et al. Gene expression profiling in fibromyalgia indicates an autoimmune origin of the disease and opens new avenues for targeted therapy [J]. J Clin Med, 2020, 9 (6): 1814. DOI: 10.3390/jcm9061814.
- [29] LIGHT A R, BATEMAN L, JO D, et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome [J]. J Intern Med, 2012, 271 (1): 64-81.
- [30] O'SULLIVAN O, CRONIN O, CLARKE S F, et al. Exercise and the microbiota [J]. Gut Microbes, 2015, 6 (2): 131-136. DOI: 10.1080/19490976.2015.1011875.
- [31] MINERBI A, FITZCHARLES M A. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 (1): 99-104.
- [32] STENSSON N, GERDLE B, ERNBERG M, et al. Increased anandamide and decreased pain and depression after exercise in fibromyalgia [J]. Med Sci Sports Exerc, 2020, 52 (7): 1617-1628. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002293.
- [33] 李银桥. 部分纤维肌痛症患者存在小纤维多神经病变的客观依据 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20 (9): 614-615, 619. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2014.09.002.
- [34] OAKLANDER A L, NOLANO M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review [J]. JAMA Neurol, 2019, 76 (10): 1240-1251. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2917.
- [35] HOROWITZ A M, FAN X L, BIERI G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain [J]. Science, 2020, 369 (6500): 167-173. DOI: 10.1126/science.aaw2622.
- [36] KIM S Y, BUSCH A J, OVEREND T J, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 9: CD013419. DOI: 10.1002/14651858.CD013419.
- [37] 焦娟, 贾园, 吴庆军, 等. 解读 2017 年欧洲抗风湿病联盟纤维肌痛治疗管理建议 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22 (1): 67-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2018.01.022.
- [38] BIDONDE J, BUSCH A J, SCHACHTER C L, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 5: CD013340. DOI: 10.1002/14651858.CD013340.
- (收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2021-03-08)  
(本文编辑: 张小龙)

# 动脉硬化与原发性高血压对心脑血管疾病发病的影响及联合作用：基于8年的随访研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

马一涵<sup>1,2</sup>, 李兴雨<sup>1,3</sup>, 韩旭<sup>1,2</sup>, 刘倩<sup>1,2</sup>, 李国<sup>4</sup>, 吴寿岭<sup>2</sup>, 吴云涛<sup>2\*</sup>

**【摘要】** 背景 动脉硬化与原发性高血压均是心脑血管疾病(CVD)的重要危险因素,目前单一因素对CVD发病的影响已得到充分阐明,但关于动脉硬化与原发性高血压二者联合对CVD影响的研究鲜有报道。目的 通过一项以社区人群为基础的大型前瞻性队列研究,分析动脉硬化及原发性高血压在中国人群中对CVD发病的影响,并探讨两者间是否存在联合作用。方法 选取参加开滦研究2010—2011、2012—2013、2014—2015、2016—2017年度随访且同时完成臂踝脉搏传导速度(baPWV)测量者为观察对象,排除baPWV测量前发生心脑血管事件者和踝肱指数(ABI)<0.9者,最终共有33 820例观察对象纳入统计分析,收集其年龄、性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、baPWV、心率、体质指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、吸烟、饮酒、体育锻炼、教育程度、糖尿病、服用降压药物及降糖药物情况等资料。研究随访至2017-12-31,以发生心脑血管事件为终点事件。根据baPWV是否>1 400 cm/s以及同期观察对象是否患有原发性高血压,将观察对象分为非原发性高血压及非动脉硬化组(G1组)、非原发性高血压及动脉硬化组(G2组)、原发性高血压及动脉硬化组(G3组)和原发性高血压及非动脉硬化组(G4组)。采用多因素Cox比例风险回归模型分析进一步探究动脉硬化及原发性高血压对CVD发病的影响,并分析动脉硬化与原发性高血压对CVD的联合作用。结果 平均随访时间(3.34±2.38)年,CVD的发病密度为51.67/万人年,各组CVD累积发病率分别为0.28%、1.94%、1.75%、4.70%。4组年龄、男性占比、baPWV、BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、SBP、DBP、baPWV、心率、BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、UA、吸烟、饮酒、体育锻炼、糖尿病、服用降压药物比例、服用降糖药物比例、CVD累积发病率比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。多因素Cox比例风险回归模型结果显示,动脉硬化情况[HR=2.60, 95%CI(1.88, 3.61)]、baPWV/baPWV的标准差(baPWV-SD)[HR=1.22, 95%CI(1.12, 1.33)]、原发性高血压情况[HR=2.05, 95%CI(1.59, 2.64)]、SBP/SBP的标准差(SBP-SD)[HR=1.26, 95%CI(1.14, 1.38)]均为CVD发病的影响因素(P<0.05);与G1组相比,各组发生CVD的HR分别为3.33[95%CI(2.08, 5.33)]、2.81[95%CI(1.57, 5.03)]、5.98[95%CI(3.79, 9.43)],且动脉硬化与原发性高血压对CVD发病无交互作用(P=0.789),在删除服用降压药物人群后重复上述分析结果未发生改变。结论 动脉硬化及原发性高血压均是CVD发病的危险因素,并且两者间存在联合作用。

**【关键词】** 动脉硬化;原发性高血压;心血管疾病;脑血管障碍;联合作用;影响因素分析;随访研究

**【中图分类号】** R 543.5 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.204

马一涵, 李兴雨, 韩旭, 等. 动脉硬化与原发性高血压对心脑血管疾病发病的影响及联合作用: 基于8年的随访研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2907-2913. [www.chinagp.net]

MA Y H, LI X Y, HAN X, et al. The influence and combined effect of arteriosclerosis and essential hypertension on the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular diseases: a 8-year follow-up study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2907-2913.

**The Influence and Combined Effect of Arteriosclerosis and Essential Hypertension on the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: a 8-year Follow-up Study** MA Yihan<sup>1,2</sup>, LI Xingyu<sup>1,3</sup>, HAN Xu<sup>1,2</sup>, LIU Qian<sup>1,2</sup>, LI Guo<sup>4</sup>, WU Shouling<sup>2</sup>, WU Yuntao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School of North China University of Technology, Tangshan 063000, China

2. Cardiovascular Department, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

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

1.063000 河北省唐山市, 华北理工大学研究生院 2.063000 河北省唐山市, 开滦总医院心内科 3.063000 河北省唐山市, 华北理工大学附属医院消化内科 4.063700 河北省唐山市, 滦州市人民医院心内科

\*通信作者: 吴云涛, 主任医师, 硕士生导师; E-mail: Wyt0086@163.com

本文数字出版日期: 2021-06-08

4. Cardiovascular Department, Luanzhou People's Hospital, Tangshan 063700, China

\*Corresponding author: WU Yuntao, Chief physician, Master supervisor; E-mail: Wyt0086@163.com

**【 Abstract 】 Background** Either arterial stiffness or essential hypertension has been sufficiently proved to be a major risk for cardio-cerebrovascular disease, but combined association of them with cardio-cerebrovascular disease has been rarely reported. **Objective** To further explore the relationship of arterial stiffness or essential hypertension with cardio-cerebrovascular disease in Chinese population in a large prospective community-based cohort study, and examine whether the former two have a combined association with the latter. **Methods** Participants ( $n=33\ 820$ ) were selected from individuals attending the four annual follow-up visits (2010—2011, 2012—2013, 2014—2015, 2016—2017) of Kailuan study and had brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) measurement (without any cardio-cerebral vascular events prior to the measurement) and  $ABI<0.9$ . Age, gender, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), baPWV, heart rate, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), uric acid (UA), smoking, drinking, physical exercise, education level, diabetes, and the use of antihypertensive drugs and hypoglycemic drugs were collected. The study was completed until December 31, 2017, with the occurrence of a cardiovascular or cerebrovascular event as the endpoint event. Arterial stiffness was defined as  $baPWV > 1\ 400$  cm/s. By the prevalence of arterial stiffness and essential hypertension during the follow-up period, participants were categorized into group 1 (having no essential hypertension and arterial stiffness), group 2 (having no essential hypertension but arterial stiffness), group 3 (having essential hypertension and arterial stiffness), and group 4 (having essential hypertension but no arterial stiffness). Multivariate Cox regression analysis was used to further investigate the association of arterial stiffness or essential hypertension with cardio-cerebrovascular disease, and the strength of combined association of the former two with the latter. **Results** The average follow-up years was ( $3.34 \pm 2.38$ ). The incidence density of cardio-cerebrovascular disease was 51.67 per 10 000 person-year. The cumulative incidence of cardio-cerebrovascular disease in groups 1-4 was 0.28%, 1.94%, 1.75%, 4.70%, respectively. Four groups had statistically significant differences in male proportion, mean age, baPWV, BMI, FBG, TC, TG, LDL-C, HDL-C, SBP, DBP, heart rate, BMI, FBG, TC, TG, LDL-C, UA, smoking, drinking, physical exercise, diabetes, prevalence of taking antihypertensive drugs, prevalence of taking hypoglycemic drugs, and cumulative incidence of cardio-cerebrovascular disease ( $P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that prevalence of arterial stiffness [ $HR=2.60$ , 95% $CI$  (1.88, 3.61)], baPWV-SD [ $HR=1.22$ , 95% $CI$  (1.12, 1.33)], prevalence of essential hypertension [ $HR=2.05$ , 95% $CI$  (1.59, 2.64)] and SBP-SD [ $HR=1.26$ , 95% $CI$  (1.14, 1.38)] were the associated with cardio-cerebrovascular disease ( $P<0.05$ ). Compared with group G1, the HR of cardio-cerebral vascular events in groups 2-4 was 3.33 [95% $CI$  (2.08, 5.33)], 2.81 [95% $CI$  (1.57, 5.03)] and 5.98 [95% $CI$  (3.79, 9.43)], respectively. The results suggested there was no interact effect between arterial stiffness and essential hypertension on cardio-cerebrovascular disease ( $P=0.789$ ). No result was changed after repeating the above analysis after excluding the population taking antihypertensive medications. **Conclusion** Our study found that both arterial stiffness and essential hypertension increased the risk of cardio-cerebrovascular disease, and they had a combined association with cardio-cerebrovascular disease.

**【 Key words 】** Arterial stiffness; Essential hypertension; Cardiovascular disease; Cerebrovascular disorders; Combined effect; Root cause analysis; Follow-up studies

随着我国经济水平的发展,心脑血管疾病(CVD)发病率日益增加,心脑血管疾病死亡现已居于城乡居民总死亡原因的首位。中国心血管病患病率处于持续上升阶段,据推算心血管病现患人数为2.9亿<sup>[1]</sup>。CVD给国家及个人带来了严重的经济负担,现阶段对CVD危险因素的探究多集中在某一单独指标,而探究两种危险因素对CVD联合作用的研究较少。故探究并寻找CVD可控的联合危险因素成为重要话题。

动脉硬化是CVD的独立危险因素,BEN-SHLOMO等<sup>[2]</sup>通过对17 635例观察对象的随访发现:主动脉脉搏波传导速度(Aortic pulse wave velocity, aPWV)可以

在青年人中识别CVD的高危人群。原发性高血压也是CVD的独立危险因素,已经得到众多研究<sup>[3-5]</sup>的证实。但以往研究仅关注两因素的独立作用,而未同时考虑两个危险因素的联合作用。开滦研究是一项始于2006年,目前仍在进行的以功能社区人群为基础的CVD危险因素调查及干预的前瞻性队列研究,每两年对观察对象进行一次包括血压测量在内的随访,自2010年起随机对部分观察对象进行臂踝脉搏波传导速度(brachial artery pulse wave velocity, baPWV)检测,并每年对CVD的发病情况进行随访,为探讨开滦队列中动脉硬化和原发性高血压对CVD的联合作用提供了机会。

## 1 对象与方法

1.1 观察对象 本研究依托开滦研究,将在2010—2011、2012—2013、2014—2015、2016—2017年度随访并完成baPWV测量的人群作为观察对象,对观察对象进行随访并收集CVD数据资料。观察对象均签署知情同意书。随访截止时间为2017-12-31。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)参加2010—2011、2012—2013、2014—2015、2016—2017年度随访者;(2)随访同时完成baPWV测量者。排除标准:(1)baPWV测量之前发生心脑血管事件者;(2)踝肱指数(ABI)<0.9者。本研究遵循赫尔辛基宣言,并经过开滦总医院伦理委员会批准(批号:200608)。

### 1.3 资料收集

1.3.1 血压测量 受检者于体检当日7:00~9:00进行血压测量,测量前30 min内禁止吸烟或饮茶、咖啡,背靠静坐15 min。由统一培训合格的医务人员采用经校正的台式水银血压计测量右侧肱动脉血压,收缩压(SBP)读数取柯氏音第1音,舒张压(DBP)读数取柯氏音第5音。连续测量3次,每次测量间隔1~2 min,取平均值作为测量结果。从2014年开始血压采用欧姆龙(大连)有限公司生产的HEM-8102A电子血压计测量。

1.3.2 baPWV测量 采用欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产的BP-20RPE III网络化动脉硬化检测装置采集baPWV数值,通过网络连接,直接读取数据。检查室温保持在22~25℃,测量前嘱受检者不吸烟,休息5 min以上,录入受检者性别、年龄、身高、体质量,嘱其穿薄衣,检测开始时受检者保持安静,去枕平卧,双手手心向上置于身体两侧,将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹2~3 cm,下肢袖带气囊标志位于下肢内侧,袖带下缘距内踝1~2 cm,心音采集装置放于受检者心前区,左右腕部夹好心电采集装置,对每位受检者重复测量2次,取第2次数据为最后结果。本研究取左右两侧baPWV值中的较大值进行分析。

1.3.3 人体测量学指标 静息心率测量使用日本光电公司生产的ECG-9130P型心电图机,受检者检查前30 min内禁饮酒吸烟,无剧烈运动,静坐5 min后进行心电图检查,选取肢体导联-Ⅱ导联描记5个连续QRS波群,计算静息心率。身高、体质量采用经校正的RGZ-120型体质量秤测量,受检者脱鞋、脱帽、穿轻便单衣,身高精确到0.1 cm,体质量精确到0.1 kg。体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

1.3.4 实验室检测 受检者空腹8 h后,于体检当日晨起抽取肘静脉血5 ml用于生化检测。生化检测包括空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、总胆固醇(total

cholesterol, TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(uric acid, UA)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)等。以上分析均在日立自动化分析仪(7600Auto Matic Analyzer)上进行。

1.3.5 其他指标 吸烟、饮酒、体育锻炼情况,糖尿病,服用降压药物及降糖药物情况。

1.3.6 CVD随访方法 以观察对象完成baPWV测量时点为随访起点,以发生CVD为随访终点,CVD包括脑卒中和心肌梗死,脑卒中包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中,诊断标准采用世界卫生组织标准<sup>[6-7]</sup>;发生≥2次事件者以首次发生事件的时间和事件为结局,未发生事件者随访截止时间为死亡时间或随访时间(2017-12-31),每年由经过培训的医务人员查阅观察对象在开滦集团所属各医院及市医保定点医院的住院诊断并记录终点事件的情况,诊断均由专业医师根据住院病历进行确认。

1.4 相关定义 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP):一个心动周期中动脉血压的平均值,计算公式为:MAP=(SBP+2×DBP)/3。原发性高血压<sup>[8]</sup>:SBP≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或DBP≥90 mm Hg或虽然SBP<140 mm Hg和/或DBP<90 mm Hg但使用抗高血压药物或有原发性高血压史。糖尿病<sup>[9]</sup>:空腹血糖≥7.0 mmol/L和/或虽然空腹血糖<7.0 mmol/L但使用降糖药或有糖尿病史。动脉硬化<sup>[10]</sup>:baPWV≥1400 cm/s。吸烟定义为近一年平均每天至少吸一支烟。饮酒定义为近一年平均每日饮白酒(酒精含量50%以上)100 ml,持续至少一年以上;体育锻炼定义为锻炼次数≥3次/周,持续时间≥30 min/次。

1.5 分组 根据观察对象完成baPWV测量时随访情况(是否患有原发性高血压)以baPWV是否>1400 cm/s(动脉硬化)将观察对象分为非原发性高血压及非动脉硬化组(G1组),非原发性高血压及动脉硬化组(G2组),原发性高血压及非动脉硬化组(G3组),原发性高血压及动脉硬化组(G4组),以G1组为对照组。

1.6 统计学方法 健康体检数据均由各医院经统一培训的专人录入,通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器,形成Oracle10.2数据库;采用SAS 9.4统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料采用M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis);计数资料采用相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用寿命表法计算不同分组中心脑血管事件的累积发病率,并通过Log-rank检验进行比较。

采用 Cox 比例风险模型分析原发性高血压、动脉硬化独立及两者的联合效应对 CVD 影响的 HR。将暴露因素作为交互项放入多因素模型中检验原发性高血压与动脉硬化是否存在交互作用。在敏感性分析中,为排除糖尿病、血脂异常及吸烟对研究结果的影响,分别排除了患有糖尿病、血脂异常及吸烟的观察对象重复进行 COX 比例风险回归模型分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

参加 2010—2011、2012—2013、2014—2015、2016—2017 年度随访者且随访同时完成 baPWV 测量者共 35 712 例,排除 baPWV 测量之前发生心脑血管事件者 644 例,排除 ABI<0.9 者 1 248 例,共有 33 820 例观察对象纳入研究,其中男 24 774 例;年龄 22~81 岁,平均年龄  $(48.4 \pm 13.6)$  岁;平均 baPWV  $(1 516 \pm 343)$  cm/s;平均 SBP  $(132 \pm 19)$  mm Hg。

**2.1 4 组一般情况比较** 4 组年龄、男性占比、SBP、DBP、baPWV、心率、BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、UA、吸烟、饮酒、体育锻炼、糖尿病、服用降压药物比例、服用降糖药物比例比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );4 组 HDL-C 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 累积发病率** 平均随访时间  $(3.34 \pm 2.38)$  年,CVD 的发病密度为 51.67/万人年,各组 CVD 累积发病率分别为 0.28%、1.94%、1.75%、4.70%,详见表 2;经 Log-rank 检验后,4 组 CVD 累积发病率比较,差异

有统计学意义 ( $\chi^2=443.36, P < 0.001$ ),见图 1。

**2.3 原发性高血压和动脉硬化分别对 CVD 发病影响的多因素 COX 比例风险回归模型分析** 以是否发生 CVD 为因变量(赋值:否=0,是=1),以动脉硬化情况(赋值:非动脉硬化=1,动脉硬化=2)、baPWV/baPW 的标准差(baPWV-SD)(赋值:实测值)、原发性高血压情况(赋值:非原发性高血压=1,原发性高血压=2)、SBP/SBP 的标准差(SBP-SD)(赋值:实测值)为自变量,进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,动脉硬化情况、baPWV-SD、原发性高血压情况、SBP-SD 均为 CVD 发病的影响因素,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 动脉硬化、原发性高血压的联合作用对 CVD 发病影响的 Cox 比例风险回归模型分析** 以是否发生 CVD 为因变量(赋值:否=0,是=1),以不同原发性高血压

表 2 四组 CVD 的发病情况

| 组别   | 例数     | 发病例数 (例) | 随访时间 (人年) | 发病密度 (1/万人年) | 累积发病率 (%) |
|------|--------|----------|-----------|--------------|-----------|
| G1 组 | 12 116 | 30       | 40 812.58 | 7.35         | 0.28      |
| G2 组 | 7 912  | 108      | 25 739.04 | 41.96        | 1.94      |
| G3 组 | 2 529  | 32       | 8 946.69  | 35.77        | 1.75      |
| G4 组 | 11 263 | 413      | 37 328.51 | 111.44       | 4.70      |

注: CVD= 心脑血管疾病

表 1 四组一般情况比较

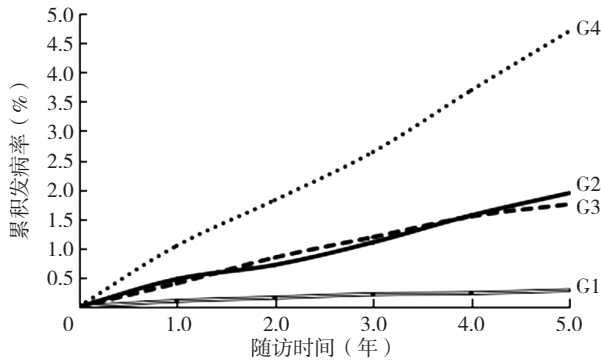
Table 1 Comparison of general data among the four groups

| 组别               | 例数     | 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁) <sup>b</sup> | 男性 [n (%)]         | SBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg) | DBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg) | baPWV ( $\bar{x} \pm s$ , cm/s) | 心率 ( $\bar{x} \pm s$ , 次/分) <sup>b</sup> | BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup> | FBG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) |
|------------------|--------|--|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|--|---------------------------------|--------------------------------|
| G1 组             | 12 116 | 41.1 ± 10.6                            | 7 189 (59.33)      | 118 ± 11                       | 75 ± 7                         | 1 230 ± 111                     | 73 ± 10                                  | 24.16 ± 3.24   | 5.23 ± 1.11                     | 4.74 ± 0.99                    |
| G2 组             | 7 912  | 49.9 ± 13.3                            | 6 271 (79.26)      | 125 ± 10                       | 79 ± 7                         | 1 622 ± 232                     | 75 ± 11                                  | 24.67 ± 3.13   | 5.89 ± 2.26                     | 5.01 ± 1.15                    |
| G3 组             | 2 529  | 46.3 ± 11.2                            | 1 960 (77.50)      | 140 ± 13                       | 90 ± 9                         | 1 290 ± 87                      | 74 ± 11                                  | 26.30 ± 3.26   | 5.72 ± 2.16                     | 5.00 ± 1.10                    |
| G4 组             | 11 263 | 55.5 ± 13.2                            | 9 354 (83.05)      | 149 ± 16                       | 90 ± 10                        | 1 801 ± 334                     | 77 ± 12                                  | 25.86 ± 3.22   | 6.43 ± 2.44                     | 5.09 ± 1.30                    |
| F ( $\chi^2$ ) 值 |        | 2 807.78                               | 89.62 <sup>a</sup> | 13 036.50                      | 7 605.23                       | 12 915.90                       | 208.80                                   | 693.19   | 697.66                          | 195.79                         |
| P 值              |        | <0.001                                 | <0.001             | <0.001                         | <0.001                         | <0.001                          | <0.001                                   | <0.001   | <0.001                          | <0.001                         |

| 组别               | TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | UA ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L) | 吸烟 [n (%)] <sup>b</sup> | 饮酒 [n (%)] <sup>b</sup> | 体育锻炼 [n (%)] <sup>b</sup> | 糖尿病 [n (%)]           | 降压药物 [n (%)] <sup>b</sup> | 降糖药物 [n (%)]        |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|
| G1 组             | 1.42 ± 1.22                    | 2.59 ± 0.74                       | 1.46 ± 0.41                       | 299.37 ± 94.55                 | 3 625 (31.78)           | 2 857 (26.94)           | 6 920 (65.25)             | 392 (3.24)            | 0                         | 93 (0.77)           |
| G2 组             | 1.80 ± 1.66                    | 2.79 ± 0.80                       | 1.45 ± 0.44                       | 318.68 ± 95.10                 | 3 114 (42.20)           | 2 483 (35.40)           | 4 747 (67.63)             | 1 119 (14.14)         | 0                         | 347 (4.39)          |
| G3 组             | 1.96 ± 1.78                    | 2.74 ± 0.78                       | 1.46 ± 0.44                       | 323.88 ± 98.28                 | 944 (41.68)             | 974 (42.20)             | 1 456 (63.08)             | 257 (10.16)           | 553 (23.93)               | 64 (2.53)           |
| G4 组             | 2.13 ± 1.85                    | 2.85 ± 0.83                       | 1.47 ± 0.44                       | 329.69 ± 97.10                 | 4 170 (41.81)           | 4 254 (41.46)           | 6 723 (65.49)             | 2 922 (25.94)         | 3 735 (36.27)             | 999 (8.87)          |
| F ( $\chi^2$ ) 值 | 388.18                         | 222.15                            | 1.59                              | 197.19                         | 315.74 <sup>a</sup>     | 543.95 <sup>a</sup>     | 19.77 <sup>a</sup>        | 2 551.29 <sup>a</sup> | 7 368.92                  | 926.99 <sup>a</sup> |
| P 值              | <0.001                         | <0.001                            | 0.189                             | <0.001                         | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                    | <0.001                | <0.001                    | <0.001              |

注: G1 组 = 非原发性高血压及非动脉硬化组, G2 组 = 非原发性高血压及动脉硬化组, G3 组 = 原发性高血压及非动脉硬化组, G4 组 = 原发性高血压及动脉硬化组, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, baPWV= 臂踝脉搏传导速度, BMI= 体质指数, FBG= 空腹血糖, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, UA= 尿酸; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值; <sup>b</sup> 为有数据缺失, 其中 G1~G4 组缺失数据情况: 年龄分别为 33、23、11、27 例, 心率分别为 75、50、26、72 例, BMI 分别为 48、30、15、45 例, 吸烟分别为 709、532、264、1 289 例, 饮酒分别为 1 512、897、221、1 003 例, 体育锻炼分别为 1 510、893、221、998 例, 降压药物分别为 1 194、773、218、964 例



注: G1= 非原发性高血压及非动脉硬化组, G2= 非原发性高血压及动脉硬化组, G3= 原发性高血压及非动脉硬化组, G4= 原发性高血压及动脉硬化组

图1 四组 CVD 累积发病率比较

Figure 1 Comparison of cumulative incidence of cardio-cerebrovascular disease in four groups

压和动脉硬化情况(赋值: G1 组 =1, G2 组 =2, G3 组 =3, G4 组 =4)为自变量,进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,与 G1 组相比,各组发生 CVD 的 HR 95%CI 分别为 3.33 (2.08, 5.33)、2.81 (1.57, 5.03)、5.98 (3.79, 9.43)。校正相同的混杂因素后,将动脉硬化与原发性高血压交互项带入模型发现,动脉硬化与原发性高血压对 CVD 发病无交互作用,差异无统计学意义 ( $P=0.789$ ),见表 4。

2.5 敏感性分析 因为使用降压药物会对血压水平以及动脉硬化程度产生一定影响,为了消除影响,排除在随访期间使用降压药物的观察对象,重复进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析不同原发性高血压和动脉硬化分组对 CVD 的影响,发现与 G1 组相比,各组发生 CVD 的 HR 95%CI 分别为 3.05 (1.90, 4.91)、2.23 (1.12, 4.43)、5.66 (3.56, 9.01),校正相同的混杂因素后,将动脉硬化与原发性高血压交互项带入模型发现动脉硬化与原发性高血压的交互作用比较,差异无统计学意义 ( $P=0.572$ ),见表 5。

### 3 讨论

本研究通过对 33 820 例观察对象长达 3.34 年的随访后发现,原发性高血压联合动脉硬化使 CVD 的发生风险增加,二者具有联合效应。此外,还发现在原发性高血压和动脉硬化程度不一致的人群中,相较于原发性高血压来说,动脉硬化对 CVD 发生的影响更大。

本研究结果显示,原发性高血压及动脉硬化组发生 CVD 的风险要高于其余 3 组,在模型中带入原发性高血压与动脉硬化的交互项后,发现对 CVD 的发生风险无影响。因此,认为原发性高血压与动脉硬化对 CVD 的发生具有联合效应,在这种联合效应下 CVD 的发生风险明显高于只有原发性高血压或只有动脉硬化的观察群体。NIIRANEN 等<sup>[11]</sup>在对 2 127 例平均年龄 60 岁的

表 3 动脉硬化、原发性高血压对 CVD 发病影响的多因素 Cox 比例风险回归模型

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of the association of atherosclerosis or essential hypertension with cardio-cerebrovascular disease

| 自变量      | b    | SE   | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | HR (95%CI)        |
|----------|------|------|-----------------|--------|-------------------|
| 模型一      |      |      |                 |        |                   |
| 动脉硬化情况   | 1.86 | 0.13 | 191.81          | <0.001 | 6.43 (4.94, 8.37) |
| baPWV-SD | 0.54 | 0.23 | 457.97          | <0.001 | 1.72 (1.63, 1.80) |
| 原发性高血压情况 | 1.49 | 0.10 | 234.38          | <0.001 | 4.46 (3.68, 5.40) |
| SBP-SD   | 0.63 | 0.03 | 348.71          | <0.001 | 1.87 (1.75, 1.99) |
| 模型二      |      |      |                 |        |                   |
| 动脉硬化情况   | 1.29 | 0.14 | 83.76           | <0.001 | 3.64 (2.76, 4.79) |
| baPWV-SD | 0.35 | 0.03 | 109.15          | <0.001 | 1.42 (1.33, 1.52) |
| 原发性高血压情况 | 1.06 | 0.10 | 110.82          | <0.001 | 2.89 (2.37, 3.52) |
| SBP-SD   | 0.44 | 0.04 | 138.40          | <0.001 | 1.55 (1.44, 1.67) |
| 模型三      |      |      |                 |        |                   |
| 动脉硬化情况   | 0.95 | 0.16 | 33.17           | <0.001 | 2.60 (1.88, 3.61) |
| baPWV-SD | 0.20 | 0.04 | 20.09           | <0.001 | 1.22 (1.12, 1.33) |
| 原发性高血压情况 | 0.72 | 0.13 | 30.58           | <0.001 | 2.05 (1.59, 2.64) |
| SBP-SD   | 0.27 | 0.05 | 21.04           | <0.001 | 1.26 (1.14, 1.38) |

注: baPWV-SD=baPWV/baPWV 的标准差, SBP-SD=SBP/SBP 的标准差; 模型一: 以是否动脉硬化和是否原发性高血压为自变量,以 CVD 为因变量进行 Cox 比例风险回归分析; 模型二在模型一的基础上校正了年龄、性别; 模型三在模型二的基础上校正了心率、BMI、FBG、LDL-C、HDL-C、MAP、吸烟、饮酒、体育锻炼、服用降压药物、服用降糖药物

表 4 动脉硬化和原发性高血压的联合作用对 CVD 发病影响的多因素 Cox 比例风险回归模型

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of the combined association of atherosclerosis and essential hypertension with cardio-cerebrovascular disease

| 自变量            | b    | SE   | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | HR (95%CI)          |
|----------------|------|------|-----------------|--------|---------------------|
| 模型一(以 G1 组为参照) |      |      |                 |        |                     |
| G2 组           | 1.72 | 0.21 | 69.77           | <0.001 | 5.61 (3.74, 8.40)   |
| G3 组           | 1.54 | 0.25 | 36.80           | <0.001 | 4.68 (2.84, 7.69)   |
| G4 组           | 2.66 | 0.19 | 198.33          | <0.001 | 14.37 (9.91, 20.82) |
| 模型二(以 G1 组为参照) |      |      |                 |        |                     |
| G2 组           | 1.26 | 0.21 | 35.93           | <0.001 | 3.53 (2.34, 5.33)   |
| G3 组           | 1.27 | 0.26 | 24.75           | <0.001 | 3.56 (2.16, 5.87)   |
| G4 组           | 2.03 | 0.20 | 106.40          | <0.001 | 7.59 (5.16, 11.16)  |
| 模型三(以 G1 组为参照) |      |      |                 |        |                     |
| G2 组           | 1.20 | 0.24 | 25.14           | <0.001 | 3.33 (2.08, 5.33)   |
| G3 组           | 1.03 | 0.29 | 12.07           | <0.001 | 2.81 (1.57, 5.03)   |
| G4 组           | 1.79 | 0.23 | 59.04           | <0.001 | 5.98 (3.79, 9.43)   |
| 交互项            |      |      |                 |        |                     |
| 动脉硬化*原发性高血压    | -    | -    | -               | 0.789  | -                   |

注: 模型一: 以不同原发性高血压和动脉硬化分组(以非高血压及非动脉硬化组为对照组)为自变量,以 CVD 为因变量进行 COX 比例风险回归分析; 模型二在模型一的基础上校正了年龄、性别; 模型三在模型二的基础上校正了心率、BMI、FBG、LDL-C、HDL-C、MAP、吸烟、饮酒、体育锻炼、服用降压药物、服用降糖药物; - 表示无此项数据

表 5 原发性高血压和动脉硬化的联合作用对 CVD 发病影响的多因素 Cox 比例风险回归模型 (敏感性分析)

Table 5 Multivariate Cox proportional-hazards models for examining the combined association of essential hypertension and arteriosclerosis with cardio-cerebrovascular disease (sensitivity analysis)

| 自变量             | b    | SE   | Wald<br>χ <sup>2</sup> 值 | P值     | HR (95%CI)          |
|-----------------|------|------|--------------------------|--------|---------------------|
| 模型一 (以 G1 组为参照) |      |      |                          |        |                     |
| G2 组            | 1.72 | 0.21 | 69.78                    | <0.001 | 5.61 (3.74, 8.41)   |
| G3 组            | 1.22 | 0.30 | 16.12                    | <0.001 | 3.38 (1.87, 6.14)   |
| G4 组            | 2.51 | 0.20 | 165.34                   | <0.001 | 12.35 (8.42, 18.12) |
| 模型二 (以 G1 组为参照) |      |      |                          |        |                     |
| G2 组            | 1.15 | 0.21 | 29.17                    | <0.001 | 3.15 (2.08, 4.77)   |
| G3 组            | 0.90 | 0.31 | 8.78                     | <0.001 | 2.47 (1.36, 4.49)   |
| G4 组            | 1.77 | 0.21 | 74.64                    | <0.001 | 5.88 (3.94, 8.79)   |
| 模型三 (以 G1 组为参照) |      |      |                          |        |                     |
| G2 组            | 1.12 | 0.24 | 21.16                    | <0.001 | 3.05 (1.90, 4.91)   |
| G3 组            | 0.80 | 0.35 | 5.22                     | 0.022  | 2.23 (1.12, 4.43)   |
| G4 组            | 1.73 | 0.24 | 53.56                    | <0.001 | 5.66 (3.56, 9.01)   |
| 交互项             |      |      |                          |        |                     |
| 动脉硬化*原发性高血压     | -    | -    | -                        | 0.572  | -                   |

注:模型一:以不同原发性高血压和动脉硬化分组(以非高血压及非动脉硬化组为对照组)为自变量,以 CVD 为因变量进行 COX 比例风险回归分析;模型二在模型一的基础上校正了年龄、性别;模型三在模型二的基础上校正了心率、BMI、FBG、LDL-C、HDL-C、MAP、吸烟、饮酒、体育锻炼、服用降压药物、服用降糖药物;-表示无此项数据

观察对象进行 12.6 年的随访后发现,患有原发性高血压且动脉硬化程度较高组发生 CVD 的 HR 95%CI 为 2.25 (1.54, 3.29), 高于单纯患有原发性高血压或单纯动脉硬化增加组,且也未发现原发性高血压与动脉硬化交互项具有统计学意义,本研究结果与之一致。本研究证实原发性高血压与动脉硬化对 CVD 的发生具有联合作用,二者联合是 CVD 的危险因素。

同时本研究还发现,与未患有原发性高血压及动脉硬化的观察对象相比,单纯患有原发性高血压与单纯患有动脉硬化的观察对象均会增加 CVD 的发病风险,且单纯患有动脉硬化组 HR 高于单纯患有原发性高血压组。血压等 CVD 危险因素均可以通过积极的药物治疗在几周之内恢复正常,从而降低 CVD 的发生风险<sup>[12-13]</sup>。而血压等指标的迅速正常化并不能立即降低动脉硬化程度,因为动脉硬化是由于大动脉管壁弹性蛋白的断裂以及纤维蛋白的增生而导致<sup>[14-16]</sup>。故相对于原发性高血压来说,动脉硬化对 CVD 发生的影响更大。

除上述结果外,本研究还将原发性高血压与动脉硬化作为单独变量进行分析,发现原发性高血压与动脉硬化均是 CVD 的独立危险因素。LEWINGTON 等<sup>[17]</sup>在对全球 61 个人群(约 100 万人,40~89 岁)的前瞻性观察研究中,基线血压从 115/75 mm Hg 到 185/115 mm Hg,

平均随访 12 年,结果发现诊室 SBP 或 DBP 与脑卒中、冠心病事件、心血管病死亡的风险呈正相关,SBP 每升高 20 mm Hg 或 DBP 每升高 10 mm Hg, CVD 发生的风险倍增。本研究还发现 SBP 每增加一个标准差 CVD 发生的风险增加。OHKUMA 等<sup>[18]</sup>在对日本的 14 项队列研究总共 14 673 例观察对象的荟萃分析发现,baPWV 第五分位组比第一分位组发生 CVD 的风险增加 3.5 倍,本研究也得到了类似的结果,动脉硬化会增加 CVD 的发病风险。

原发性高血压联合动脉硬化导致 CVD 发病风险增加的机制尚不明确,根据本课题组先前研究<sup>[19]</sup>发现,动脉硬化的发生先于血压升高。故原发性高血压联合动脉硬化导致 CVD 发病风险增加的原因可能为:(1)大动脉硬化后,血管对血压的缓冲能力下降,导致血压升高<sup>[20-21]</sup>,增加了对动脉内皮细胞的“剪应力”损伤,加快动脉粥样硬化发生、发展的进程<sup>[22-23]</sup>,导致 CVD 发病风险增加。(2)观察对象患有原发性高血压后,体内氧化应激反应增加,造成弹性蛋白的断裂,纤维蛋白的增生,导致动脉硬化<sup>[24-25]</sup>。原发性高血压与动脉硬化二者联合形成恶性循环,导致动脉粥样硬化程度加深,使 CVD 发病风险增加。

本研究确定了原发性高血压与动脉硬化对 CVD 发生风险增加的联合作用,但本研究仍具有一定的局限性。从研究人群的预期寿命来看,随访时间相对较短,可能发生事件数目较真实情况较少,从而低估了 CVD 的发生风险。期待在随访时间更长的前瞻性队列研究中验证本研究的结果。本研究中观察人群来自开滦研究,开滦研究是功能社区人群为基础的队列研究,所以本研究结果并不能直接推广到其他人群,但本研究中观察人群同质性更高,故研究结果更具有可靠性。

综上所述,原发性高血压与动脉硬化均是 CVD 的独立危险因素,二者对 CVD 的发生具有联合作用。

作者贡献:马一涵进行文章的构思与设计,统计学处理,结果的分析与解释,撰写论文;李兴雨进行研究的实施与可行性分析;韩旭进行数据收集;刘倩进行数据整理;李国进行论文的修订;吴寿岭负责文章的质量控制及审校;吴云涛对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (3): 209-220.
- [2] HU S S, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34 (3): 209-220.
- [3] BEN-SHLOMO Y, SPEARS M, BOUSTRED C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,

- 635 subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (7): 636-646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- [3] FERNÁNDEZ-RUIZ I. Systolic and diastolic hypertension independently predict CVD risk[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(10): 578-579. DOI: 10.1038/s41569-019-0248-4.
- [4] COLANGELO L A, VU T H, SZKLO M, et al. Is the association of hypertension with cardiovascular events stronger among the lean and normal weight than among the overweight and obese? The multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2015, 66(2): 286-293. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04863.
- [5] ARIMA H, MURAKAMI Y, LAM T H, et al. Effects of prehypertension and hypertension subtype on cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region [J]. *Hypertension*, 2012, 59(6): 1118-1123. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187252.
- [6] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-ZHSJ606.025.htm>.
- [7] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1581-1598. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002. [http://rs.yiigle.com/resource\\_static.jsp?contentId=1118901](http://rs.yiigle.com/resource_static.jsp?contentId=1118901).
- [9] 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-5809.2018.01.003. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RyY2FsQ0hJTmV3UzIwMjEwNTIxEG56aHRuYjIwMTgwMTAwMxoIZHdpemE0enE%3D>.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会难治性高血压与周围动脉病分会专家共识起草组. 同步四肢血压和踝臂脉搏波速度测量临床应用中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(6): 521-528. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.06.001. Expert Consensus Drafting Group, Branch of Resistant Hypertension and Peripheral Arterial Disease, China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare. 2020 Chinese expert consensus on clinical application of simultaneously measurement of four-limb blood pressure and brachial-ankle pulse wave velocity [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2020, 35(6): 521-528. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.06.001.
- [11] NIIRANEN T J, KALESAN B, HAMBURG N M, et al. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: the Framingham heart study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e004271. DOI: 10.1161/JAHA.116.004271.
- [12] TAYLOR F, HUFFMAN M D, MACEDO A F, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- [13] ETTEHAD D, EMDIN C A, KIRAN A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [14] AVOLIO A, JONES D, TAFAZZOLI-SHADPOUR M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media [J]. *Hypertension*, 1998, 32(1): 170-175. DOI: 10.1161/01.hyp.32.1.170.
- [15] MCENIERY C M, MCDONNELL B J, SO A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals [J]. *Hypertension*, 2009, 53(3): 524-531. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126615.
- [16] O'ROURKE M F, NICHOLS W W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 652-658. DOI: 10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8.
- [17] LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [J]. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1903-1913. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
- [18] OHKUMA T, NINOMIYA T, TOMIYAMA H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2017, 69(6): 1045-1052. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097.
- [19] WU S L, JIN C, LI S S, et al. Aging, arterial stiffness, and blood pressure association in Chinese adults [J]. *Hypertension*, 2019, 73(4): 893-899. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12396.
- [20] SAFAR M E, ASMAR R, BENETOS A, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness [J]. *Hypertension*, 2018, 72: 796-805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.
- [21] MITCHELL G F. Arterial stiffness and hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 64(1): 13-18. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.00921.
- [22] BOUTOUYRIE P, BUSSY C, LACOLLEY P, et al. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling [J]. *Circulation*, 1999, 100(13): 1387-1393. DOI: 10.1161/01.cir.100.13.1387.
- [23] O'ROURKE M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension [J]. *Hypertension*, 1990, 15(4): 339-347. DOI: 10.1161/01.hyp.15.4.339.
- [24] MARTÍNEZ-REVELLES S, GARCÍA-REDONDO A B, AVENDAÑO M S, et al. Lysyl oxidase induces vascular oxidative stress and contributes to arterial stiffness and abnormal elastin structure in hypertension: role of p38MAPK [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(7): 379-397. DOI: 10.1089/ars.2016.6642.
- [25] GAO D S, ZUO Z, TIAN J, et al. Activation of SIRT1 attenuates klotho deficiency-induced arterial stiffness and hypertension by enhancing AMP-activated protein kinase activity [J]. *Hypertension*, 2016, 68(5): 1191-1199.

(收稿日期: 2021-03-06; 修回日期: 2021-06-01)

(本文编辑: 杨允利)

· 论著 ·

## 肾素活性对原发性高血压患者早期肾功能损伤的影响研究

李瑜<sup>1</sup>, 吴婷<sup>2</sup>, 赵鑫<sup>2</sup>, 李南方<sup>2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 背景 高血压肾损伤是高血压常见靶器官损害,若能及早识别并干预,有可能延缓甚至逆转肾功能损伤。有研究显示,肾素活性(PRA)对原发性高血压患者的合理治疗及预后评估有非常重要的指导价值,但PRA是否对原发性高血压早期肾功能损伤有预测作用尚不清楚。**目的** 探讨PRA对原发性高血压早期肾功能损伤的影响。**方法** 选取2007年1月—2014年10月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压科住院的原发性高血压汉族患者1 614例为研究对象。根据所有入选患者PRA水平按四分位法将其分为低肾素组(Q1组,  $<0.44 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、等肾素1组(Q2组,  $0.44 \sim 1.07 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、等肾素2组(Q3组,  $1.08 \sim 2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、高肾素组(Q4组,  $>2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )。收集患者性别、年龄、BMI、病程、血压、空腹血糖、肾功能、血脂、PRA、血浆醛固酮(PAC)、肾脏功能〔尿素氮、肌酐、胱抑素C(Cyst C)、24 h尿蛋白、24 h微量白蛋白〕等资料。采用多因素Logistic回归分析探讨原发性高血压患者早期肾功能损伤的影响因素。**结果** Q1组男性占比、舒张压、PRA、TG小于Q2组、Q3组、Q4组,年龄、ARR比值大于Q2组、Q3组、Q4组,PAC、TC、LDL-C小于Q3组、Q4组,病程大于Q3组、Q4组( $P<0.05$ );Q2组男性占比、舒张压小于Q4组,年龄、病程大于Q3组、Q4组,PRA小于Q3组、Q4组,PAC小于Q4组,ARR比值大于Q4组( $P<0.05$ );Q3组男性占比、舒张压、PRA、PAC小于Q4组,年龄大于Q4组( $P<0.05$ )。Q1组肌酐小于Q2组、Q3组、Q4组,Cyst C小于Q4组( $P<0.05$ );Q3组肌酐、Cyst C小于Q4组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,性别、病程、BMI、收缩压、舒张压、PRA水平是原发性高血压患者早期肾功能损伤的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** 女性、超重、病程长,血压高、高PRA是原发性高血压患者早期肾功能损伤的危险因素。

**【关键词】** 原发性高血压; 肾素活性; 早期肾功能损伤; 胱抑素C; 影响因素分析

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.202

李瑜,吴婷,赵鑫,等.肾素活性对原发性高血压患者早期肾功能损伤的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2914-2918. [www.chinagp.net]

LI Y, WU T, ZHAO X, et al. Association of plasma renin activity and early renal damage in essential hypertensive patients [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2914-2918.

**Association of Plasma Renin Activity and Early Renal Damage in Essential Hypertensive Patients** LI Yu<sup>1</sup>, WU Ting<sup>2</sup>, ZHAO Xin<sup>2</sup>, LI Nanfang<sup>2\*</sup>

1. No.2 Department of Comprehensive Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

2. Department of Hypertension, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

\*Corresponding author: LI Nanfang, Professor, Chief physician; E-mail: lnanfang2016@sina.com

**【Abstract】** **Background** Kidney injury is one of the most common target organ damages in essential hypertension. Early detection and intervention will possibly reverse or even eliminate underlying renal damage. Previous studies have shown that plasma renin activity (PRA) plays an important role in appropriate treatment and prognosis evaluation of essential hypertensive patients, but it is unclear whether PRA can predict early hypertensive renal damage. **Objective** To investigate the relationship of PRA with early renal damage in essential hypertensive patients. **Methods** A total of 1 614 Han Chinese inpatients with essential hypertension were recruited between January 2007 and October 2014 from Department of Hypertension, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. Data including gender, age, BMI, course of hypertension, blood pressure, fasting blood glucose, blood lipid, plasma aldosterone (PAC), and renal function indicators (urea nitrogen, creatinine, Cyst C, 24-

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C349)

1.830054 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院综合内二科 2.830001 新疆乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院高血压科

\*通信作者: 李南方, 教授, 主任医师; E-mail: lnanfang2016@sina.com

本文数字出版日期: 2021-06-07

hour urine protein, 24-hour urine microalbuminuria) were compared between sitting PRA quartiles [low renin (Q1,  $<0.44 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), medium renin 1 (Q2,  $0.44\text{--}1.07 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), medium renin 2 (Q3,  $1.08\text{--}2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) and high renin (Q4,  $>2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )]. Multivariate Logistic regression was used to explore factors associated with early hypertensive renal function damage. **Results** Q1 group had lower male proportion, and lower levels of mean DBP, PRA and TG, and greater mean age and ARR ratio than other groups ( $P<0.05$ ). This group also showed lower levels of mean PAC, TC and LDL-C and longer mean course of hypertension than Q3 and Q4 groups ( $P<0.05$ ). Q2 group had greater mean age and longer mean course of hypertension as well as lower mean level of PRA than Q3 group ( $P<0.05$ ). Q2 group had lower male proportion, and lower mean DBP, greater mean age and longer mean course of hypertension, lower mean PRA and PAC, and higher mean ARR ratio than Q4 group ( $P<0.05$ ). Q3 group had lower male proportion, and lower mean DBP, PRA and PAC as well as greater mean age than Q4 group ( $P<0.05$ ). Q1 group had lower mean level of creatinine than Q2 and Q3 groups ( $P<0.05$ ). Q1 group showed lower mean levels of creatinine and Cyst C than Q4 group, so did Q3 group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that gender, course of hypertension, BMI, SBP, DBP and PRA level were associated with early renal damage ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In Xinjiang Han Chinese people with essential hypertension, female, overweight, longer course of hypertension, higher blood pressure and higher PRA were risk factors for early renal damage.

**【Key words】** Essential hypertension; Plasma renin activity; Early renal damage; Cyst C; Root cause analysis

高血压可导致心、脑、肾、眼底和外周血管等靶器官损害, 肾功能损害是高血压严重并发症之一。长期高血压患者血管内压力增高, 致使蛋白从血管漏出到尿液中, 蛋白一旦漏出将会逐渐对肾脏的滤过与吸收系统造成破坏, 然而一旦检测出现尿蛋白、肾功能异常, 病情常已难以逆转, 逐渐形成慢性肾功能不全<sup>[1-2]</sup>。因此, 寻求有效预测早期肾损害的指标, 并在早期采取措施进行干预, 对预防及延缓高血压肾功能损伤意义重大。

肾素是由肾脏入球小动脉的近球细胞合成的一种水解蛋白酶, 其贮存并释放入血液中, 并直接作用到肝脏分泌的血管紧张素原上, 使之变成血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I), 在血管紧张素转化酶的催化下 Ang I 转化为 Ang II, 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 级联反应的初始和限速步骤。血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA) 对血压及电解质的稳态具有调节作用<sup>[3]</sup>。研究表明 PRA 可以用来反应高血压患者 RAAS 活化的程度<sup>[4]</sup>。LARAGH 等<sup>[5]</sup> 研究显示, PRA 对原发性高血压患者的合理治疗及预后评估有非常重要的指导价值。然而, PRA 是否对高血压早期肾功能损伤有预测作用尚不清楚。故本研究通过检测原发性高血压患者 PRA 及肾功能相关的指标, 探索 PRA 与原发性高血压早期肾功能损伤的关系。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2007 年 1 月—2014 年 10 月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压科住院的原发性高血压汉族患者 1 614 例为研究对象。年龄 30~60 岁, 平均年龄 ( $44.8 \pm 7.3$ ) 岁; 女 516 例 (31.97%), 男 1 098 例 (68.03%)。高血压诊断标准依据《中国高血压基层管理指南》(2014 年修订版)<sup>[6]</sup>。依据病史、查体及辅助检查排除继发性高血压、肝功能异常、血肌酐  $>133$

$\mu\text{mol/L}$ 、醛固酮/肾素比值 (ARR 比值)  $\geq 20$  等可疑原发性醛固酮增多症的患者, 同时要求患者近 4 周停用血管紧张素转化酶抑制剂、Ang II 受体抑制剂, 近 6 周停用利尿剂的降压药物, 对于血压难以控制的患者, 建议在必要时服用维拉帕米 (缓释) 和 / 或多沙唑嗪。本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (批号: 20171214-09), 同时患者均签署知情同意书。

1.2 分组 根据患者血浆 PRA 水平按四分位法<sup>[7]</sup>分为低肾素组 (Q1 组,  $\text{PRA}<0.44 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、等肾素 1 组 (Q2 组,  $0.44\text{--}1.07 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、等肾素 2 组 (Q3 组,  $1.08\text{--}2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )、高肾素组 (Q4 组,  $\text{PRA}>2.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )。

## 1.3 方法

1.3.1 PRA 和醛固酮 (PAC) 检测 患者空腹并卧位至少 4 h 以上清晨 9: 30 后由专业护士抽取 2 管静脉全血 1 ml, 由培训有素的实验员进行检验, 应用血管紧张素放射免疫分析试剂盒检测 PRA 水平, <sup>125</sup>I 醛固酮放射免疫试剂盒检测血浆 PAC 水平。ARR 比值即为血浆 PAC 与 PRA 比值。

1.3.2 血生化指标测定 留取 2 ml 全血标本, 检测空腹血糖、尿素氮、肌酐、胱抑素 C (cystatin C, Cyst C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及三酰甘油 (triglyceride, TG) 等指标, 由新疆医科大学第一附属医院检验科, 采用日立 7600 全自动生化分析仪统一检测。

1.3.3 24 h 尿标本留取 常规饮食下, 患者 8: 00 排空膀胱, 从此时开始计时, 把 24 h 排出的尿液全部贮存, 包括第 2 天 8: 00 排出的尿液。若留尿时间  $<24$  h 或患者叙述有尿液丢失或 24 h 总尿量  $<500$  ml 均剔除。于检

验科采用日立 7600 全自动生化分析仪检测 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 多组间比较采用随机区组设计资料的方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; 非正态分布的计量资料采用  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 多组间比较采用多样本非参数检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料组间两两比较时检验水准  $\alpha = 0.05$ , 计数资料  $\alpha = 0.008$ 。采用多因素 Logistic 回归分析探讨原发性高血压患者肾功能损伤的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4 组一般资料比较 4 组男性占比、年龄、舒张压、病程、PRA、PAC、ARR 比值、TC、LDL-C、TG 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 其中, Q1 组男性占比、舒张压、PRA、TG 小于 Q2 组、Q3 组、Q4 组, 年龄、ARR 比值大于 Q2 组、Q3 组、Q4 组, PAC、TC、LDL-C 小于 Q3 组、Q4 组, 病程大于 Q3 组、Q4 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Q2 组男性占比、舒张压小于 Q4 组, 年龄、病程大于 Q3 组、Q4 组, PRA 小于 Q3 组、Q4 组, PAC 小于 Q4 组, ARR 比值大于 Q4 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Q3 组男性占比、舒张压、PRA、PAC 小于 Q4 组, 年龄大于 Q4 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 4 组 BMI、收缩压、血糖、HDL-C 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

2.2 4 组肾脏功能相关指标比较 4 组肌酐、Cyst C 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 其中, Q1 组肌酐小于 Q2 组、Q3 组、Q4 组, Cyst C 小于 Q4 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Q3 组肌酐、Cyst C 小于 Q4 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Q2 组 Cyst C 小于 Q4 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。4 组尿素氮、24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

2.3 原发性高血压患者早期肾功能损伤影响因素的多因素 Logistic 回归分析 分别以血肌酐、Cyst C 为因变量, 以性别、年龄、病程、BMI、收缩压、舒张压、PRA、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C 为自变量, 赋值情况详见表 3, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 性别、病程、BMI、收缩压、舒张压、PRA 水平是 Cyst C 的影响因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。以血肌酐为因变量时, 无自变量进入方程。

## 3 讨论

我国肾病以慢性肾小球肾炎最为常见, 高血压、糖尿病和痛风等继发因素导致的肾功能不全发病率逐渐上升, 继发因素以高血压多见。肾脏的基本功能是生产尿液, 借以清除体内代谢产物及某些废物、毒物, 同时经重吸收功能以调节水、电解质平衡及维护酸碱平衡, 防止蛋白、血细胞等有用物质漏出血管<sup>[8]</sup>。高血压肾病在早期没有特异性临床症状。长期高血压的患者其肾小球内压力增高, 导致内皮损伤, 可以激活 RAAS, 释放 Ang II, 使血管扩张、内皮细胞增生、细胞外基质增厚等<sup>[9]</sup>。

表 1 四组一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of PRA quartile groups of Xinjiang Han Chinese people with essential hypertension

| 组别         | 例数  | 男性<br>[ <i>n</i> (%) ]    | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>kg/m <sup>2</sup> ) | 收缩压<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>mm Hg] | 舒张压<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>mm Hg] | 病程 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>月 ] | PRA<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>μg · L <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> ] |
|------------|-----|---------------------------|------------------------------|---|---|---|------------------------------------|---|
| Q1 组       | 389 | 219 (56.3)                | 47.8 ± 6.9                   | 26.53 ± 3.48                                      | 140 (130, 150)                            | 90 (85, 100)                              | 36 (10, 96)                        | 0.24 (0.13, 0.31)   |
| Q2 组       | 403 | 275 (68.2) <sup>c</sup>   | 45.9 ± 7.1 <sup>c</sup>      | 26.91 ± 3.46                                      | 140 (130, 150)                            | 90 (88, 100) <sup>c</sup>                 | 36 (8, 84)                         | 0.72 (0.57, 0.91) <sup>c</sup>  |
| Q3 组       | 408 | 279 (68.4) <sup>c</sup>   | 44.0 ± 6.6 <sup>cd</sup>     | 26.85 ± 3.24                                      | 140 (130, 150)                            | 95 (88, 100) <sup>c</sup>                 | 24 (5, 60) <sup>cd</sup>           | 1.63 (1.36, 1.99) <sup>cd</sup>   |
| Q4 组       | 414 | 325 (78.5) <sup>cde</sup> | 41.9 ± 7.2 <sup>cde</sup>    | 26.68 ± 3.40                                      | 140 (130, 156)                            | 100 (90, 108) <sup>cde</sup>              | 24 (6, 60) <sup>cd</sup>           | 3.47 (2.83, 4.60) <sup>cde</sup>  |
| 检验统计量值     |     | 232.806 <sup>a</sup>      | 61.250 <sup>b</sup>          | 0.603 <sup>b</sup>                                | 13.950                                    | 54.147                                    | 27.814                             | 1 688.083   |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001                    | <0.001                       | 0.388   | 0.068                                     | <0.001                                    | <0.001                             | <0.001  |

| 组别         | PAC<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>ng/dl ] | ARR 比值<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ] | 血糖<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mmol/L) | HDL-C<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mmol/L) | TC<br>( $\bar{x} \pm s$ ,<br>mmol/L) | LDL-C<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>mmol/L ] | TG<br>[ $M (P_{25}, P_{75})$ ,<br>mmol/L ] |
|------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|
| Q1 组       | 12.35 (8.39, 17.25)                        | 55.65 (34.37, 113.72)              | 4.94 ± 0.90                          | 2.14 ± 1.58                             | 3.34 ± 1.62                          | 2.37 (1.81, 2.84)                             | 1.58 (1.06, 2.21)                          |
| Q2 组       | 13.20 (9.51, 17.57)                        | 17.67 (12.56, 27.16) <sup>c</sup>  | 5.03 ± 0.97                          | 2.01 ± 1.59                             | 3.53 ± 1.66                          | 2.54 (2.04, 2.93)                             | 1.77 (1.19, 2.54) <sup>c</sup>             |
| Q3 组       | 13.99 (10.61, 19.25) <sup>c</sup>          | 8.78 (5.94, 12.11) <sup>c</sup>    | 5.10 ± 1.15                          | 1.98 ± 1.51                             | 3.74 ± 1.61 <sup>c</sup>             | 2.54 (2.09, 2.97) <sup>c</sup>                | 1.74 (1.24, 2.69) <sup>c</sup>             |
| Q4 组       | 16.45 (11.27, 21.77) <sup>cde</sup>        | 4.36 (2.90, 6.07) <sup>cd</sup>    | 5.04 ± 1.15                          | 1.92 ± 1.49                             | 3.78 ± 1.65 <sup>c</sup>             | 2.54 (2.02, 2.99) <sup>c</sup>                | 1.83 (1.36, 2.64) <sup>c</sup>             |
| 检验统计量值     | 71.128                                     | 1 329.699                          | 2.355 <sup>b</sup>                   | 0.925 <sup>b</sup>                      | 4.400 <sup>b</sup>                   | 9.377   | 22.297                                     |
| <i>P</i> 值 | <0.001                                     | <0.001                             | 0.200                                | 0.364                                   | 0.009                                | 0.041   | <0.001                                     |

注: Q1 组 = 低肾素组, Q2 组 = 等肾素 1 组, Q3 = 等肾素 2 组, Q4 组 = 高肾素组, BMI = 体质指数, PRA = 肾素活性, PAC = 醛固酮, ARR 比值 = 血浆醛固酮与肾素活性比值, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, TC = 总胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白, TG = 三酰甘油; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值, <sup>b</sup> 为 *F* 值, 剩余检验统计量值为 *u* 值; 与 Q1 组比较, <sup>c</sup>  $P < 0.05$  或 0.008; 与 Q2 组比较, <sup>d</sup>  $P < 0.05$  或 0.008; 与 Q3 组比较, <sup>e</sup>  $P < 0.05$  或 0.008

表2 四组肾脏功能相关指标比较

Table 2 Renal function indicators in PRA quartile groups of Xinjiang Han Chinese people with essential hypertension

| 组别                      | 例数  | 尿素氮<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | 肌酐<br>( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | 24 h 尿蛋白<br>[ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/24 h] | 24 h 尿微量白蛋白<br>[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L] | Cyst C<br>[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L] |
|-------------------------|-----|------------------------------------|-----------------------------------|---|--|---|
| Q1 组                    | 389 | 4.99 ± 1.32                        | 68.72 ± 14.85                     | 0.15 ± 0.29                                 | 0.139 (0.062, 8.400)                         | 0.91 (0.78, 1.09)                       |
| Q2 组                    | 403 | 5.13 ± 1.31                        | 72.68 ± 16.19 <sup>a</sup>        | 0.12 ± 0.18                                 | 0.091 (0.050, 0.362)                         | 0.89 (0.78, 1.08)                       |
| Q3 组                    | 408 | 5.05 ± 1.31                        | 70.93 ± 15.07 <sup>a</sup>        | 0.14 ± 0.27                                 | 0.165 (0.072, 6.700)                         | 0.93 (0.78, 1.06)                       |
| Q4 组                    | 414 | 5.20 ± 1.36                        | 74.40 ± 15.44 <sup>abc</sup>      | 0.16 ± 0.22                                 | 0.191 (0.075, 11.280)                        | 1.02 (0.86, 1.23) <sup>abc</sup>        |
| <i>u</i> ( <i>F</i> ) 值 |     | 1.191 <sup>d</sup>                 | 7.439 <sup>d</sup>                | 0.742 <sup>d</sup>                          | 1.040  | 3.274                                   |
| <i>P</i> 值              |     | 0.102                              | <0.001                            | 0.225                                       | 0.334  | <0.001                                  |

注: Cyst C=胱抑素 C; 与 Q1 组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与 Q2 组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与 Q3 组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05; <sup>d</sup>为 *F* 值

表3 变量赋值情况

Table 3 Assignme'nt for variables potentially associated with renal function in PRA quartile groups of Xinjiang Han Chinese people with essential hypertension examined using multivariate Logistic regression

| 变量   | 赋值  |
|--|---|
| 性别   | 女=0, 男=1  |
| 年龄 (岁)                                     | <40=0, 40~<50=1, 50~<60=2                           |
| 病程 (月)                                     | <120=0, 120~<240=1, 240~<360=2, 360~<480=3, ≥ 480=4 |
| BMI (kg/cm <sup>2</sup> )                  | ≤ 24=0, >24=1                                       |
| 收缩压 (mm Hg)                                | 实测值   |
| 舒张压 (mm Hg)                                | 实测值   |
| PRA (μg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ) | Q1 组=1, Q2 组=2, Q3 组=3, Q4 组=4                      |
| 空腹血糖 (mmol/L)                              | <6.1=0, ≥ 6.1=1                                     |
| TG (mmol/L)                                | <1.7=0, ≥ 1.7=1                                     |
| TC (mmol/L)                                | <5.72=0, ≥ 5.72=1                                   |
| HDL-C (mmol/L)                             | <1.16=1, ≥ 1.16=0                                   |
| LDL-C (mmol/L)                             | <3.1=0, ≥ 3.1=1                                     |
| 尿素氮 (mmol/L)                               | <8.2=0, ≥ 8.2=1                                     |
| 肌酐 (mmol/L)                                | <115=0, ≥ 115=1                                     |
| 24 h 尿蛋白 (g/24 h)                          | <0.15=0, ≥ 0.15=1                                   |
| 24 h 尿微量白蛋白 (mg/L)                         | <30=0, ≥ 30=1                                       |
| Cyst C (mg/L)                              | <1.03=0, ≥ 1.03=1                                   |

表4 原发性高血压患者早期肾功能损伤影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors potentially associated with early renal damage in PRA quartile groups of Xinjiang Han Chinese people with essential hypertension

| 自变量                | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i>  |
|--------------------|----------|-----------|-----------------|------------|-------------|----------------|
| 男性                 | -0.711   | 0.147     | 23.419          | <0.001     | 0.491       | (0.368, 0.655) |
| 病程                 | 0.329    | 0.135     | 5.995           | 0.014      | 1.390       | (1.068, 1.809) |
| BMI                | 0.285    | 0.133     | 4.620           | 0.032      | 1.330       | (1.025, 1.725) |
| 收缩压                | 0.016    | 0.005     | 11.013          | 0.001      | 1.016       | (1.006, 1.025) |
| 舒张压                | -0.019   | 0.007     | 6.950           | 0.008      | 0.981       | (0.968, 0.995) |
| PRA 水平 (以 Q1 组为参照) |          |           |                 |            |             |                |
| Q2 组               | -0.175   | 0.194     | 0.810           | 0.368      | 0.839       | (0.573, 1.229) |
| Q3 组               | -0.024   | 0.190     | 0.016           | 0.899      | 0.976       | (0.673, 1.416) |
| Q4 组               | 0.736    | 0.183     | 16.113          | <0.001     | 2.087       | (1.457, 2.988) |

PRA 即是 RAAS 激活的始动环节, 又是 RAAS 级联反应的限速步骤。越来越多的研究显示, PRA 可能是心血管事件潜在风险标志物和潜在的治疗靶点<sup>[10-11]</sup>。ALDERMAN 等<sup>[4]</sup>通过对未进行治疗的 4 170 例高血压患者进行随访发现, PRA 可以作为心血管事件发生风险的独立预测因子。HOPE 研究在上述理论研究的基础上, 对 2 914 例患者进行了 PRA 水平检测, 并且随访 4.5 年, 发现 PRA 是动脉粥样硬化和 / 或糖尿病高危患者的主要心血管事件和全因死亡的独立危险因素<sup>[12]</sup>。同样, DAIMON 等<sup>[13]</sup>在对一个社区的普通人群为期 7 年的随访中亦发现, 高 PRA 水平是增加全因死亡的独立危险因素。然而 PRA 在原发性高血压早期肾功能损伤中的作用尚不清楚。

本研究结果显示, 4 组间肌酐和 Cyst C 比较有统计学差异。Q4 组的肌酐和 Cyst C 均高于 Q1 组和 Q3 组。Cyst C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 仅经肾小球滤过而被清除。Cyst C 不依赖性别、年龄、饮食等任何的外来因素的影响, 在肾脏近曲小管重吸收、完全代谢和分解, 仅少量在尿液中排出。当估算肾小球滤过率下降至 80 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 以下时, Cyst C 水平开始逐渐升高。因此, 血清 Cyst C 比尿素氮、血肌酐、尿白蛋白、尿微量白蛋白等能够更早期、更准确地反映肾小球滤过的损伤程度<sup>[14-15]</sup>。另有研究显示, Cyst C 是反映高血压早期肾功能损害的敏感指标, 其灵敏度高于血尿素和血肌酐, 在诊断高血压早期肾损害方面有重要的临床价值<sup>[16]</sup>。进一步进行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高肾素型高血压患者在校正了性别、年龄、高血压病程、BMI、收缩压、舒张压、PRA、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C 等因素后早期肾功能损伤的发生率是低肾素型高血压的 2.087 倍。但目前尚无直接证据显示 PRA 与高血压早期肾功能损伤的有关, 分析考虑与如下因素有关: (1) 高肾素型高血压患者可以使大量的 RAAS 激活致机体产生强大的缩血管效应, 肾小球的出球小动脉的收缩作用大于入球小动脉, 肾内血管压力迅速升高, 肾小球负荷超载, 肾小球滤过率逐渐下降, 导致蛋白的漏出, Cyst C 水平也随之增加。

(2) 研究表明, PRA 可以用来反应机体盐-容量的程度<sup>[4, 17-18]</sup>。伴随 PRA 水平增加, 机体表现以血管压力负荷增加为主, 而容量负荷降低, 肾脏的肾小球灌注也相对下降。(3) 高 PRA 水平可以影响机体营养物质的信息传递, 阻碍其代谢产物的清除, 临床上可表现为尿素氮和肌酐水平上升。

综上所述, PRA 是原发性高血压肾功能早期损害的危险因素, 高肾素型高血压更易发生肾功能损伤, 提示 PRA 可能是高血压患者发生肾功能损伤的风险标志物, 其亦可能是潜在的治疗靶点。如能早期干预 PRA, 可以降低高血压肾病的发生率, 但有待于进一步临床试验证实。

作者贡献: 李南方进行文章的构思与设计, 论文的修订; 李瑜进行研究的实施与可行性分析, 数据整理, 统计学处理, 撰写论文; 李瑜、赵鑫进行数据收集; 李瑜、吴婷进行结果的分析与解释; 吴婷负责文章的质量控制及审核; 李南方对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 胡越成, 张琦, 丛洪良. 曲美他嗪对心肾功能的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 98-101. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?dbid=WF\\_QK&id=PeriodicalPaper\\_zhlnxngbzz201301033](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?dbid=WF_QK&id=PeriodicalPaper_zhlnxngbzz201301033).
- [2] 何彪, 张健生, 吴钊坤, 等. 血清  $\beta_2$ -微球蛋白、尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 在高血压病早期肾损害诊断的意义[J]. 中国医学创新, 2012, 9(7): 9-10. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2012.07.004.  
HE B, ZHANG J S, WU Z K, et al. The diagnostic significance of serum beta 2 microglobulin, urinary albumin, serum cystatin C in early renal damage of hypertension disease [J]. Medical Innovation of China, 2012, 9(7): 9-10. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2012.07.004.
- [3] MARTINEZ M F, MARTINI A G, SEQUEIRA-LOPEZ M L S, et al. Ctef is required for renin expression and maintenance of the structural integrity of the kidney [J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(13): 1763-1774. DOI: 10.1042/CS20200184.
- [4] ALDERMAN M H, COHEN H W, SEALEY J E, et al. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients [J]. Am J Hypertens, 2004, 17(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.08.015.
- [5] LARAGH J H, SEALEY J E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure [J]. Am J Hypertens, 2011, 24(11): 1164-1180. DOI: 10.1038/ajh.2011.171.
- [6] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 《中国高血压基层管理指南》(2014年修订版) [J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24-43.
- [7] LI Y, LI N F, YAO X G, et al. Association between polymorphisms of ADRBK1 gene and plasma renin activity in hypertensive patients: a case-control study [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2981-2988. DOI: 10.12659/msm.896579.
- [8] 王铖, 桑婉玥, 吕忠英, 等. 脉搏波传导速度与中青年原发性高血压患者早期肾损害的相关性及诊断价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 44-48.
- [9] 曹锦秀, 张丽萍, 高春林, 等. 高血压与肾脏疾病中肾脏局部肾素-血管紧张素系统的激活及病理生理作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(12): 1436-1440.
- [10] WANG T J, GONA P, LARSON M G, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death [J]. N Engl J Med, 2006, 355(25): 2631-2639. DOI: 10.1056/NEJMoa055373.
- [11] PARIKH N I, GONA P, LARSON M G, et al. Plasma renin and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study [J]. Eur Heart J, 2007, 28(21): 2644-2652. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm399.
- [12] VERMA S, GUPTA M, HOLMES D T, et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study [J]. Eur Heart J, 2011, 32(17): 2135-2142. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr066.
- [13] DAIMON M, KONTA T, OIZUMI T, et al. Higher plasma renin activity is a risk factor for total mortality in older Japanese individuals: the Takahata study [J]. Metabolism, 2012, 61(4): 504-511. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.08.004.
- [14] 刘环宇, 冉若曦, 刘松梅, 等. 血清游离脂肪酸与妊娠期糖尿病合并早期肾功能损伤相关性的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 410-414.
- [15] 俸家富, 罗军, 李少林. 胱抑素 C--肾小球滤过率肌酐替代标记物 [J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2005, 26(3): 168-172. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2005.03.016.  
FENG J F, LUO J, LI S L. Cystatin C as a alternative marker of creatinine for glomerular filtration rate [J]. Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Foreign Medical Sciences, 2005, 26(3): 168-172. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2005.03.016.
- [16] 彭家清. 尿酸和血清胱抑素 C 对高血压肾损害早期诊断的预测价值 [J]. 浙江临床医学, 2014(5): 705-707. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTnV3UzIwMjEwNTIxeg96amxjeXgyMDE0MDUwMTMaCHJ6NXJzZHcz>.
- [17] ELLIOTT P, WALKER L L, LITTLE M P, et al. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations [J]. Circulation, 2007, 116(14): 1563-1568. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675579.
- [18] 王永兴, 刘治全, 刘艳, 等. 盐敏感性高血压病患者静脉盐水负荷后血浆血管紧张素 II 受抑状态与左室重量关系 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(4): 28-31. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2003.04.008.  
WANG Y X, LIU Z Q, LIU Y, et al. The association between suppression of angiotensin II after salt loading and left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2003, 31(4): 28-31. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2003.04.008.

(收稿日期: 2021-03-02; 修回日期: 2021-05-26)

(本文编辑: 杨允利)

## 不同病因急性呼吸窘迫综合征患者侧卧位与俯卧位通气治疗效果分析



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

付祥真<sup>1</sup>, 罗霖<sup>1</sup>, 刘奎<sup>1</sup>, 田洲舟<sup>1</sup>, 蒋莉<sup>2</sup>, 陈丽<sup>3\*</sup>

**【摘要】** 背景 国内外关于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者的不同体位机械通气治疗效果有一定的研究, 但并未阐明侧卧位通气 (LPV) 与俯卧位通气 (PPV), 以及肺内源性 ARDS (ARDS<sub>Sp</sub>) 和肺外源性 ARDS (ARDS<sub>Exp</sub>) 患者不同体位机械通气的治疗效果差异。目的 比较不同病因 ARDS 患者 LPV 和 PPV 治疗效果, 探讨其应用策略和价值。方法 纳入川北医学院附属医院重症医学科 2019 年 9 月—2020 年 5 月收治的 85 例 ARDS 患者, 本次发病期间尚未进行过体位变化通气治疗。根据病因及通气方法分为 ARDS<sub>Sp</sub>+LPV 组 ( $n=21$ ), ARDS<sub>Exp</sub>+LPV 组 ( $n=21$ ), ARDS<sub>Sp</sub>+PPV 组 ( $n=22$ ), ARDS<sub>Exp</sub>+PPV 组 ( $n=21$ )。监测患者体位变化前和体位变化后 0.5 h、1 h、2 h 的各项指标变化, 包括: (1) 基线资料: 年龄、性别、体质指数、体温、心率、急性生理与慢性健康评估系统 (APACHE II) 评分。(2) 血气分析监测: 动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 和氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)。(3) 呼吸力学监测: 气道峰压 (P<sub>peak</sub>)、呼吸浅快指数 (RSBI)、气道平台压 (P<sub>plat</sub>) 和静态肺顺应性 (C<sub>st</sub>)。(4) 重症超声监测左心室射血分数 (LVEF)、下腔静脉直径 (IVC-D)、左心室输出量 (CO)、右房室瓣环平面收缩位移 (TAPSE)、左房室瓣环平面收缩位移 (MAPSE)、左心室舒张早期 E 峰与左房室侧壁瓣环舒张期 e' 比值 (E/e') 和平均动脉压 (MAP)。重症肺部超声监测患者肺超声 (LUS) 评分。(5) 心功能指标监测: 氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)。(6) 预后情况: 患者 28 d 死亡率和并发症发生率。结果 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 在时间和方法上存在交互作用 ( $P<0.05$ ), 时间在 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 方法在 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ )。SaO<sub>2</sub> 在时间和方法上存在交互作用 ( $P<0.05$ ), 时间在 SaO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 方法在 SaO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ )。PaO<sub>2</sub> 在时间和方法上存在交互作用 ( $P<0.05$ ), 时间在 PaO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 方法在 PaO<sub>2</sub> 上主效应显著 ( $P<0.05$ )。4 组 ARDS 患者体位变化 0.5 h、1 h 和 2 h 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 高于仰卧位通气 (SPV) 时 ( $P<0.05$ )。ARDS<sub>Exp</sub>+LPV 组患者体位变化 0.5 h、1 h 和 2 h 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 高于 ARDS<sub>Sp</sub>+LPV 组 ( $P<0.05$ ), ARDS<sub>Exp</sub>+PPV 组患者体位变化 0.5 h、1 h 和 2 h 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 高于 ARDS<sub>Sp</sub>+PPV 组 ( $P<0.05$ )。ARDS<sub>Exp</sub>+PPV 组患者体位变化 0.5 h、1 h 和 2 h 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 高于 ARDS<sub>Exp</sub>+LPV 组 ( $P<0.05$ ), ARDS<sub>Sp</sub>+PPV 组患者体位变化 0.5 h、1 h 和 2 h 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 高于 ARDS<sub>Sp</sub>+LPV 组 ( $P<0.05$ )。4 组患者体位变化 2 h 时的 SaO<sub>2</sub> 高于 SPV 时 ( $P<0.05$ )。LVEF 在时间和方法上存在交互作用 ( $P<0.05$ ), 时间在 LVEF 上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 方法在 LVEF 上主效应显著 ( $P<0.05$ )。4 组 ARDS 患者体位变化 1 h 和 2 h 时的 LVEF 高于 SPV 时 ( $P<0.05$ )。平均 LUS 评分在时间和方法上存在交互作用 ( $P<0.05$ ), 时间在平均 LUS 评分上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 方法在平均 LUS 评分上主效应显著 ( $P<0.05$ )。4 组 ARDS 患者体位变化 1 h 和 2 h 时的平均 LUS 评分高于 SPV 时 ( $P<0.05$ )。体位变化前和变化后平均 LUS 评分与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均呈负相关 (SPV:  $r=-0.439$ ,  $P<0.001$ ; 体位变化 1 h:  $r=-0.348$ ,  $P=0.001$ ; 体位变化 2 h:  $r=-0.327$ ,  $P=0.002$ )。治疗期间未发现明显并发症, 4 组 28 d 死亡率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.333$ ,  $P>0.05$ )。结论 ARDS 患者的快速精准化体位变化通气治疗是未来的热点之一。ARDS<sub>Exp</sub> 患者体位变化通气治疗改善优于 ARDS<sub>Sp</sub> 患者。PPV 对肺通气改善稍优于 LPV, 但复杂环境下应首先考虑 LPV。

**【关键词】** 呼吸窘迫综合征, 成人; 肺通气; 侧卧位通气; 俯卧位通气; 超声检查; 治疗结果

**【中图分类号】** R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.002

付祥真, 罗霖, 刘奎, 等. 不同病因急性呼吸窘迫综合征患者侧卧位与俯卧位通气治疗效果分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2919-2926. [www.chinagp.net]

FU X Z, LUO L, LIU K, et al. Lateral and prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome due to different causes: a comparative study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2919-2926.

基金项目: 四川省科技计划项目 (2018JY0416); 四川省南充市市校科技战略合作专项基金 (18SXHZ0470)

1.637000 四川省南充市, 川北医学院附属医院心血管内科 2.637000 四川省南充市, 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科 3.637000 四川省南充市, 川北医学院附属医院重症医学科

\*通信作者: 陈丽, 教授, 主任医师; E-mail: 493322386@qq.com

本文数字出版日期: 2021-05-23

## Lateral and Prone Position Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Due to Different Causes: a Comparative Study

FU Xiangzhen<sup>1</sup>, LUO Lin<sup>1</sup>, LIU Kui<sup>1</sup>, TIAN Zhouzhou<sup>1</sup>, JIANG Li<sup>2</sup>, CHEN Li<sup>3\*</sup>

1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

3. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

\*Corresponding author: CHEN Li, Professor, Chief physician; E-mail: 493322386@qq.com

**【Abstract】 Background** The effectiveness of mechanical ventilation by position in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been explored in some studies, but the therapeutic effect differences between lateral position ventilation (LPV) and prone position ventilation (PPV), and between patients with ARDS originating from pulmonary disease (ARDS<sub>p</sub>) and ARDS originating from extrapulmonary disease (ARDS<sub>exp</sub>) have not been clarified. **Objective** To compare the therapeutic effects of LPV and PPV in patients with ARDS<sub>p</sub> and ARDS<sub>exp</sub>, and to explore their application strategy and value. **Methods** 85 patients with ARDS (including ARDS<sub>p</sub> and ARDS<sub>exp</sub> patients) who received treatment (without experience of changing ventilation position in this episode prior to this study) in the Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College during September 2019 to May 2020 were enrolled, and divided into four groups for comparing LPV and PPV: ARDS<sub>p</sub>+ LPV group (n=21), ARDS<sub>exp</sub>+ LPV group (n=21), ARDS<sub>p</sub>+ PPV group (n=22) and ARDS<sub>exp</sub>+ PPV group (n=21). Indices monitored before, and 0.5, 1, and 2 hours after changing ventilation position were also collected, including: (1) baseline data such as age, sex, BMI, temperature, heart rate, and APACHE II (2) arterial blood gas parameters: partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>), arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio; (3) respiratory mechanical parameters: peak airway pressure (P<sub>peak</sub>), rapid shallow breathing index (RSBI), plateau pressure (P<sub>plat</sub>) and static pulmonary compliance (C<sub>st</sub>); (4) ICU sonography results: left ventricular ejection fraction (LVEF), inferior vena cava diameter (IVC-D), left ventricular derived cardiac output (CO), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), mitral annular plane systolic excursion (MAPSE), ratio of peak E-wave velocity/ peak e' velocity (E/e'), mean arterial pressure (MAP) and lung ultrasound (LUS) score. (5) cardiac biomarker: serum NT-proBNP; (6) prognosis: 28-day mortality and incidence of complications. **Results** PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> was influenced significantly by the interaction effect of treatment time and ventilation position (P<0.05). It was also impacted obviously by the main effect of treatment time (P<0.05), as well as by that of ventilation position (P<0.05). SaO<sub>2</sub> was affected notably by the interaction effect of treatment time and ventilation position (P<0.05). It was also influenced considerably by the main effect of treatment time (P<0.05), as well as by that of ventilation position (P<0.05). PaO<sub>2</sub> was affected remarkably by the interaction effect of treatment time and ventilation position (P<0.05). It was also affected greatly by the main effect of treatment time (P<0.05), and by that of ventilation position (P<0.05). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> in all groups were much better after changing the supine position ventilation (SPV) to LPV or PPV for 0.5, 1 and 2 hours (P<0.05). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> at 0.5, 1 and 2 hours after changing SPV to LPV were much higher in ARDS<sub>exp</sub>+ LPV group than in ARDS<sub>p</sub>+ LPV group (P<0.05). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> at 0.5, 1 and 2 hours after changing SPV to PPV were much higher in ARDS<sub>exp</sub>+ PPV group than in ARDS<sub>p</sub>+ PPV group (P<0.05). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> at 0.5, 1 and 2 hours after postural changes in ARDS<sub>exp</sub>+ PPV group were higher than those in ARDS<sub>exp</sub>+ LPV group (P<0.05). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> at 0.5, 1 and 2 hours after postural changes in ARDS<sub>p</sub>+ PPV group were higher than those in ARDS<sub>p</sub>+ LPV group (P<0.05). The SaO<sub>2</sub> in all groups increased significantly after changing the SPV to LPV or PPV for 2 hours (P<0.05). LVEF was influenced by the interaction effect of treatment time and ventilation position (P<0.05). It was also impacted obviously by the main effect of treatment time (P<0.05), as well as by that of ventilation position (P<0.05). The LVEF in all groups increased significantly after changing the SPV to LPV or PPV for 1 and 2 hours (P<0.05). The mean LUS score was influenced significantly by the interaction effect of treatment time and ventilation position (P<0.05). It was also impacted obviously by the main effect of treatment time (P<0.05), and by that of ventilation position (P<0.001). The mean LUS score in all groups reduced significantly after changing the SPV to LPV or PPV for 1 and 2 hours (P<0.05). The mean LUS score was negatively correlated with PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> during SPV (r=-0.439, P<0.001). And the correlation between them remained negative after SPV was changed to LPV or PPV for 1 (r=-0.348, P=0.001) and 2 hours (r=-0.327, P=0.002). No obvious complications were found during the treatment. There was no significant difference in 28-day mortality among the four groups (χ<sup>2</sup>=1.333, P>0.05). **Conclusion** Changing ventilation posture rapidly and accurately according to patient condition for improving therapeutic effectiveness may be a future research hotspot in ARDS. ARDS<sub>exp</sub> patients gained more benefits from changing ventilation posture than ARDS<sub>p</sub> patients.

Although PPV was slightly better than LPV in improving lung ventilation, LPV should be considered first when treating patients with complex conditions.

**【Key words】** Respiratory distress syndrome, adult; Pulmonary ventilation; Lateral position ventilation; Prone position ventilation; Ultrasonography; Treatment outcome

重症监护病房的常见疾病急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的病死率一直居高不下。2016 年一项包含 50 个国家 29 144 例重症监护病房患者的流行病学调查显示, ARDS 患者占重症监护病房患者总数的 10.4%, 而 ARDS 最终死亡数超过其患病数的 35%<sup>[1]</sup>。ARDS 患者的肺内肺泡塌陷、肺间质和肺泡水肿导致肺内分流和无效腔增加, 功能肺明显缩小<sup>[2]</sup>。俯卧位通气 (prone position ventilation, PPV) 常用于改善肺的可复张性与不均一性分布, 既往研究表明, 超过 80% 的 ARDS 患者 PPV 后肺通气状态得到明显改善<sup>[3-4]</sup>。

根据病因 ARDS 可分为肺内源性 ARDS (primarily from pulmonary diseases, ARDS<sub>p</sub>) 和肺外源性 ARDS (primarily from extra-pulmonary diseases, ARDS<sub>sexp</sub>)。误吸、肺部感染、淹溺、有毒气体吸入和肺创伤等是 ARDS<sub>p</sub> 的主要病因; 毒血症、重症创伤 (胸腔以外)、体外循环、复苏时输液过量和胰腺炎等是 ARDS<sub>sexp</sub> 的主要病因<sup>[5]</sup>。临床发现不同病因 ARDS 患者在体位变化通气治疗后的改善有差异, 细分 ARDS 类型并进行个体化治疗是 ARDS 治疗的关键点<sup>[6]</sup>。重症监护病房常用的治疗体位有仰卧位、俯卧位和侧卧位, 治疗中运用 PPV 需要较高的人力与环境要求, 对于危重症或限制性体位患者的护理及临床观察存在难度大、风险高的问题。侧卧位通气 (lateral position ventilation, LPV) 是近年来快速发展的治疗策略, 相较于 PPV, 其具有易实施、易护理、易观察等优点。既往相关研究普遍样本量偏小, 分类更宽泛, 将不同病因 ARDS 与不同体位变化通气治疗进行更详细地分类对比研究, 对 ARDS 的临床治疗策略有指导意义。因此, 本研究收集疗效最显著的首次体位变化通气治疗数据, 探讨体位变化通气治疗在 ARDS 患者治疗中的不同应用策略和价值。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 纳入川北医学院附属医院重症医学科 2019 年 9 月—2020 年 5 月收治的 85 例 ARDS 患者为研究对象, 本次发病期间尚未进行过体位变化通气治疗。本研究通过川北医学院附属医院伦理委员会的批准 (2020ER090-1), 患者均签署知情同意书。

**1.2 纳入标准** 参考 2012 年柏林诊断标准<sup>[7]</sup>: (1) 起病时间: 1 周以内新发症状或恶化; (2) 胸部影像: 存在双肺斑片样影且不能单纯用肺不张、结节或渗出

解释; (3) 水肿原因: 无法完全用心力衰竭或容量负荷过重解释的呼吸衰竭, 未发现危险因素时需排除静水压升高引起的肺水肿; (4) 氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 及分级: 轻度为 200 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg 且呼气末正压通气或持续气道正压通气 ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa), 中度为 100 mm Hg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mm Hg 且呼气末正压通气 ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O, 重度为 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg 且呼气末正压通气 ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O。此外中重度 ARDS 机械通气时间需 ≥ 12 h。

**1.3 排除标准** (1) 颅脑损伤、出血性脑卒中患者; (2) 6 个月内进行过胸科大手术; (3) 严重循环不稳定的患者; (4) 不宜行体位治疗者如术后强迫体位、特殊麻醉等; (5) 出现大面积皮下气肿患者。

**1.4 研究分组** 根据病因及通气方法分为 ARDS<sub>p</sub>+LPV 组 (n=21), ARDS<sub>sexp</sub>+LPV 组 (n=21), ARDS<sub>p</sub>+PPV 组 (n=22), ARDS<sub>sexp</sub>+PPV 组 (n=21)。

## 1.5 方法

**1.5.1 基础治疗** 患者均给予病因治疗、营养支持、适度肌松、镇静镇痛。镇静目标: Richmond 躁动镇静量表 (RASS) 评分 -3~-1 分; 镇痛目标: 重症监护疼痛观察量表评分 0~2 分。

**1.5.2 基础通气模式** 患者均经气管插管或气管切开后进行机械通气。参数设置: 吸氧浓度 ≥ 40%, 低潮气量通气: 6~8 ml/kg, 呼吸频率: 10~16 次/min, 呼气末正压通气: 5~14 cm H<sub>2</sub>O。通气模式: 同步间歇指令通气 (SIMV-VC)。

**1.5.3 体位变化通气治疗的实施方案** 患者均先行仰卧位通气 (supine position ventilation, SPV), 在肢体约束和严格镇静后开始变换体位通气。LPV 体位如下: 肺部均一渗出患者, 侧卧方向随机抽签决定; 若胸部电子计算机断层扫描示一侧肺渗出较多, 则向另一边侧卧。通气时用靠垫将患者臀部和腰背部托起, 背部与床面呈 70°~90°。PPV 体位如下: 头偏向一侧, 双肩及骨盆用软垫保护, 留出胸腹部空间, 手臂向前自然伸展于头两侧, 超声操作期间躯体向一边侧卧。治疗期间若患者出现血流动力学不稳定、烦躁、心率异常上升或发现皮肤压红, 则立即恢复为 SPV。

**1.5.4 数据采集与处理** 监测患者体位变化前 (SPV) 和体位变化后 0.5 h、1 h、2 h 的各项指标变化, 包括: (1) 基线资料: 年龄、性别、体质指数、体温、心率、急性生理与慢性健康评估系统 (APACHE II)

评分。(2) 血气分析监测(血气分析仪型号:雷度 ABL90): PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)。

(3) 呼吸力学监测(呼吸机型号: mindray sv600): 气道峰压(P<sub>peak</sub>)、呼吸浅快指数(RSBI)、气道平台压(P<sub>plat</sub>)和静态肺顺应性(C<sub>st</sub>)。RSBI=呼吸频率(次/min)/潮气量(L)。(4) 重症超声监测(超声机器型号: mindray M9): 重症心脏超声监测左房室瓣环平面收缩位移(MAPSE)、右房室瓣环平面收缩位移(TAPSE)、左心输出量(CO)、平均动脉压(MAP)、左心室射血分数(LVEF)、下腔静脉直径(IVC-D)、左心室舒张早期E峰与左房室侧壁瓣环舒张期e'比值(E/e')。重症肺部超声监测患者SPV、体位变化后1h和体位变化后2h指标变化, PPV时采用PLUE方案, 将背部分为3个部分, 每部分等分为上、中、下3个区, 双侧共16个肺检查区域。LPV时采用BLUE-PLUS方案, 检查者模拟患者双手大小置于患者一侧前胸壁为参考划分4个区, 加上背部肩胛下2个区, 双侧共12个肺检查区域。超声影像中未出现或出现B线低于3条记0分, B线超过3条记1分, B线密集并融合记2分, 肺实变及出现支气管充气征记3分, 所有肺区域得分相加即得肺超声(lung ultrasound score, LUS)评分。由于LPV、PPV采用不同的肺超声检查方案, 所以LUS评分在组间比较有一定误差, 因此本研究中引入了平均LUS评分(LUS评分/检查区域数)来进行分析。(5) 心功能指标监测: 氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)。(6) 预后情况: 患者28d死亡率和并发症发生率。

1.6 统计学方法 使用IBM SPSS Statistics 统计软件(Version 19.0)进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较使用Bonferroni方法, 重复测量资料采用重复测量方差分析; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 采用双变量Pearson相关性分析方法分析平均LUS评分与PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>的相关性。以P<0.05为差

异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料比较 4组患者年龄、性别、体质指数、体温、心率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。4组患者APACHE II评分比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 血气分析和呼吸力学参数比较 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>在时间和方法上存在交互作用(F<sub>交互</sub>=3.760, P<sub>交互</sub><0.001), 时间在PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>时间</sub>=158.784, P<sub>时间</sub><0.001), 方法在PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>组间</sub>=7.769, P<sub>组间</sub>=0.006)。SaO<sub>2</sub>在时间和方法上存在交互作用(F<sub>交互</sub>=2.954, P<sub>交互</sub><0.001), 时间在SaO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>时间</sub>=4.708, P<sub>时间</sub>=0.007), 方法在SaO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>组间</sub>=8.090, P<sub>组间</sub><0.001)。PaO<sub>2</sub>在时间和方法上存在交互作用(F<sub>交互</sub>=3.591, P<sub>交互</sub><0.001), 时间在PaO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>时间</sub>=4.961, P<sub>时间</sub>=0.006), 方法在PaO<sub>2</sub>上主效应显著(F<sub>组间</sub>=101.876, P<sub>组间</sub><0.001)。4组ARDS患者体位变化0.5h、1h和2h时的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>高于SPV时, 差异有统计学意义(P<0.05)。ARDSexp+LPV患者体位变化0.5h、1h和2h时的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>高于ARDSp+LPV组, 差异有统计学意义(P<0.05); ARDSexp+PPV组患者体位变化0.5h、1h和2h时的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>高于ARDSp+PPV组, 差异有统计学意义(P<0.05); ARDSexp+PPV组患者体位变化0.5h、1h和2h时的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>高于ARDSexp+LPV组, 差异有统计学意义(P<0.05); ARDSp+PPV组患者体位变化0.5h、1h和2h时的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>高于ARDSp+LPV组, 差异有统计学意义(P<0.05)。4组患者体位变化2h时的SaO<sub>2</sub>高于SPV时, 差异有统计学意义(P<0.05)。PaCO<sub>2</sub>、P<sub>peak</sub>、RSBI、P<sub>plat</sub>、C<sub>st</sub>在时间和方法上不存在交互作用(P>0.05), 时间在PaCO<sub>2</sub>、P<sub>peak</sub>、RSBI、P<sub>plat</sub>、C<sub>st</sub>和上主效应不显著(P>0.05), 方法在PaCO<sub>2</sub>、P<sub>peak</sub>、RSBI、P<sub>plat</sub>、C<sub>st</sub>上主效应不显著(P>0.05), 见表2。

表1 四组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of four groups of patients

| 基线数据  | ARDSp+LPV组<br>(n=21) | ARDSexp+LPV组<br>(n=21) | ARDSp+PPV组<br>(n=22) | ARDSexp+PPV组<br>(n=21) | F(χ <sup>2</sup> )值 | P值     |
|---|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|--------|
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                    | 65 ± 13              | 59 ± 11                | 60 ± 10              | 51 ± 14                | 3.391               | 0.055  |
| 男性[n(%)]                                    | 14(66.7)             | 12(57.1)               | 15(68.2)             | 10(47.6)               | 2.769 <sup>a</sup>  | 0.096  |
| 体质指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.28 ± 2.50         | 22.65 ± 1.20           | 22.35 ± 2.16         | 21.35 ± 1.99           | 1.006               | 0.398  |
| 体温( $\bar{x} \pm s$ , °C)                   | 37.1 ± 0.6           | 36.9 ± 0.8             | 36.7 ± 0.7           | 37.0 ± 0.7             | 2.556               | 0.317  |
| 心率( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)                | 83 ± 10              | 80 ± 11                | 86 ± 8               | 84 ± 13                | 2.310               | 0.502  |
| APACHE II评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)           | 26.2 ± 5.2           | 18.0 ± 5.9             | 25.0 ± 5.0           | 17.5 ± 4.1             | 10.398              | <0.001 |

注: ARDSp=肺内源性急性呼吸窘迫综合征, ARDSexp=肺外源性急性呼吸窘迫综合征, LPV=侧卧位通气, PPV=俯卧位通气, APACHE II=急性生理与慢性健康评估系统; <sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值

表2 四组患者血气分析与呼吸力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of arterial blood gas and respiratory mechanical parameters in four groups during supine position ventilation and after changing supine position ventilation to lateral or prone position ventilation

| 组别            | 例数 | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)   |                               |                               |                               | SaO <sub>2</sub> (%)                       |              |              |                           |
|---------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|--------------|--------------|---------------------------|
|               |    | SPV  | 体位变化 0.5 h                    | 体位变化 1 h                      | 体位变化 2 h                      | SPV  | 体位变化 0.5 h   | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h                  |
| ARDSp+LPV 组   | 21 | 119.46 ± 39.15                               | 130.45 ± 42.40 <sup>a</sup>   | 142.18 ± 45.73 <sup>a</sup>   | 160.65 ± 54.65 <sup>a</sup>   | 96.04 ± 2.15                               | 95.93 ± 2.77 | 96.06 ± 2.52 | 96.15 ± 2.56 <sup>c</sup> |
| ARDSexp+LPV 组 | 21 | 151.75 ± 29.07                               | 163.25 ± 23.51 <sup>ab</sup>  | 177.66 ± 18.11 <sup>ab</sup>  | 192.23 ± 14.85 <sup>ab</sup>  | 95.91 ± 0.60                               | 95.51 ± 1.14 | 96.56 ± 0.81 | 96.51 ± 1.05 <sup>a</sup> |
| ARDSp+PPV 组   | 22 | 127.23 ± 34.63                               | 160.46 ± 46.23 <sup>ab</sup>  | 181.21 ± 48.53 <sup>ab</sup>  | 204.31 ± 52.02 <sup>ab</sup>  | 96.40 ± 2.35                               | 97.94 ± 1.19 | 97.85 ± 1.36 | 97.80 ± 1.62 <sup>a</sup> |
| ARDSexp+PPV 组 | 21 | 169.79 ± 18.38                               | 188.97 ± 26.95 <sup>acd</sup> | 202.07 ± 25.40 <sup>acd</sup> | 221.50 ± 21.27 <sup>acd</sup> | 97.48 ± 1.71                               | 97.55 ± 1.72 | 97.89 ± 1.47 | 98.09 ± 1.54 <sup>a</sup> |
| F 值           |    | $F_{交互}=3.760, F_{组间}=7.769, F_{时间}=158.784$ |                               |                               |                               | $F_{交互}=2.954, F_{组间}=4.708, F_{时间}=8.090$ |              |              |                           |
| P 值           |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$   |                               |                               |                               | $P_{交互}<0.001, P_{组间}=0.007, P_{时间}<0.001$ |              |              |                           |

| 组别            | PaO <sub>2</sub> (mm Hg) |  |                               |                               | PaCO <sub>2</sub> (mm Hg) |  |              |              |  |
|---------------|--------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--|--------------|--------------|--|
|               | SPV                      | 体位变化 0.5 h                                   | 体位变化 1 h                      | 体位变化 2 h                      | SPV                       | 体位变化 0.5 h                                 | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h     |  |
| ARDSp+LPV 组   | 64.57 ± 19.99            | 70.38 ± 21.02 <sup>a</sup>                   | 76.91 ± 23.79 <sup>a</sup>    | 87.12 ± 29.93 <sup>a</sup>    | 36.71 ± 6.30              | 36.63 ± 5.81                               | 36.71 ± 6.43 | 36.55 ± 6.13 |  |
| ARDSexp+LPV 组 | 65.47 ± 4.38             | 71.07 ± 4.47 <sup>ab</sup>                   | 78.27 ± 10.28 <sup>ab</sup>   | 85.74 ± 17.78 <sup>ab</sup>   | 40.05 ± 3.94              | 40.29 ± 3.80                               | 36.96 ± 2.70 | 36.26 ± 2.96 |  |
| ARDSp+PPV 组   | 66.01 ± 11.93            | 85.57 ± 26.12 <sup>ab</sup>                  | 97.29 ± 29.71 <sup>ab</sup>   | 109.97 ± 35.26 <sup>ab</sup>  | 37.97 ± 4.92              | 37.72 ± 5.17                               | 37.04 ± 5.10 | 35.59 ± 6.03 |  |
| ARDSexp+PPV 组 | 89.09 ± 21.30            | 99.68 ± 27.83 <sup>acd</sup>                 | 106.83 ± 29.30 <sup>acd</sup> | 117.29 ± 30.94 <sup>acd</sup> | 37.65 ± 10.88             | 38.78 ± 9.82                               | 38.07 ± 9.82 | 39.15 ± 9.98 |  |
| F 值           |                          | $F_{交互}=3.591, F_{组间}=4.961, F_{时间}=101.876$ |                               |                               |                           | $F_{交互}=2.050, F_{组间}=0.274, F_{时间}=2.543$ |              |              |  |
| P 值           |                          | $P_{交互}<0.001, P_{组间}=0.006, P_{时间}<0.001$   |                               |                               |                           | $P_{交互}=0.143, P_{组间}=0.843, P_{时间}=0.092$ |              |              |  |

| 组别            | Ppeak (cm H <sub>2</sub> O) |  |              |              | RSBI         |  |              |              |  |
|---------------|-----------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|--|
|               | SPV                         | 体位变化 0.5 h                                 | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h     | SPV          | 体位变化 0.5 h                                 | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h     |  |
| ARDSp+LPV 组   | 26.69 ± 3.77                | 27.85 ± 3.11                               | 29.08 ± 2.22 | 28.01 ± 2.80 | 9.54 ± 3.55  | 8.54 ± 2.18                                | 8.92 ± 2.56  | 9.54 ± 1.98  |  |
| ARDSexp+LPV 组 | 26.85 ± 2.91                | 29.69 ± 1.49                               | 32.08 ± 1.98 | 28.12 ± 3.65 | 15.15 ± 5.91 | 14.15 ± 5.77                               | 14.03 ± 5.23 | 13.77 ± 4.73 |  |
| ARDSp+PPV 组   | 27.08 ± 4.05                | 28.23 ± 3.70                               | 29.85 ± 2.44 | 28.62 ± 3.20 | 8.69 ± 4.96  | 8.77 ± 4.38                                | 9.11 ± 4.02  | 9.62 ± 3.38  |  |
| ARDSexp+PPV 组 | 29.46 ± 2.99                | 30.54 ± 2.40                               | 31.69 ± 2.63 | 29.54 ± 2.37 | 8.85 ± 4.78  | 8.69 ± 4.37                                | 8.69 ± 4.09  | 8.77 ± 3.77  |  |
| F 值           |                             | $F_{交互}=2.027, F_{组间}=2.235, F_{时间}=1.354$ |              |              |              | $F_{交互}=1.334, F_{组间}=2.623, F_{时间}=2.334$ |              |              |  |
| P 值           |                             | $P_{交互}=0.115, P_{组间}=0.101, P_{时间}=0.347$ |              |              |              | $P_{交互}=0.221, P_{组间}=0.097, P_{时间}=0.115$ |              |              |  |

| 组别            | Pplat (cm H <sub>2</sub> O) |  |              |              | Cst          |  |              |              |  |
|---------------|-----------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|--|
|               | SPV                         | 体位变化 0.5 h                                 | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h     | SPV          | 体位变化 0.5 h                                 | 体位变化 1 h     | 体位变化 2 h     |  |
| ARDSp+LPV 组   | 23.77 ± 5.78                | 25.92 ± 3.71                               | 26.38 ± 2.63 | 25.38 ± 3.52 | 35.08 ± 7.68 | 29.85 ± 7.01                               | 32.77 ± 7.34 | 33.77 ± 6.86 |  |
| ARDSexp+LPV 组 | 26.01 ± 5.37                | 25.46 ± 4.68                               | 25.54 ± 3.67 | 25.62 ± 4.09 | 37.08 ± 6.30 | 34.69 ± 5.85                               | 34.92 ± 2.75 | 38.23 ± 4.38 |  |
| ARDSp+PPV 组   | 25.46 ± 5.43                | 25.92 ± 4.91                               | 26.46 ± 3.15 | 26.31 ± 4.23 | 34.15 ± 8.63 | 31.31 ± 8.91                               | 33.92 ± 8.74 | 32.85 ± 8.69 |  |
| ARDSexp+PPV 组 | 28.46 ± 5.83                | 26.31 ± 3.77                               | 24.31 ± 3.33 | 24.38 ± 3.80 | 28.77 ± 8.17 | 27.85 ± 6.89                               | 30.46 ± 6.21 | 31.62 ± 6.81 |  |
| F 值           |                             | $F_{交互}=1.027, F_{组间}=1.804, F_{时间}=0.374$ |              |              |              | $F_{交互}=1.186, F_{组间}=0.826, F_{时间}=0.992$ |              |              |  |
| P 值           |                             | $P_{交互}=0.446, P_{组间}=0.209, P_{时间}=0.726$ |              |              |              | $P_{交互}=0.339, P_{组间}=0.521, P_{时间}=0.411$ |              |              |  |

注: SPV= 仰卧位通气, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>= 氧合指数, SaO<sub>2</sub>= 动脉血氧饱和度, PaO<sub>2</sub>= 动脉血氧分压, PaCO<sub>2</sub>= 动脉血二氧化碳分压, Ppeak= 气道峰压, RSBI= 呼吸浅快指数, Pplat= 气道平台压, Cst= 静态肺顺应性; 与 SPV 比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 ARDSp+LPV 组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与 ARDSexp+LPV 组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 与 ARDSp+PPV 组比较, <sup>d</sup> $P<0.05$

2.3 重症超声结果比较 LVEF 在时间和方法上存在交互作用 ( $F_{交互}=2.704, P_{交互}=0.041$ ), 时间在 LVEF 上主效应显著 ( $F_{时间}=45.342, P_{时间}<0.001$ ), 方法在 LVEF 上主效应显著 ( $F_{组间}=5.437, P_{组间}=0.003$ )。

4 组 ARDS 患者体位变化 1 h 和 2 h 的 LVEF 高于 SPV 时, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。MAPSE、TAPSE、CO、MAP、IVC-D、E/e', 以及 NT-proBNP 在时间和方法上不存在交互作用 ( $P>0.05$ ), MAPSE、TAPSE、CO、MAP、IVC-D、E/e', 以及 NT-proBNP 在时间上主效应不显著 ( $P>0.05$ ), MAPSE、TAPSE、

CO、MAP、IVC-D、LAC、E/e' 在方法上主效应不显著 ( $P>0.05$ ), NT-proBNP 在方法上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

2.4 平均 LUS 评分比较 平均 LUS 评分在时间和方法上存在交互作用 ( $F_{交互}=21.929, P_{交互}<0.001$ ), 时间在平均 LUS 评分上主效应显著 ( $F_{时间}=1504.116, P_{时间}<0.001$ ), 方法在平均 LUS 评分上主效应显著 ( $F_{组间}=59.392, P_{组间}<0.001$ )。4 组 ARDS 患者体位变化 1 h 和 2 h 的平均 LUS 评分低于 SPV 时, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。ARDSexp+PPV 组和 ARDSp+PPV

**表 3** 四组患者重症超声比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 3** Comparison of severe ultrasound in four groups during supine position ventilation and after changing supine position ventilation to lateral or prone position ventilation

| 组别            | 例数 | MAPSE (cm)                                 |             |             |             | TAPSE (cm)                                 |             |             |             |
|---------------|----|--|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|
|               |    | SPV  | 体位变化 0.5 h  | 体位变化 1 h    | 体位变化 2 h    | SPV  | 体位变化 0.5 h  | 体位变化 1 h    | 体位变化 2 h    |
| ARDSp+LPV 组   | 21 | 1.18 ± 0.25                                | 1.20 ± 0.16 | 1.29 ± 0.21 | 1.34 ± 0.30 | 1.61 ± 0.31                                | 1.76 ± 0.37 | 1.63 ± 0.28 | 1.70 ± 0.22 |
| ARDSexp+LPV 组 | 21 | 1.37 ± 0.39                                | 1.38 ± 0.27 | 1.39 ± 0.25 | 1.48 ± 0.28 | 1.89 ± 0.06                                | 1.99 ± 0.16 | 1.93 ± 0.28 | 1.99 ± 0.12 |
| ARDSp+PPV 组   | 22 | 1.23 ± 0.40                                | 1.33 ± 0.22 | 1.23 ± 0.28 | 1.21 ± 0.33 | 1.49 ± 0.34                                | 1.49 ± 0.45 | 1.61 ± 0.37 | 1.68 ± 0.28 |
| ARDSexp+PPV 组 | 21 | 1.41 ± 0.27                                | 1.31 ± 0.24 | 1.29 ± 0.21 | 1.35 ± 0.27 | 1.73 ± 0.23                                | 1.67 ± 0.32 | 1.59 ± 0.30 | 1.81 ± 0.18 |
| <i>F</i> 值    |    | $F_{交互}=2.319, F_{组间}=1.019, F_{时间}=1.393$ |             |             |             | $F_{交互}=3.210, F_{组间}=1.477, F_{时间}=2.073$ |             |             |             |
| <i>P</i> 值    |    | $P_{交互}=0.060, P_{组间}=0.396, P_{时间}=0.261$ |             |             |             | $P_{交互}=0.133, P_{组间}=0.421, P_{时间}=0.328$ |             |             |             |

| 组别            | CO   |               |               |               | MAP (mm Hg)                                |               |               |              |
|---------------|--|---------------|---------------|---------------|--|---------------|---------------|--------------|
|               | SPV  | 体位变化 0.5 h    | 体位变化 1 h      | 体位变化 2 h      | SPV  | 体位变化 0.5 h    | 体位变化 1 h      | 体位变化 2 h     |
| ARDSp+LPV 组   | 4 077 ± 1 543                              | 4 023 ± 1 365 | 4 049 ± 1 369 | 4 428 ± 1 566 | 90.36 ± 10.18                              | 89.26 ± 9.00  | 88.72 ± 8.86  | 89.19 ± 6.14 |
| ARDSexp+LPV 组 | 4 504 ± 2 056                              | 5 007 ± 1 630 | 4 873 ± 1 480 | 5 024 ± 1 656 | 91.68 ± 4.07                               | 92.82 ± 8.57  | 95.56 ± 8.08  | 94.52 ± 6.19 |
| ARDSp+PPV 组   | 3 929 ± 1 934                              | 4 034 ± 1 872 | 3 951 ± 1 765 | 4 098 ± 1 829 | 86.96 ± 4.69                               | 87.29 ± 7.28  | 90.37 ± 10.62 | 89.58 ± 7.82 |
| ARDSexp+PPV 组 | 4 901 ± 1 525                              | 5 081 ± 1 586 | 5 041 ± 1 508 | 5 308 ± 1 540 | 104.52 ± 8.16                              | 101.16 ± 6.12 | 99.77 ± 4.46  | 98.04 ± 2.26 |
| <i>F</i> 值    | $F_{交互}=2.073, F_{组间}=1.305, F_{时间}=2.564$ |               |               |               | $F_{交互}=3.386, F_{组间}=1.610, F_{时间}=1.028$ |               |               |              |
| <i>P</i> 值    | $P_{交互}=0.078, P_{组间}=0.288, P_{时间}=0.109$ |               |               |               | $P_{交互}=0.087, P_{组间}=0.201, P_{时间}=0.392$ |               |               |              |

| 组别            | LVEF (%)                                    |              |                           |                           | IVC-D (cm)                                 |             |             |             |
|---------------|---|--------------|---------------------------|---------------------------|--|-------------|-------------|-------------|
|               | SPV   | 体位变化 0.5 h   | 体位变化 1 h                  | 体位变化 2 h                  | SPV  | 体位变化 0.5 h  | 体位变化 1 h    | 体位变化 2 h    |
| ARDSp+LPV 组   | 54.01 ± 6.14                                | 54.52 ± 5.49 | 56.25 ± 6.23 <sup>a</sup> | 56.25 ± 4.60 <sup>a</sup> | 1.71 ± 0.28                                | 1.84 ± 0.32 | 1.85 ± 0.23 | 1.75 ± 0.20 |
| ARDSexp+LPV 组 | 61.34 ± 4.76                                | 63.51 ± 4.73 | 64.67 ± 4.82 <sup>a</sup> | 63.25 ± 4.70 <sup>a</sup> | 1.93 ± 0.21                                | 1.93 ± 0.15 | 1.87 ± 0.11 | 1.81 ± 0.15 |
| ARDSp+PPV 组   | 51.94 ± 7.70                                | 53.75 ± 9.54 | 55.27 ± 9.22 <sup>a</sup> | 56.02 ± 7.12 <sup>a</sup> | 1.78 ± 0.35                                | 1.78 ± 0.36 | 1.78 ± 0.21 | 1.78 ± 0.20 |
| ARDSexp+PPV 组 | 57.77 ± 5.41                                | 59.31 ± 5.73 | 62.27 ± 6.81 <sup>a</sup> | 61.70 ± 5.11 <sup>a</sup> | 1.63 ± 0.33                                | 1.77 ± 0.20 | 1.78 ± 0.12 | 1.79 ± 0.12 |
| <i>F</i> 值    | $F_{交互}=2.704, F_{组间}=5.437, F_{时间}=45.342$ |              |                           |                           | $F_{交互}=2.441, F_{组间}=1.295, F_{时间}=1.278$ |             |             |             |
| <i>P</i> 值    | $P_{交互}=0.041, P_{组间}=0.003, P_{时间}<0.001$  |              |                           |                           | $P_{交互}=0.084, P_{组间}=0.291, P_{时间}=0.297$ |             |             |             |

| 组别            | E/e'                                       |             |             |             | NT-proBNP (ng/L)                           |                |                 |                 |
|---------------|--|-------------|-------------|-------------|--|----------------|-----------------|-----------------|
|               | SPV  | 体位变化 0.5 h  | 体位变化 1 h    | 体位变化 2 h    | SPV  | 体位变化 0.5 h     | 体位变化 1 h        | 体位变化 2 h        |
| ARDSp+LPV 组   | 6.18 ± 2.23                                | 6.21 ± 1.81 | 6.29 ± 2.03 | 6.15 ± 1.71 | 10 747 ± 9 188                             | 10 268 ± 8 987 | 9 519 ± 8 987   | 9 106 ± 8 390   |
| ARDSexp+LPV 组 | 4.65 ± 1.91                                | 4.89 ± 1.74 | 4.88 ± 1.76 | 4.94 ± 1.54 | 7 090 ± 8 117                              | 5 367 ± 6 269  | 5 196 ± 6 186   | 4 932 ± 5 906   |
| ARDSp+PPV 组   | 5.80 ± 2.62                                | 6.10 ± 1.85 | 4.09 ± 1.95 | 6.57 ± 1.72 | 16 028 ± 13 314                            | 15 766 ± 1 326 | 15 641 ± 12 804 | 14 380 ± 11 701 |
| ARDSexp+PPV 组 | 4.37 ± 2.01                                | 4.35 ± 1.87 | 5.38 ± 2.11 | 5.53 ± 1.87 | 4 678 ± 5 982                              | 3 101 ± 3 483  | 2 978 ± 3 188   | 2 793 ± 3 023   |
| <i>F</i> 值    | $F_{交互}=0.314, F_{组间}=2.779, F_{时间}=0.214$ |             |             |             | $F_{交互}=1.889, F_{组间}=2.231, F_{时间}=1.440$ |                |                 |                 |
| <i>P</i> 值    | $P_{交互}=0.669, P_{组间}=0.106, P_{时间}=0.732$ |             |             |             | $P_{交互}=0.132, P_{组间}=0.047, P_{时间}=0.207$ |                |                 |                 |

注: MAPSE=左房室瓣环平面收缩位移, TAPSE=右房室瓣环平面收缩位移, CO=左心输出量, MAP=平均动脉压, LVEF=左心室射血分数, IVC-D=下腔静脉直径, E/e'=左心室舒张早期 E 峰与左房室侧壁瓣环舒张期 e' 比值, NT-proBNP=氨基末端脑钠肽前体; 与 SPV 比较, <sup>a</sup>*P*<0.05

组患者体位变化 1 h 和 2 h 时的平均 LUS 评分与 ARDSexp+LPV 组和 ARDSp+LPV 组比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 4。

2.5 平均 LUS 评分与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 相关性分析 体位变化前和变化后平均 LUS 评分与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均呈负相关 (SPV: *r*=-0.439, *P*<0.001; 体位变化 1 h: *r*=-0.348, *P*=0.001; 体位变化 2 h: *r*=-0.327, *P*=0.002), 见图 1。

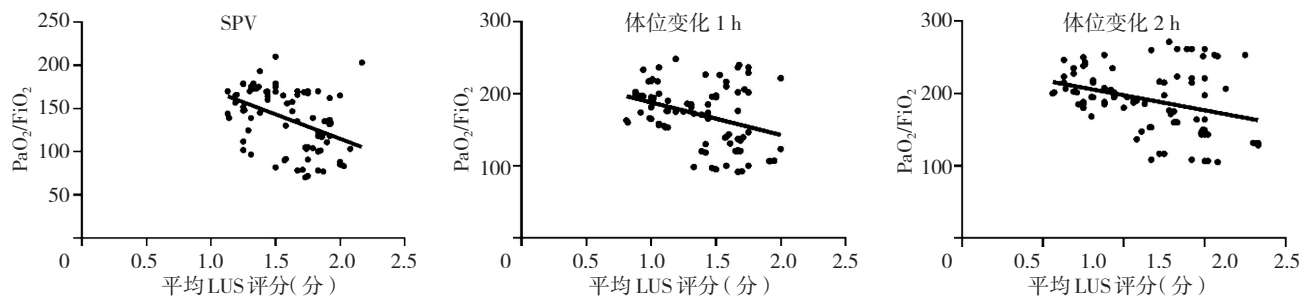
2.6 并发症及预后 治疗期间未发现明显并发症, 4 组患者 28 d 死亡率分别为 14.2% (3/21)、9.5% (2/21)、13.6% (3/22) 和 9.5% (2/21)。4 组患者 28 d 死亡率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.333, P>0.05$ )。

**表 4** 患者平均 LUS 评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 4** Comparison of mean lung ultrasound score in four groups during supine position ventilation and after changing supine position ventilation to lateral or prone position ventilation

| 组别            | 例数 | 平均 LUS 评分  |             |             |
|---------------|----|--|-------------|-------------|
|               |    | SPV  | 体位变化 1 h    | 体位变化 2 h    |
| ARDSp+LPV 组   | 21 | 1.85 ± 0.20                                      | 1.68 ± 0.22 | 1.51 ± 0.22 |
| ARDSexp+LPV 组 | 21 | 1.36 ± 0.16                                      | 1.16 ± 0.18 | 0.95 ± 0.21 |
| ARDSp+PPV 组   | 22 | 1.80 ± 0.12                                      | 1.58 ± 0.13 | 1.33 ± 0.14 |
| ARDSexp+PPV 组 | 21 | 1.31 ± 0.12                                      | 1.03 ± 0.12 | 0.76 ± 0.11 |
| <i>F</i> 值    |    | $F_{交互}=21.929, F_{组间}=59.392, F_{时间}=1 504.116$ |             |             |
| <i>P</i> 值    |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$       |             |             |

注: LUS=肺超声



注: LUC=肺超声, SPV=仰卧位通气, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=氧合指数

图1 患者平均 LUS 评分与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 相关性分析

Figure 1 Correlation between the mean lung ultrasound score and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in ARDS patients during supine position ventilation and after changing supine position ventilation to lateral or prone position ventilation

### 3 讨论

ARDS 是一种由不同的致病途径导致相似临床表现的综合征,具有多种多样的基础病理类型<sup>[8]</sup>。其可由肺实质的直接损伤或通过循环传播的间接系统性损伤引起。ARDS 患者的肺部改变类似于“海绵肺”:当海绵从水中移出时,水会在重力作用下从海绵顶部到底部缓慢流失。同理,ARDS 患者的肺水肿增加了肺的重力性胸腔压力,将气体从肺泡腔挤出,导致肺泡塌陷,引起通气/血流比值失衡,当体位变化时压迫解除,上述改变可以重新恢复<sup>[9]</sup>。自 1967 年定义 ARDS 以来,经过了 50 多年的研究,肺保护性策略、限制性液体复苏策略和 PPV 等干预措施均有了长足进步,但 ARDS 对人类仍然充满了威胁。体位变化通气治疗是 ARDS 有效的治疗策略之一,在重症监护病房广泛应用。迄今为止,尚缺乏不同病因 ARDS 与不同体位通气之间的疗效对比分析,本研究发现 ARDS<sub>sp</sub> 与 ARDS<sub>exp</sub> 实施相同体位变化通气的治疗效果有一定的差异,LPV 与 PPV 的治疗效果对比也存在一定的差异。

本研究结果显示,ARDS 患者的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 随着体位变化的时间增加而改善明显,再次说明体位变化通气治疗是有效的 ARDS 治疗策略。相同体位变化下的 ARDS<sub>exp</sub> 患者在体位变化后各时间段的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 改善程度高于 ARDS<sub>sp</sub> 患者,提示 ARDS<sub>exp</sub> 患者从体位变化中获益更多。可能的原因是不同病因 ARDS 患者肺上均有大量渗出及透明膜形成,但 ARDS<sub>exp</sub> 患者肺间质水肿更明显,其肺内通气重新分布速度与局部跨肺压的改变程度优于 ARDS<sub>sp</sub> 患者<sup>[10]</sup>。同时,相同病因的 ARDS 患者经 PPV 治疗在体位变化后各时间段的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 改善程度高于 LPV。其原因可能是同样重力性胸腔压力梯度改变下,PPV 对肺部病变的不均一性改善程度、肺复张和功能残气量的增加程度和肺内分流的减少程度均优于 LPV<sup>[11]</sup>。另外,在呼吸力学参数 P<sub>peak</sub>、RSBI、P<sub>plat</sub>、C<sub>st</sub> 的比较上显示,ARDS 患者在体位变化前后呼吸力学是稳定的,这与 MEZIDI 等<sup>[12]</sup>

的研究相符合,不同体位对呼吸力学的影响是复杂的,胸壁弹性的变化是体位变化对呼吸力学影响的主要机制,而这个变化程度极小。通过重症超声获得的血流动力学数据中,ARDS 患者的 LVEF 在体位变化 1 h 后改善,其可能的机制为体位变化通气治疗改善 ARDS 患者因缺氧导致的肺动脉高压,从而降低右心负荷,左心房压相应降低,使左心顺应性改善<sup>[13-14]</sup>。LUS 评分是对 ARDS 患者肺通气的改变与进展预测有帮助的一种半定量评估方式,既往研究中常用来评估肺部通气改变情况<sup>[15]</sup>。本研究中因不同体位选用不等量的检查区域,故使用平均 LUS 评分来进行评价,结果显示,ARDS 患者的平均 LUS 评分随着体位变化的时间增加而明显改善,同时相同体位变化下的 ARDS<sub>exp</sub> 患者体位变化后平均 LUS 评分改善程度优于 ARDS<sub>sp</sub> 组,这与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 的变化情况一致。PPV 患者与 LPV 患者的平均 LUS 评分改善程度间并无显著差异,提示 ARDS 患者在两种体位变化方式中同等获益。相关分析显示,所有 ARDS 患者平均 LUS 评分与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 的变化是基本同步的,呈显著负相关,即肺通气情况越差则平均 LUS 评分越高。这种关联提示,LUS 评分可帮助评估 ARDS 患者肺通气状态。本研究中,左心室收缩功能评价指标 CO、MAPSE,左心室充盈压评价指标 E/e',右心收缩功能评价指标 TAPSE,循环评价指标 IVC-D、平均动脉压和 NT-proBNP 等在体位变化前后均无明显改变,提示 LPV 和 PPV 对患者心肌收缩泵血和体循环正常运转无明显影响,说明 ARDS 患者在体位变化前后血流动力学是稳定的。

重症超声是重症医生床旁快速有效评估患者病情的工具,本研究引入了该技术用于 ARDS 患者的心肺功能评估,可以与其他相关指标协同应用。LUS 评分在体位变化通气治疗中可动态观察 ARDS 患者肺通气区域容积变化,评估各时间段的病理生理特性。LUS 评分联合 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 可以对 ARDS 患者病情变化进行更全面地监测判断。另外,不同体位通气的 ARDS 患者 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

改善有差异而肺通气改变无明显差异,原因可能是PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>改善的敏感度要高于肺通气。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>和LUS评分的结果提示,PPV对肺通气改善稍优于LPV。

GUÉRIN等<sup>[16]</sup>和蒋文芳等<sup>[17]</sup>的研究已表明PPV在ARDS治疗策略中的安全性。本研究进一步将PPV和LPV在ARDS治疗中的安全性和有效性进行比较,证明了LPV使ARDS患者肺通气得到改善,但改善程度要弱于PPV。LPV具有“低风险、低难度、低成本”等优点,是大多数医院重症监护病房有限条件下安全有效的ARDS治疗策略。在医疗环境复杂的地方应首先考虑LPV。2016年一项前瞻性国际患病率研究发现,PPV仅被用于32.9%的ARDS患者中,应用率较低<sup>[18]</sup>。本研究结果得出,ARDS患者均能从早期开展体位变化通气治疗中获益,临床上应及早进行肺通气评估并根据患者病情与治疗环境灵活选用LPV或PPV。ARDS患者的快速精准化体位变化通气治疗是未来的热点之一。

本研究存在一定局限:研究为单中心,样本量有限,在收集临床数据的时候,不能完全排除因患者个人因素或患病严重程度不同如APACHE II评分差异等造成的偏倚。相关大规模队列研究将有助于验证所得结论。

综上所述,ARDS患者的精准化体位变化通气治疗是未来的趋势。ARDS<sub>sexp</sub>患者体位变化通气治疗改善优于ARDS<sub>p</sub>患者,PPV与对肺通气改善优于LPV,但复杂环境下应首先考虑LPV。

作者贡献:付祥真进行研究设计与实施、资料收集整理、统计分析和撰写论文并对文章负责;罗霖、刘奎和田洲舟进行研究实施、评估、资料收集;蒋莉进行写作指导;陈丽进行质量控制、写作指导及论文审校,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.

[2] GATTINONI L, MARINI J J, PESENTI A, et al. The “baby lung” became an adult [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 663-673. DOI: 10.1007/s00134-015-4200-8.

[3] FERNANDEZ R, TRENCHS X, KLAMBURG J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (8): 1487-1491. DOI: 10.1007/s00134-008-1119-3.

[4] DUPONT H, DEPUYDT P, ABROUG F. Prone position acute respiratory distress syndrome patients: less prone to ventilator associated pneumonia? [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 937-939. DOI: 10.1007/s00134-015-4190-6.

[5] DESAI S R. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the

injured lung [J]. *Clin Radiol*, 2002, 57 (1): 8-17. DOI: 10.1053/erad.2001.0889.

[6] DE JONG A, JABER S, FERGUSON N D. Focus on ventilation and ARDS: recent insights [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (11): 1635-1638. DOI: 10.1007/s00134-019-05804-w.

[7] ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

[8] SINHA P, DELUCCHI K L, MCAULEY D F, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (3): 247-257. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19) 30369-8.

[9] MATTHAY M A, ARABI Y M, SIEGEL E R, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (12): 2136-2152. DOI: 10.1007/s00134-020-06296-9.

[10] BARON R M, LEVY B D. Recent advances in understanding and treating ARDS [J]. *F1000Res*, 2016, 5: F1000FacultyRev-F1000Faculty725. DOI: 10.12688/f1000research.7646.1.

[11] MENTZELOPOULOS S D, ROUSSOS C, ZAKYNTHINOS S G. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25 (3): 534-544. DOI: 10.1183/09031936.05.00105804.

[12] MEZIDI M, GUÉRIN C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (19): 384. DOI: 10.21037/atm.2018.05.50.

[13] FU S, THANGAVEL S, IVANOVA V. Cardiac dysfunction in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2019, 42 (4): 448-458. DOI: 10.1097/cnq.0000000000000284.

[14] 刘映霞, 陈培锦. 肺保护通气对急性呼吸窘迫综合征患者的疗效及对右心功能的影响 [J]. *中山大学学报: 医学版*, 2018, 39 (4): 560-565. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med. sci).20180607.014.

[15] HADDAM M, ZIELESKIEWICZ L, PERBET S, et al. Lung ultrasonography for assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (10): 1546-1556. DOI: 10.1007/s00134-016-4411-7.

[16] GUÉRIN C, BEURET P, CONSTANTIN J M, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (1): 22-37. DOI: 10.1007/s00134-017-4996-5.

[17] 蒋文芳, 王晓源, 侯金珍, 等. 俯卧位通气对急性呼吸窘迫综合征患者腹腔压力影响的研究 [J]. *中国急救医学*, 2018, 38 (9): 799-802. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.012.

[18] UMBRELLO M, FORMENTI P, BOLGIAGHI L, et al. Current concepts of ARDS: a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18 (1): E64. DOI: 10.3390/ijms18010064.

(收稿日期: 2021-01-14; 修回日期: 2021-05-16)

(本文编辑: 崔莎)

## 戒烟干预对早期稳定期慢性阻塞性肺疾病患者 气道局部免疫及生活质量的影响研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

刘贤兵<sup>1\*</sup>, 李芳<sup>1</sup>, 徐宁<sup>1</sup>, 祝利芬<sup>2</sup>, 郑晓燕<sup>3</sup>

**【摘要】** 背景 吸烟对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者局部气道免疫功能和生活质量均是有损害的, 烟草的危害是巨大的, 戒烟迫在眉睫, 戒烟能使戒烟者获益, 目前戒烟干预的文献较多, 但是对于戒烟和局部气道免疫情况的研究相对较少, 而且针对早期 COPD 的戒烟干预的研究也较少。目的 探讨戒烟干预对早期稳定期 COPD 患者气道局部免疫及生活质量的影响及临床意义。方法 选取 2016 年 6 月—2019 年 6 月到浙江省衢州市人民医院就诊的早期稳定期 COPD 患者 170 例, 按患者意愿分为戒烟组 (106 例) 及未戒烟组 (64 例), 戒烟组按照戒烟成功与否分为戒烟成功组 (48 例) 和戒烟失败组 (58 例)。收集研究对象性别、年龄、吸烟指数等。对患者随访 1 年 (即: 0 个月、0.5 个月、1 个月、3 个月、6 个月、9 个月及 12 个月), 记录诱导痰免疫指标: T 淋巴细胞亚群 ( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、 $CD_8^+$ )、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 及补体 C3、C4; 肺功能检查 [第 1 秒用力呼气末容积 ( $FEV_1$ )] ; 生活质量: 咳嗽情况 (咳嗽评分)、咳痰情况 (咳痰评分)、呼吸困难情况 [呼吸困难量表 (mMRC) 评分]、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、烟草依赖情况 (烟草依赖评分)、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、合并焦虑/抑郁情况 [抑郁焦虑量表 (HAD) 评分], 并记录患者随访前 1 年内及随访期间呼吸道感染情况及 COPD 急性加重情况。对随访期间相关指标的变化进行比较分析。结果 组别与时间在咳嗽评分、咳痰评分、 $FEV_1$ 、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上存在交互作用 ( $P<0.05$ )。组别在咳嗽评分、咳痰评分、 $FEV_1$ 、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 时间在咳嗽评分、咳痰评分、 $FEV_1$ 、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上主效应显著 ( $P<0.05$ )。随着随访时间延长, 未戒烟组咳嗽评分、咳痰评分、CAT 评分、mMRC 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染发病次数、随访期间 COPD 急性加重次数逐渐上升,  $FEV_1$  逐渐下降 ( $P<0.05$ ); 随着随访时间延长, 戒烟成功组咳嗽评分、咳痰评分、CAT 评分、mMRC 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染发病次数、随访期间 COPD 急性加重次数逐渐下降,  $FEV_1$  逐渐上升 ( $P<0.05$ )。组别与时间在  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 间存在交互作用 ( $P<0.05$ ); 组别在  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 上主效应显著 ( $P<0.05$ ), 时间在  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 上主效应显著 ( $P<0.05$ )。戒烟成功组  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgA、补体 C3、补体 C4 水平在其余各随访时间与随访 6 个月时比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。戒烟成功组 IgM 水平在其余各随访时间与随访 12 个月时比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。戒烟失败组  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平在其余各随访时间与随访 1 个月时比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。随访开始时, 3 组患者  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 与  $FEV_1$  呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈负相关 ( $P<0.05$ )。 $CD_8^+$  与  $FEV_1$  呈负相关 ( $P<0.05$ ), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈正相关 ( $P<0.05$ )。随访结束时, 戒烟成功组和未戒烟组患者  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 与  $FEV_1$  呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与咳嗽评分、咳痰评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈负相关 ( $P<0.05$ )。 $CD_8^+$  与  $FEV_1$  呈负相关 ( $P<0.05$ ), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈正相关 ( $P<0.05$ )。结论 烟草对早期稳定期 COPD 患者局部气道免疫功能和生活质量均是有损害的, 戒烟干预有利于气道免疫功能和生活质量的改善, 戒烟成功者获益更大, 即使戒烟失败, 短期戒烟患者也可获益。但烟草对人体的危害存在延续性, 戒烟至少 6 个月后

基金项目: 浙江省衢州市科技局 2015 年指导性科技项目 (2015065); 浙江省衢州市科技局 2018 年指导性科技项目 (2018085) 1.324000 浙江省衢州市人民医院呼吸与危重症医学科 2.324000 浙江省衢州市人民医院肺功能室 3.324000 浙江省衢州市人民医院检验科

\*通信作者: 刘贤兵, 副主任医师; E-mail: dabinglx@qq.com

本文数字出版日期: 2021-06-15

各项指标才能明显改善。局部气道免疫功能和生活质量均有相关性,气道免疫功能的改善可提高患者生活质量和预后,其中T淋巴细胞亚群和IgA、IgG更能反映气道免疫情况。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;烟草;戒烟;诱导痰;气道局部免疫;生活质量;抑郁;焦虑

【中图分类号】 R 563.9 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.576

刘贤兵,李芳,徐宁,等.戒烟干预对早期稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道局部免疫及生活质量的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2927-2939.[www.chinagp.net]

LIU X B, LI F, XU N, et al. The effects of smoking cessation intervention on local airway immunity and life quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease in early stable stage [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23) : 2927-2939.

### The Effects of Smoking Cessation Intervention on Local Airway Immunity and Life Quality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Stable Stage LIU Xianbing<sup>1\*</sup>, LI Fang<sup>1</sup>, XU Ning<sup>1</sup>, ZHU Lifan<sup>2</sup>, ZHENG Xiaoyan<sup>3</sup>

1. Department of Respiration Medicine, People's Hospital of Quzhou, Quzhou 324000, China

2. Lung Function Room, People's Hospital of Quzhou, Quzhou 324000, China

3. The Clinical Laboratory, People's Hospital of Quzhou, Quzhou 324000, China

\*Corresponding author: LIU Xianbing, Associate chief physician; E-mail: dabinglx@qq.com

【Abstract】 **Background** Smoking is harmful to the local airway immune function and life quality of COPD patients. The harm of tobacco is huge, quitting smoking is imminent. Smoking cessation can benefit quitters. There are currently many literatures on smoking cessation interventions, but fewer studies on smoking cessation and local airway immunity, and also fewer studies on smoking cessation intervention for early COPD. **Objective** To investigate the effect and clinical significance of smoking cessation intervention on airway local immunity and life quality in patients with early stable COPD. **Methods** A total of 170 patients with stable COPD who met the following inclusion and exclusion criteria enrolled by People's Hospital of Quzhou in Zhejiang Province from June 2016 to June 2019 were selected and divided into smoking cessation group (106 cases) and non-smoking group (64 cases). The smoking cessation group was divided into a successful cessation group (48 cases) and a smoking cessation group (58 cases) according to the success or failure of smoking cessation. The gender, age, smoking index, etc of the patients were collected. All patients in the three groups were followed up for 12 months after enrollment (ie: 0 month, 0.5 month, 1 month, 3 months, 6 months, 9 months and 12 months). Induced sputum immune indicators including T lymphocyte subsets ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ ,  $CD_8^+$ ), immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and complement C3, C4; lung function test result [first second end of expiration volume ( $FEV_1$ )]; life quality indicators including cough (cough score), sputum expectoration (sputum expectoration score), dyspnea [Dyspnea Scale (mMRC) score], COPD condition [chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) Score], tobacco dependence (tobacco dependence score), smoking severity index, exhaled CO value, combined anxiety/depression [depression and anxiety scale (HAD) score] were recorded. The incidence of respiratory tract infection and the acute exacerbation of COPD within 1 year before the follow-up and during the follow-up were also recorded. The changes in related indicators during follow-up were compared. **Results** There is an interaction between the group and time in terms of cough score, expectoration score,  $FEV_1$ , mMRC score, CAT score, HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score, exhaled CO value, number of respiratory infections and acute exacerbations during follow-up ( $P<0.05$ ). The group has the significant main effect on cough score, sputum score,  $FEV_1$ , mMRC score, CAT score, HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score, exhaled CO value, number of respiratory infections during follow-up, and number of acute exacerbations during follow-up Significant ( $P<0.05$ ), time in the cough score, sputum score,  $FEV_1$ , mMRC score, CAT score, HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score, exhaled CO value, respiratory tract infections during follow-up ( $P<0.05$ ). With the extension of follow-up time, the non-smoking group cough score, expectoration score, CAT score, mMRC score, HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index, exhaled CO value, number of respiratory infections and acute exacerbation of COPD during follow-up gradually increased, and  $FEV_1$  gradually decreased ( $P<0.05$ ). There is an interaction between group and time in  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgG, IgA, IgM, complement C3, and complement C4 ( $P<0.05$ ); the main effect of the group was significant on  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgG, IgA, IgM, complement C3, and complement C4 ( $P<0.05$ ), and the main effect of the time was significant on  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgG, IgA, IgM, complement C3, and complement C4 ( $P<0.05$ ). The levels of  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgG, IgA, complement C3, and complement C4 in

the successful smoking cessation group were compared at the rest of the follow-up time with that at the 6-month follow-up, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The IgM level of the successful smoking cessation group was compared at the rest of the follow-up time with that at the 12-month follow-up, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgG, IgA, IgM, complement C3, and complement C4 in the smoking cessation failure group were compared at the rest of each follow-up time with that at 1 month, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At the beginning of the follow-up, the  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgA, IgG, IgM, complement C3, complement C4 and FEV<sub>1</sub> in three groups were positively correlated ( $P<0.05$ ), and were negatively correlated with HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score and exhaled CO detection ( $P<0.05$ ).  $CD_8^+$  was negatively correlated with FEV<sub>1</sub> ( $P<0.05$ ), and positively correlated with HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score and expiratory CO value ( $P<0.05$ ). At the end of the follow-up,  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ , IgA, IgG, IgM, complement C3, and complement C4 were positively correlated with FEV<sub>1</sub> in the successful and non-quit smoking group ( $P<0.05$ ), and were negatively correlated with cough score, sputum score, HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score and exhaled CO value ( $P<0.05$ ).  $CD_8^+$  was negatively correlated with FEV<sub>1</sub> ( $P<0.05$ ), and positively correlated with HAD score, tobacco dependence score, smoking severity index score, and exhaled CO value ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Tobacco is harmful to the local airway immune function and life quality of patients with early COPD. Smoking cessation intervention is conducive to airway immune function and life quality. Those who succeed in smoking cessation benefit more, even if smoking cessation fails, patients who quit smoking in the short term can also benefit. However, the harm of tobacco to the human body is continuous, and the indicators can be significantly improved at least 6 months after quitting smoking. Local airway immune function is related to the quality of life. The improvement of airway immune function can improve the life quality and prognosis of patients, among them, T cell subgroups and IgA and IgG can better reflect the airway immune status.

**【Key words】** Pulmonary disease, chronic obstructive; Tobacco; Smoking cessation; Induced sputum; Airway local immune; Life quality; Anxiety; Depression

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 具有较高患病率、致残率及病死率, 对人类危害巨大<sup>[1]</sup>, 且早期具有隐蔽性, 当症状明显时常已经处于疾病中晚期。因早期 COPD [慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) 1 级或慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分 <10 分] 常无临床症状, 或仅有少许咳嗽及活动后胸闷等症状, 故常被临床忽视<sup>[2]</sup>。吸烟是 COPD 发病的重要因素之一, 而戒烟是最有效、成本效益最高的延缓 COPD 进展的干预措施<sup>[3]</sup>。吸烟对人类的危害是巨大的, 是社会性问题。戒烟不仅可以预防 COPD, 还可以有效地延缓气流受限, 减缓肺功能恶化<sup>[4]</sup>。COPD 患者局部气道免疫功能下降是导致其发生呼吸道感染或急性加重的重要原因之一, 吸烟时有害物质直接接触气道, 对局部气道产生各种损伤, 局部气道的免疫屏障也受到了破坏, 从而严重影响患者的生活质量及预后<sup>[5]</sup>。戒烟能使戒烟者获益, 目前戒烟干预的文献较多, 但是关于戒烟和局部气道免疫情况的研究相对较少, 而且针对早期 COPD 的戒烟干预的研究也不多。但是在 COPD 防治中, 早期防治才是防治的重点, 然而此期患者常对各种治疗有抵触, 因此戒烟作为最有效、成本效益最高的延缓 COPD 进展的干预措施就显得尤为重要。故本研究通过观察早期 COPD 患者经过戒烟干预后气道局部免疫指标变化情况, 以及生活质量改善情况, 探讨戒烟的重要性及局部气道免疫变化对患者生活质量和预后的影响。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选取 2016 年 6 月—2019 年 6 月到浙江省衢州市人民医院就诊的符合以下纳入排除标准的早期稳定期 COPD 患者 170 例。纳入标准: (1) 符合 GOLD 2011 早期 COPD 诊断标准<sup>[6]</sup>: 肺功能 GOLD 1~2 级或综合评估处于 A 级 [0 或 1 次急性加重史/年, 且未导致入院; 慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分 <10 分或呼吸困难量表 (mMRC) 评分 0~1 分]; (2) 符合烟草依赖标准<sup>[7]</sup>; (3) 未使用过免疫抑制剂及长期全身糖皮质激素等影响机体免疫功能的药物; (4) 未接受除戒烟治疗外的任何针对 COPD 的治疗 (患者因 COPD 早期阶段无明显不适, 故拒绝使用药物干预, 但同意随访); (5) 现在或将来有戒烟意愿的患者; (6) 年龄 40~80 岁, 来自衢州地区, 自愿入组, 并签署知情同意书, 可完成为期 1 年的 6 次随访。排除标准: (1) 合并其他严重疾病的患者; (2) 支气管哮喘、肺结核、支气管扩张、间质性肺疾病等其他慢性肺部疾病患者; (3) 预期寿命 <1 年的恶性肿瘤患者; (4) 各种原因需要吸入糖皮质激素治疗患者; (5) 有精神类疾病患者; (6) 依从性差, 且多次给予健康教育后仍对自身疾病不重视者。本研究经浙江省衢州市人民医院伦理委员会批准 [编号: 伦理 Y 第 (2020-07-12) 号], 研究对象均知情同意。

## 1.2 研究方法

1.2.1 分组 对 COPD 患者进行戒烟教育, 最终按患者意愿, 分为戒烟组 (106 例) 及未戒烟组 (64 例)。戒烟组按不同烟草依赖程度给予戒烟干预, 最终戒烟成功者 (戒烟成功组) 48 例, 戒烟失败者 (戒烟失败组) 58 例, 戒烟失败组均在随访 1 个月内复吸。戒烟干预: 采用“5A”干预法联合药物干预。5A 包括询问 (Ask)、建议 (Advise)、评估 (Assess)、帮助 (Assist)、安排随访 (Arrange), 成立戒烟小组于患者开始戒烟后每 2 周进行一次电话随访持续 1 年。药物干预, 采用酒石酸伐尼克兰片 (商品名: 畅沛, 辉瑞制药有限公司) 进行戒烟治疗, 戒烟前 1~2 周开始用药, 使用启动装 + 维持装, 疗程: 8~12 周。符合以下 2 项标准即判定为戒烟成功:

(1) 6 个月内未吸烟; (2) 经呼出 CO 检测证实 (呼出 CO  $\leq 10$  ppm 即判断为未吸烟) [7]。

1.2.2 观察指标 (1) 一般资料: 收集研究对象性别、年龄、吸烟指数 (吸烟指数 = 每天吸烟支数  $\times$  吸烟年数) 等。(2) 对患者随访 1 年 (即: 0 个月、0.5 个月、1 个月、3 个月、6 个月、9 个月及 12 个月), 记录不同时间点患者以下指标: ①诱导痰免疫指标: T 淋巴细胞亚群 ( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、 $CD_8^+$ )、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 及补体 C3、C4; ②肺功能检查 [第 1 秒用力呼气末容积 (FEV<sub>1</sub>), 仪器型号: 德国耶格 MasterScreen 大型肺功能仪]; ③生活质量: 咳嗽情况、咳痰情况、呼吸困难情况、CAT 评分、烟草依赖情况、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、合并焦虑 / 抑郁情况, 并记录患者随访前 1 年内及随访期间呼吸道感染情况及 COPD 急性加重情况。

1.2.3 临床症状评分标准 (1) 咳嗽情况: 采用咳嗽积分表 [8] 进行评定, 将日间和夜间咳嗽按频率和强度划分为 0~3 分 4 个等级, 无咳嗽计 0 分、间断咳嗽计 1 分、经常咳嗽计 2 分、昼夜或剧烈咳嗽计 3 分。分值越大, 表示咳嗽越剧烈, 对患者生活质量的负面影响也更明显。

(2) 咳痰情况: 采用咳痰积分表 [8] 进行评定, 无痰计 0 分; 咳痰量 0~<10 ml/d 计 1 分; 10~50 ml/d 计 2 分; >50 ml/d 计 3 分。(3) 呼吸困难情况: 采用改良英国医学研究学会 mMRC [9] 进行评定, 根据患者活动能力分为 5 级 (0~4 级)。气促或呼吸困难: 仅在费力运动时出现呼吸困难计 0 分 (0 级); 平地快步行走或步行爬小坡时出现气促计 1 分 (1 级); 由于气促, 平地行走时较同龄人速度慢或需要停下来休息计 2 分 (2 级); 在平地上步行 100 m 或数分钟后需要停下来喘气计 3 分 (3 级); 严重呼吸难以以至于不能离开家, 或在穿衣服、脱衣服时出现呼吸困难计 4 分 (4 级)。mMRC 的级别  $\geq 2$  级, 提示患者的症状评分高。(4) 日常生活质量情况采用 CAT 评分 [9] 进行评定: 采用 CAT 问卷进行调查。CAT 问卷共包括 8 个项目: 咳嗽、咳痰、胸闷、睡

眠、精力、情绪、运动耐力、日常运动影响。患者根据自身情况, 对每个项目做出相应评分 (0~5 分), CAT 分值范围是 0~40 分。得分为 0~10 分为“轻微影响”, 11~20 分为“中等影响”, 21~30 分为“严重影响”, 31~40 分为“非常严重影响”。患者 CAT 评估测试  $\geq 2$  分的差异或改变量即可提示具有临床意义。CAT 评分  $\geq 10$  分时, 提示患者的症状评分高。(5) 烟草依赖评分: 采用《中国临床戒烟指南 (2015 年版)》[7] 推荐的法氏烟草依赖评估量表 (fagerstrom test for nicotine dependence, FTND) 进行评分。0~3 分为轻度烟草依赖; 4~6 分为中度烟草依赖;  $\geq 7$  分为重度烟草依赖。

(6) 吸烟严重度指数 [7]: 评估内容为您早晨醒来后多长时间吸第一支烟? >60 min 为 0 分, 31~60 min 为 1 分, 6~30 min 为 2 分,  $\leq 5$  min 为 3 分; 您每天吸多少支卷烟?  $\leq 10$  支为 0 分, 11~20 支为 1 分, 21~30 支为 2 分, >30 支为 3 分,  $\geq 4$  分为重度烟草依赖。(7) 呼出 CO 检测采用我院袖珍式医用一氧化碳检测仪检测 (型号 QT-200)。(8) 焦虑 / 抑郁情况: 采用抑郁焦虑量表 (HAD) 进行评定, HAD 共由 14 个条目组成, 其中 7 个条目评定抑郁, 7 个条目评定焦虑。共有 6 条反向提问条目, 5 条抑郁分量表, 1 条焦虑分量表; 0~7 分属无症状, 8~10 分属症状可疑, 11~21 分属肯定存在症状。但对于 HAD 筛查的临界数值, 目前仍不统一, 本研究采用刘贤兵等 [10] 的研究结果, 以 9 分作为焦虑或抑郁的临界值。(9) COPD 急性加重情况的判断标准 [9]: 胸部症状加重 (胸闷、不适、胸部紧迫感), 咳嗽、咳痰增加, 呼吸急促增加 (日常活动时), 且至少持续 2 d。要求患者独立完成各种问卷, 如有疑问, 可以做适当的解释, 但不能做任何有暗示性的提醒, 调查结束后立即统计出分值, 并由患者签字。完成问卷后再进行肺功能检查。

1.2.4 诱导痰收集、处理及诱导痰 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 及补体检测 按标准收取痰液至少 2 ml, 用 5 倍体积的 0.9% 氯化钠溶液清洗, 去除唾液和 0.9% 氯化钠溶液后, 在痰液中加入等体积的痰消化酶, 然后将其置于 37 °C 水浴恒温振荡器充分水浴、振荡 15 min, 使其完全溶解。最后, 将其离心 (3 000 r/min, 离心 5 min, 离心半径 16 cm), 提取痰上清液 2 ml。诱导痰收集参照曾勉等 [11] 所报道的操作流程。

诱导痰 T 淋巴细胞亚群检测: 取 1 ml 诱导痰上清液, 先离心 (1 000 r/min, 离心 5 min, 离心半径 16 cm), 弃上清液, 再加入 20  $\mu$ l 抗体 ( $CD_3^+/CD_4^+/CD_8^+$  抗体), 混匀后在室温 (25 °C) 下避光孵育 15 min, 上机分析。( $CD_3^+/CD_4^+/CD_8^+$ ) 三色荧光单克隆抗体购自美国 BD 公司。流式细胞检测仪 (型号: BD FACSCalibur)。

诱导痰 IgG、IgA、IgM 及补体 C3、补体 C4 检测：取 1 ml 诱导痰上清液，入生化管离心（3 500 r/min，离心 5 min，离心半径 16 cm），取上清液 300~500  $\mu$ l 直接上机分析。全自动生化分析仪（型号 LABOSPECT 008 AS，日立）。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件对结果进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两组间比较采用两独立样本 *t* 检验；多组间比较采用双因素重复测量方差分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析探讨各时间点免疫功能指标与各指标的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 未戒烟组与戒烟组各指标比较 两组患者年龄、性别分布、吸烟指数、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、肺功能、咳嗽情况、咳痰情况、mMRC 级别、CAT 评分、HAD 评分、随访前 1 年呼吸道感染情况及 COPD 急性加重情况、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 1。

2.2 3 组各不同时间点生活质量及肺功能指标情况比较 组别与时间在咳嗽评分、咳痰评分、FEV<sub>1</sub>、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上存在交互作用 ( $P < 0.05$ )，组别在咳嗽评分、咳痰评分、FEV<sub>1</sub>、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上主效应显著 ( $P < 0.05$ )，时间在咳嗽评分、咳痰评分、FEV<sub>1</sub>、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染次数、随访期间患者急性加重次数上主效应显著 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5 个月时，未戒烟组咳嗽评分高于戒烟成功组和戒烟失败组、咳痰评分低于戒烟成功组和戒烟失败组，随访 6、9、12 个月时咳嗽评分、咳痰评分高于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 1 个月时，未戒烟组 FEV<sub>1</sub> 水平低于戒烟成功组，随访 3、6、9、12 个月时未戒烟组 FEV<sub>1</sub> 水平低于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 1、3、6、9、12 个月时未戒烟组 mMRC 评分、CAT 评分、烟草依赖评分、呼出 CO 值高于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5 个月时未戒烟组 HAD 评分低于戒烟成功组和戒烟失败组，随访 1、3、6、9、12 个月时戒烟成功组 HAD 评分低于未戒烟组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5、1、3、6、9、

12 个月时未戒烟组吸烟严重度指数评分高于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 1、3、6 个月时未戒烟成功组随访期间呼吸道感染发病次数及随访期间患者急性加重次数多于戒烟成功组，少于戒烟失败组，随访 9、12 个月时未戒烟组随访期间呼吸道感染发病次数及随访期间患者急性加重次数多于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随着随访时间延长，未戒烟组咳嗽评分、咳痰评分、CAT 评分、mMRC 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染发病次数、随访期间 COPD 急性加重次数逐渐上升，FEV<sub>1</sub> 逐渐下降，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；随着随访时间延长，戒烟成功组咳嗽评分、咳痰评分、CAT 评分、mMRC 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数、呼出 CO 值、随访期间呼吸道感染发病次数、随访期间 COPD 急性加重次数逐渐下降，FEV<sub>1</sub> 逐渐上升，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随着随访时间延长，戒烟失败组各指标比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 2。

2.3 3 组患者不同时间点局部气道免疫情况比较 组别与时间在 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 间存在交互作用 ( $P < 0.05$ )；组别在 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 上主效应显著 ( $P < 0.05$ )，时间在 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 上主效应显著 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5 个月、1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月时 3 组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3 及补体 C4 水平比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；随访 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月时 3 组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5、1、6、12 个月时未戒烟组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 水平低于戒烟成功组和戒烟失败组，随访 3、9 个月时未戒烟组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 水平低于戒烟成功组、高于戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5、1、3、6、9、12 个月时未戒烟组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 水平、IgM 水平、补体 C3 水平、补体 C4 水平低于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5、1、3、6、9、12 个月时未戒烟组 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平高于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 1、3、6、9、12 个月时未戒烟组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG 水平低于戒烟成功组和戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 0.5、1、12 个月时未戒烟组 IgA 水平低于戒烟成功组和戒烟失败组，随访 3、6、9 个月时未戒烟组 IgA 水平低于戒烟成功组、高于戒烟失败组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。戒烟成功组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、补体 C3、补体 C4 水平在其余各随访时间与随访 6 个月时比较，差异有统计学意义

表1 未戒烟组与戒烟组各指标比较

Table 1 Comparison of indicators between non-smoking group and smoking cessation group

| 指标  | 未戒烟组<br>(n=64) | 戒烟组<br>(n=106) | t (χ <sup>2</sup> ) 值 | P 值  |
|---|----------------|----------------|-----------------------|------|
| 年龄 (x̄±s, 岁)  | 66.7±6.3       | 68.5±6.9       | -1.65                 | 0.10 |
| 性别 (男/女)  | 50/14          | 85/21          | 0.10 <sup>a</sup>     | 0.75 |
| 吸烟指数 (x̄±s, 分)  | 933.27±636.56  | 770.38±481.45  | 1.77                  | 0.08 |
| 烟草依赖评分 (x̄±s, 分)  | 5.8±2.5        | 5.3±2.4        | 1.35                  | 0.18 |
| 吸烟严重度指数评分 (x̄±s, 分)   | 3.56±1.53      | 3.20±1.06      | 1.68                  | 0.10 |
| 呼出 CO 值 (x̄±s, ppm)   | 113.81±22.48   | 111.75±23.27   | 0.57                  | 0.57 |
| FEV <sub>1</sub> (x̄±s, L)  | 1.90±0.26      | 1.95±0.25      | -1.25                 | 0.21 |
| 咳嗽积分 (x̄±s, 分)  | 0.36±0.52      | 0.36±0.61      | 0.01                  | 0.10 |
| 咳痰积分 (x̄±s, 分)  | 0.39±0.61      | 0.38±0.58      | 0.04                  | 0.10 |
| CAT 评分 (x̄±s, 分)  | 3.30±0.97      | 3.29±0.89      | 0.03                  | 0.98 |
| mMRC (x̄±s, 分)  | 0.25±0.44      | 0.24±0.43      | 0.21                  | 0.84 |
| HAD 评分 (x̄±s, 分)  | 8.23±2.87      | 8.56±2.01      | 1.09                  | 0.28 |
| 随访前 1 年呼吸道感染情况 (x̄±s, 次/年)  | 0.75±0.59      | 0.91±0.35      | 0.30                  | 0.98 |
| 随访前 1 年 COPD 急性加重情况 (x̄±s, 次/年)                                   | 0.75±0.59      | 0.91±0.35      | 1.10                  | 0.28 |
| CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (x̄±s, %)                            | 65.00±4.26     | 65.02±4.09     | -0.03                 | 0.98 |
| CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (x̄±s, %)                            | 30.23±7.83     | 31.05±5.8      | -0.72                 | 0.47 |
| CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (x̄±s, %)                            | 29.56±6.75     | 27.99±5.22     | 1.70                  | 0.09 |
| CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (x̄±s) | 1.13±0.52      | 1.18±0.40      | -0.60                 | 0.55 |
| IgG (x̄±s, g/L)   | 12.02±3.27     | 12.48±2.34     | -0.99                 | 0.32 |
| IgA (x̄±s, g/L)   | 2.68±0.73      | 2.89±0.56      | -1.97                 | 0.06 |
| IgM (x̄±s, g/L)   | 1.55±0.45      | 1.65±0.31      | -1.54                 | 0.13 |
| 补体 C3 (x̄±s, g/L)   | 1.10±0.15      | 1.11±0.19      | -0.33                 | 0.74 |
| 补体 C4 (x̄±s, g/L)   | 0.24±0.05      | 0.25±0.06      | -1.55                 | 0.12 |

注: FEV<sub>1</sub>=第 1 秒用力呼吸末容积, CAT=慢性阻塞性肺疾病评估测试, mMRC=呼吸困难量表, HAD=抑郁焦虑量表, COPD=慢性阻塞性肺疾病; <sup>a</sup>为 χ<sup>2</sup> 值

义 (P<0.05)。戒烟成功组 IgM 水平在其余各随访时间与随访 12 个月时比较, 差异有统计学意义 (P<0.05)。戒烟失败组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平在其余各随访时间与随访 1 个月时比较, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

2.4 3 组患者随访开始时气道局部免疫功能指标与咳嗽咳痰情况、肺功能检查、mMRC 分级、CAT 评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值相关性分析 随访开始时, 3 组患者 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 与 FEV<sub>1</sub> 呈正相关 (P<0.05), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈负相关 (P<0.05)。CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关 (P<0.05), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈正相关 (P<0.05), 但与咳嗽评分、咳痰评分、mMRC 评分及 CAT 评分无直线相关关系 (P>0.05), 见表 4。

2.5 3 组患者随访结束时气道局部免疫功能与咳嗽评分、咳痰评分、肺功能检查、mMRC 评分、CAT 评分、HAD 评分, 烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值相关性分析 随访结束时, 戒烟成功组和未戒烟组患者 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 与 FEV<sub>1</sub> 呈正相关 (P<0.05), 与咳嗽评分、咳痰评分、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈负相关 (P<0.05)。CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关 (P<0.05), 与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈正相关 (P<0.05)。戒烟失败组随访结束时气道局部免疫各指标与咳嗽评分、咳痰评分、肺功能检查、mMRC 分级、CAT 评分、HAD 评分, 烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值无直线相关关系 (P>0.05), 见表 5。

### 3 讨论

烟草的危害是巨大的, 烟草烟雾中有超过 7 000 种化合物, 其中有 69 种为已知的致癌物<sup>[12]</sup>。吸烟与 COPD 关系密切, 吸烟烟雾中的有害颗粒物所造成的气道慢性炎症在 COPD 中起着至关重要作用<sup>[13-14]</sup>。一般认为戒烟可在一定程度上减缓 COPD 的进展, 但尚需更多的研究依据。本文前瞻性地研究了戒烟过程中患者的气道炎症、生活质量、症状和肺功能等变化, 为戒烟减缓 COPD 进展提供了更直接的证据。本次研究发现, 未戒烟组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 及 FEV<sub>1</sub> 随时间逐渐下降, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分、呼出 CO 值、呼吸道感染情况及急性加重情况随时间逐渐上升, 也说明了吸烟对 COPD 患者肺功能、局部气道免疫功能及生活质量均是有影响的<sup>[15]</sup>。结果还发现, 在随访 0.5 个月时戒烟组咳嗽较高、咳痰评分较低, 随访 6 个月后未戒烟组咳嗽、咳痰评分较高, 考虑吸烟患者长年吸烟后肺会产生大量黏液来自卫, 在戒烟期间黏液会松解, 从呼吸道排出, 纤毛也开始重新运动, 故戒烟的人有一段时间 (数周) 咳嗽、咳痰可能会严重。

尼古丁是使烟草具有成瘾性的罪魁祸首, 大多数吸烟者对尼古丁产生依赖, 烟草使用者很难凭自己的力量戒烟, 每日吸烟者在无帮助的情况下戒烟, 复吸率高达 90%~95%<sup>[16]</sup>。1998 年世界卫生组织将烟草依赖作为一种疾病列入《国际疾病分类 (第 10 版)》, 确认烟草是目前对人类健康的最大威胁, 且吸烟危害具有明显滞后性。慢性呼吸道症状可以使其产生隐性忧郁, 而烟草中的尼古丁等物质可以缓解这种症状, 所以与健康者相比患者对烟草有更强的依赖性。本研究对所有入选者进行 HAD 筛查, 发现 32.6% 入选者合并不同程度的抑郁/焦虑状态, 且焦虑/抑郁贯穿于整个随访期间。本次研究发现 3 组 HAD 评分在随访 0.5、1 个月时均较

高，且戒烟失败组在随访 0.5 个月明显高于其他两组，这可能与戒烟患者戒烟后体内尼古丁减少导致戒断综合征有关，此时患者常会表现抑郁 / 焦虑加重或烦躁不安等，部分患者需要重新复吸烟草后才能缓解，故此期焦虑和抑郁的加剧可能是戒烟失败的原因之一。本次研究也发现戒烟成功组与未戒烟组比较 HAD 评分相对较低，也可能是戒烟成功组能够成功戒烟的原因之一。戒烟失败组，HAD 评分在各随访时间均高于戒烟成功组，在随访 0.5、1、3 个月时高于未戒烟组，这可能也与戒断综合征有关，此时期患者焦虑 / 抑郁加重，需要通过复吸才能缓解，也说明了戒烟如果单凭患者自己的意识去戒烟常会失败，而且在某种程度上对患者的身心不利，影响患者以后的戒烟信心。随着时间推移，戒烟成功组 HAD 评分逐渐下降，随访 3 个月后基本正常，未戒烟组 HAD 评分逐渐上升，说明戒烟成功后患者抑郁 / 焦虑情况会改善，这也说明了戒烟对患者生活质量有改善

作用。

CO 主要从呼吸道进入机体，经肺泡入血液循环，80%~90% 的 CO 与血红蛋白相结合形成碳氧血红蛋白 (COHb) 分布于全身，使氧合血红蛋白的解离曲线左移，干扰血液的携氧功能，对人体是有危害的。吸烟为个人接受 CO 污染的主要途径，而且排泄也需要时间，有研究发现即使已戒烟 COPD 患者呼出气 CO 浓度高于健康不吸烟者，接近从不吸烟 COPD 患者水平<sup>[17]</sup>。本次研究发现，戒烟成功组在各随访时间呼出 CO 值低于其他两组，且随着时间推移，呼出 CO 值逐渐下降，说明戒烟有利呼出 CO 值下降；但在随访 12 个月时仍可检验出呼出 CO 值，可能与烟草危害具有延续性有关。戒烟失败组在随访 1 个月时和其余各随访时间比较，呼出 CO 值低，此后逐渐上升；未戒烟组，在各随访时间呼出 CO 值高于其他两组，且随着时间推移，其值逐渐上升，说明戒烟有利于体内 CO 值的减少。

表 2 三组不同时间点生活质量及肺功能指标情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of life quality and lung function indicators in each survey point of the three groups

| 组别    | 例数 | 咳嗽评分 (分)                                    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|-------|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|       |    | 0 个月  | 0.5 个月                   | 1 个月                     | 3 个月                     | 6 个月                     | 9 个月                     | 12 个月                    |
| 戒烟成功组 | 48 | 0.48 ± 0.71                                 | 0.65 ± 0.7 <sup>a</sup>  | 0.50 ± 0.58              | 0.50 ± 0.58              | 0.38 ± 0.53 <sup>a</sup> | 0.38 ± 0.53 <sup>a</sup> | 0.31 ± 0.51 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | 58 | 0.26 ± 0.44                                 | 0.43 ± 0.45 <sup>a</sup> | 0.45 ± 0.45              | 0.45 ± 0.65              | 0.66 ± 0.78 <sup>a</sup> | 0.66 ± 0.78 <sup>a</sup> | 1.21 ± 0.67 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | 64 | 65.00 ± 4.25                                | 64.36 ± 4.13             | 64.16 ± 3.47             | 64.36 ± 4.13             | 60.78 ± 3.20             | 60.48 ± 3.00             | 59.36 ± 3.68             |
| F 值   |    | $F_{交互}=7.83, F_{组间}=6.52, F_{时间}=18.47$    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| P 值   |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| 组别    | 例数 | 咳痰评分 (分)                                    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|       |    | 0 个月  | 0.5 个月                   | 1 个月                     | 3 个月                     | 6 个月                     | 9 个月                     | 12 个月                    |
| 戒烟成功组 | 48 | 0.54 ± 0.68                                 | 0.61 ± 0.65 <sup>a</sup> | 0.44 ± 0.54              | 0.44 ± 0.54              | 0.35 ± 0.23 <sup>a</sup> | 0.36 ± 0.53 <sup>a</sup> | 0.36 ± 0.51 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | 58 | 0.26 ± 0.44                                 | 0.65 ± 0.70 <sup>a</sup> | 0.64 ± 0.72              | 0.64 ± 0.72              | 0.78 ± 0.77 <sup>a</sup> | 0.78 ± 0.77 <sup>a</sup> | 1.28 ± 0.69 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | 64 | 0.39 ± 0.61                                 | 0.58 ± 0.70              | 0.72 ± 0.68              | 0.72 ± 0.68              | 0.91 ± 0.75              | 1.03 ± 0.76              | 1.38 ± 0.65              |
| F 值   |    | $F_{交互}=7.97, F_{组间}=7.39, F_{时间}=20.67$    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| P 值   |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| 组别    | 例数 | FEV <sub>1</sub> (L)                        |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|       |    | 0 个月  | 0.5 个月                   | 1 个月                     | 3 个月                     | 6 个月                     | 9 个月                     | 12 个月                    |
| 戒烟成功组 | 48 | 2.07 ± 0.28                                 | 2.07 ± 0.28              | 2.12 ± 0.30 <sup>a</sup> | 2.37 ± 0.30 <sup>a</sup> | 2.46 ± 0.26 <sup>a</sup> | 2.40 ± 0.27 <sup>a</sup> | 2.41 ± 0.33 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | 58 | 1.85 ± 1.59                                 | 1.87 ± 0.15              | 1.85 ± 0.17              | 1.71 ± 0.29 <sup>a</sup> | 1.60 ± 0.23 <sup>a</sup> | 1.53 ± 0.23 <sup>a</sup> | 1.47 ± 0.25 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | 64 | 1.90 ± 0.26                                 | 1.91 ± 0.25              | 1.89 ± 0.28              | 1.58 ± 0.19              | 1.43 ± 0.13              | 1.41 ± 0.13              | 1.34 ± 0.21              |
| F 值   |    | $F_{交互}=13.20, F_{组间}=242.73, F_{时间}=15.59$ |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| P 值   |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| 组别    | 例数 | mMRC 评分 (分)                                 |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|       |    | 0 个月  | 0.5 个月                   | 1 个月                     | 3 个月                     | 6 个月                     | 9 个月                     | 12 个月                    |
| 戒烟成功组 | 48 | 0.21 ± 0.41                                 | 0.17 ± 0.38              | 0.15 ± 0.36 <sup>a</sup> | 0.14 ± 0.35 <sup>a</sup> | 0.06 ± 0.24 <sup>a</sup> | 0.10 ± 0.31 <sup>a</sup> | 0.10 ± 0.30 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | 58 | 0.26 ± 0.44                                 | 0.22 ± 0.42              | 0.29 ± 0.46 <sup>a</sup> | 0.30 ± 0.45 <sup>a</sup> | 0.31 ± 0.46 <sup>a</sup> | 0.33 ± 0.47 <sup>a</sup> | 0.78 ± 0.42 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | 64 | 0.25 ± 0.44                                 | 0.36 ± 0.48              | 0.44 ± 0.50              | 0.46 ± 0.50              | 0.44 ± 0.50              | 1.09 ± 0.34              | 1.13 ± 0.33              |
| F 值   |    | $F_{交互}=19.95, F_{组间}=27.31, F_{时间}=26.43$  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| P 值   |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |

(续表 2)

| 组别    | CAT 评分 (分)                                    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|-------|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 3.27 ± 1.06                                   | 3.02 ± 1.04               | 2.97 ± 1.12 <sup>a</sup>   | 2.95 ± 0.80 <sup>a</sup>    | 2.14 ± 1.32 <sup>a</sup>    | 2.06 ± 1.23 <sup>a</sup>    | 1.87 ± 1.35 <sup>a</sup>    |
| 戒烟失败组 | 3.31 ± 0.73                                   | 3.06 ± 0.81               | 3.29 ± 0.94 <sup>a</sup>   | 3.30 ± 1.00 <sup>a</sup>    | 3.50 ± 0.90 <sup>a</sup>    | 4.63 ± 2.04 <sup>a</sup>    | 11.36 ± 3.80 <sup>a</sup>   |
| 未戒烟组  | 3.29 ± 0.98                                   | 3.36 ± 0.93               | 3.67 ± 1.05                | 3.70 ± 1.10                 | 6.97 ± 3.60                 | 10.42 ± 3.04                | 12.00 ± 1.83                |
| F 值   | $F_{交互}=58.12, F_{组间}=182.30, F_{时间}=169.10$  |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | HAD 评分 (分)                                    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 8.31 ± 2.01                                   | 9.75 ± 2.87 <sup>a</sup>  | 8.25 ± 0.80                | 6.68 ± 0.95                 | 6.02 ± 1.58                 | 6.20 ± 1.57                 | 5.68 ± 2.54                 |
| 戒烟失败组 | 8.56 ± 1.58                                   | 10.51 ± 1.58 <sup>a</sup> | 10.22 ± 1.43 <sup>b</sup>  | 10.12 ± 1.47 <sup>b</sup>   | 10.22 ± 1.43 <sup>b</sup>   | 10.29 ± 1.40 <sup>b</sup>   | 10.57 ± 1.60 <sup>b</sup>   |
| 未戒烟组  | 8.68 ± 2.87                                   | 8.35 ± 2.06               | 9.75 ± 2.87 <sup>b</sup>   | 9.75 ± 2.50 <sup>b</sup>    | 10.42 ± 3.00 <sup>b</sup>   | 12.00 ± 2.23 <sup>b</sup>   | 12.10 ± 2.20 <sup>b</sup>   |
| F 值   | $F_{交互}=15.34, F_{组间}=62.35, F_{时间}=10.51$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | 烟草依赖评分 (分)                                    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 5.73 ± 1.93                                   | 0 ± 0 <sup>a</sup>        | 0 ± 0 <sup>a</sup>         | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          |
| 戒烟失败组 | 5.63 ± 1.93                                   | 0 ± 0 <sup>a</sup>        | 3.05 ± 1.32 <sup>a</sup>   | 3.58 ± 1.17 <sup>a</sup>    | 7.66 ± 1.73 <sup>a</sup>    | 7.93 ± 1.60 <sup>a</sup>    | 7.93 ± 1.50 <sup>a</sup>    |
| 未戒烟组  | 5.84 ± 2.50                                   | 5.77 ± 2.53               | 6.03 ± 2.30                | 6.58 ± 2.08                 | 7.93 ± 1.10                 | 8.12 ± 1.10                 | 8.13 ± 1.12                 |
| F 值   | $F_{交互}=72.41, F_{组间}=528.77, F_{时间}=237.73$  |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | 吸烟严重度指数评分 (分)                                 |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 3.56 ± 0.62                                   | 0 ± 0 <sup>a</sup>        | 0 ± 0 <sup>a</sup>         | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          | 0 ± 0 <sup>a</sup>          |
| 戒烟失败组 | 3.72 ± 1.07                                   | 0 ± 0 <sup>a</sup>        | 1.97 ± 0.86 <sup>a</sup>   | 2.69 ± 1.16 <sup>a</sup>    | 4.64 ± 0.86 <sup>a</sup>    | 4.77 ± 0.79 <sup>a</sup>    | 4.76 ± 0.80 <sup>a</sup>    |
| 未戒烟组  | 3.65 ± 1.53                                   | 3.76 ± 1.13               | 3.93 ± 1.33                | 4.15 ± 1.14                 | 4.90 ± 1.03                 | 5.00 ± 0.88                 | 5.00 ± 0.87                 |
| F 值   | $F_{交互}=130.70, F_{组间}=508.90, F_{时间}=486.40$ |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | 呼出 CO 值 (ppm)                                 |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 113.41 ± 15.48                                | 108.75 ± 15.76            | 58.33 ± 9.07 <sup>a</sup>  | 42.94 ± 9.86 <sup>a</sup>   | 30.27 ± 3.63 <sup>a</sup>   | 21.91 ± 1.92 <sup>a</sup>   | 8.70 ± 3.63 <sup>a</sup>    |
| 戒烟失败组 | 110.37 ± 28.19                                | 109.34 ± 27.56            | 90.17 ± 5.41 <sup>ab</sup> | 129.72 ± 23.23 <sup>a</sup> | 131.79 ± 21.97 <sup>a</sup> | 133.69 ± 20.53 <sup>a</sup> | 133.90 ± 20.04 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | 113.81 ± 22.47                                | 114.63 ± 21.83            | 116.38 ± 20.78             | 137.25 ± 14.72              | 142.52 ± 16.09              | 144.79 ± 13.59              | 145.80 ± 13.22              |
| F 值   | $F_{交互}=37.11, F_{组间}=717.20, F_{时间}=77.32$   |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | 随访期间呼吸道感染次数 (次/年)                             |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 0.75 ± 0.44                                   | 0.65 ± 0.48               | 0.48 ± 0.50 <sup>a</sup>   | 0.27 ± 0.45 <sup>a</sup>    | 0.17 ± 0.38 <sup>a</sup>    | 0.16 ± 0.30 <sup>a</sup>    | 0.16 ± 0.40 <sup>a</sup>    |
| 戒烟失败组 | 0.78 ± 0.46                                   | 0.93 ± 0.37               | 0.95 ± 0.35 <sup>a</sup>   | 1.08 ± 0.47 <sup>a</sup>    | 1.17 ± 0.46 <sup>a</sup>    | 1.26 ± 0.48 <sup>a</sup>    | 1.28 ± 0.45 <sup>a</sup>    |
| 未戒烟组  | 0.75 ± 0.59                                   | 0.78 ± 0.58               | 0.89 ± 0.59                | 1.00 ± 0.69                 | 1.16 ± 0.67                 | 1.39 ± 0.58                 | 1.48 ± 0.50                 |
| F 值   | $F_{交互}=9.522, F_{组间}=64.89, F_{时间}=3.58$     |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}=0.002, P_{组间}<0.001, P_{时间}=0.002$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| 组别    | 随访期间患者急性加重次数 (次/年)                            |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
|       | 0 个月  | 0.5 个月                    | 1 个月                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 9 个月                        | 12 个月                       |
| 戒烟成功组 | 0.76 ± 0.44                                   | 0.71 ± 0.46               | 0.48 ± 0.50 <sup>a</sup>   | 0.27 ± 0.45 <sup>a</sup>    | 0.17 ± 0.37 <sup>a</sup>    | 0.16 ± 0.37 <sup>a</sup>    | 0.16 ± 0.30 <sup>a</sup>    |
| 戒烟失败组 | 0.77 ± 0.46                                   | 0.93 ± 0.37               | 0.97 ± 0.32 <sup>a</sup>   | 1.10 ± 0.43 <sup>a</sup>    | 1.14 ± 0.48 <sup>a</sup>    | 1.28 ± 0.45 <sup>a</sup>    | 1.33 ± 0.47 <sup>a</sup>    |
| 未戒烟组  | 0.75 ± 0.59                                   | 0.78 ± 0.58               | 0.88 ± 0.60                | 0.97 ± 0.69                 | 1.27 ± 0.65                 | 1.45 ± 0.53                 | 1.48 ± 0.50                 |
| F 值   | $F_{交互}=10.46, F_{组间}=73.50, F_{时间}=3.68$     |                           |                            |                             |                             |                             |                             |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}=0.002$    |                           |                            |                             |                             |                             |                             |

注: 与未戒烟组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与戒烟成功组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$

表3 三组患者各观察点局部气道免疫情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of local airway immunity at each observation point in the 3 groups

| 组别    | 例数 | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)           |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|-------|----|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|       |    | 0个月  | 0.5个月                      | 1个月                        | 3个月                        | 6个月                        | 9个月                        | 12个月                       |
| 戒烟成功组 | 48 | 66.14 ± 4.28 <sup>b</sup>                  | 66.10 ± 4.24 <sup>ab</sup> | 66.67 ± 4.35 <sup>ab</sup> | 68.77 ± 3.62 <sup>ab</sup> | 69.20 ± 3.22 <sup>a</sup>  | 69.60 ± 3.34 <sup>ab</sup> | 70.00 ± 2.92 <sup>ab</sup> |
| 戒烟失败组 | 58 | 64.08 ± 3.70 <sup>d</sup>                  | 64.41 ± 3.51 <sup>ad</sup> | 64.90 ± 4.24 <sup>a</sup>  | 61.98 ± 3.88 <sup>ad</sup> | 60.84 ± 3.48 <sup>ad</sup> | 60.08 ± 2.60 <sup>ad</sup> | 59.89 ± 2.51 <sup>ad</sup> |
| 未戒烟组  | 64 | 65.00 ± 4.25                               | 64.36 ± 4.13               | 64.16 ± 3.47               | 64.36 ± 4.13               | 60.78 ± 3.20               | 60.48 ± 3.00               | 59.36 ± 3.68               |
| F 值   |    | $F_{交互}=10.10, F_{组间}=83.83, F_{时间}=6.41$  |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| P 值   |    | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                            |                            |                            |                            |                            |                            |

| 组别    | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%) |  |                            |                            |                            |                            |                            |  |
|-------|----------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
|       | 0个月                              | 0.5个月                                      | 1个月                        | 3个月                        | 6个月                        | 9个月                        | 12个月                       |  |
| 戒烟成功组 | 31.79 ± 5.37 <sup>b</sup>        | 32.13 ± 5.14 <sup>ab</sup>                 | 35.58 ± 4.80 <sup>ab</sup> | 38.19 ± 4.34 <sup>ab</sup> | 38.23 ± 3.25 <sup>a</sup>  | 38.05 ± 3.45 <sup>ab</sup> | 38.19 ± 3.37 <sup>ab</sup> |  |
| 戒烟失败组 | 32.10 ± 4.41 <sup>d</sup>        | 30.08 ± 7.77 <sup>ad</sup>                 | 30.10 ± 4.14 <sup>a</sup>  | 27.17 ± 4.01 <sup>ad</sup> | 26.36 ± 3.93 <sup>ad</sup> | 25.50 ± 3.77 <sup>ad</sup> | 25.01 ± 3.92 <sup>ad</sup> |  |
| 未戒烟组  | 30.23 ± 7.82                     | 29.84 ± 4.01                               | 28.67 ± 6.65               | 26.45 ± 3.98               | 25.80 ± 4.13               | 23.34 ± 1.90               | 21.98 ± 2.07               |  |
| F 值   |                                  | $F_{交互}=9.85, F_{组间}=123.57, F_{时间}=10.58$ |                            |                            |                            |                            |                            |  |
| P 值   |                                  | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                            |                            |                            |                            |                            |  |

| 组别    | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%) |  |                            |                            |                            |                            |                            |  |
|-------|----------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
|       | 0个月                              | 0.5个月                                      | 1个月                        | 3个月                        | 6个月                        | 9个月                        | 12个月                       |  |
| 戒烟成功组 | 28.29 ± 3.65 <sup>b</sup>        | 27.90 ± 3.55 <sup>ab</sup>                 | 24.31 ± 2.89 <sup>ab</sup> | 23.77 ± 2.70 <sup>ab</sup> | 22.10 ± 2.51 <sup>a</sup>  | 21.88 ± 2.52 <sup>ab</sup> | 21.67 ± 2.56 <sup>ab</sup> |  |
| 戒烟失败组 | 30.38 ± 5.14 <sup>d</sup>        | 30.07 ± 5.41 <sup>ad</sup>                 | 29.73 ± 6.76 <sup>a</sup>  | 31.34 ± 4.8 <sup>ad</sup>  | 32.91 ± 4.26 <sup>ad</sup> | 33.81 ± 3.45 <sup>ad</sup> | 34.33 ± 3.21 <sup>ad</sup> |  |
| 未戒烟组  | 29.56 ± 6.75                     | 31.22 ± 5.98                               | 30.62 ± 5.26               | 32.84 ± 4.25               | 33.24 ± 4.59 <sup>a</sup>  | 34.21 ± 4.40               | 34.74 ± 3.93               |  |
| F 值   |                                  | $F_{交互}=10.18, F_{组间}=89.61, F_{时间}=5.08$  |                            |                            |                            |                            |                            |  |
| P 值   |                                  | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                            |                            |                            |                            |                            |  |

| 组别    | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> |  |                           |                           |                           |                           |                           |  |
|-------|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
|       | 0个月  | 0.5个月                                      | 1个月                       | 3个月                       | 6个月                       | 9个月                       | 12个月                      |  |
| 戒烟成功组 | 1.12 ± 0.39 <sup>b</sup>                                   | 1.25 ± 0.37 <sup>b</sup>                   | 1.50 ± 0.34 <sup>ab</sup> | 1.55 ± 0.30 <sup>ab</sup> | 1.79 ± 0.27 <sup>ab</sup> | 1.77 ± 0.28 <sup>ab</sup> | 1.75 ± 0.27 <sup>ab</sup> |  |
| 戒烟失败组 | 1.08 ± 0.27 <sup>d</sup>                                   | 1.12 ± 0.29 <sup>d</sup>                   | 1.14 ± 0.28 <sup>ad</sup> | 0.90 ± 0.26 <sup>ad</sup> | 0.82 ± 0.22 <sup>ad</sup> | 0.77 ± 0.19 <sup>ad</sup> | 0.73 ± 0.17 <sup>ad</sup> |  |
| 未戒烟组  | 1.13 ± 0.52  | 1.12 ± 0.52                                | 0.99 ± 0.43               | 0.83 ± 0.22               | 0.80 ± 0.20               | 0.70 ± 0.09               | 0.65 ± 0.10               |  |
| F 值   |  | $F_{交互}=14.16, F_{组间}=148.03, F_{时间}=8.22$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |
| P 值   |  | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |

| 组别    | IgG (g/L)                 |  |                            |                            |                           |                            |                            |  |
|-------|---------------------------|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
|       | 0个月                       | 0.5个月                                      | 1个月                        | 3个月                        | 6个月                       | 9个月                        | 12个月                       |  |
| 戒烟成功组 | 12.12 ± 2.02 <sup>b</sup> | 14.00 ± 1.91 <sup>ab</sup>                 | 14.50 ± 1.85 <sup>ab</sup> | 15.48 ± 1.41 <sup>ab</sup> | 16.40 ± 0.90 <sup>a</sup> | 16.10 ± 0.99 <sup>ab</sup> | 16.20 ± 1.01 <sup>ab</sup> |  |
| 戒烟失败组 | 11.32 ± 1.93 <sup>d</sup> | 11.66 ± 1.96 <sup>d</sup>                  | 11.67 ± 1.87 <sup>a</sup>  | 10.79 ± 1.47 <sup>ad</sup> | 9.94 ± 1.22 <sup>ad</sup> | 9.84 ± 1.29 <sup>ad</sup>  | 9.67 ± 1.21 <sup>ad</sup>  |  |
| 未戒烟组  | 12.01 ± 2.73              | 11.66 ± 3.16                               | 11.47 ± 3.12               | 10.06 ± 2.76               | 8.66 ± 1.27               | 8.60 ± 1.20                | 8.28 ± 0.72                |  |
| F 值   |                           | $F_{交互}=8.69, F_{组间}=196.30, F_{时间}=6.27$  |                            |                            |                           |                            |                            |  |
| P 值   |                           | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                            |                            |                           |                            |                            |  |

| 组别    | IgA (g/L)                |  |                           |                           |                           |                           |                           |  |
|-------|--------------------------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
|       | 0个月                      | 0.5个月                                      | 1个月                       | 3个月                       | 6个月                       | 9个月                       | 12个月                      |  |
| 戒烟成功组 | 2.58 ± 0.46 <sup>b</sup> | 2.86 ± 0.43 <sup>ab</sup>                  | 3.29 ± 0.41 <sup>ab</sup> | 3.31 ± 0.38 <sup>ab</sup> | 3.43 ± 0.38 <sup>a</sup>  | 3.40 ± 0.42 <sup>ab</sup> | 3.39 ± 0.48 <sup>ab</sup> |  |
| 戒烟失败组 | 2.60 ± 0.46 <sup>d</sup> | 2.62 ± 0.47 <sup>ad</sup>                  | 2.66 ± 0.77 <sup>a</sup>  | 2.14 ± 0.38 <sup>ad</sup> | 2.01 ± 0.31 <sup>ad</sup> | 1.89 ± 1.74 <sup>ad</sup> | 1.66 ± 0.38 <sup>ad</sup> |  |
| 未戒烟组  | 2.66 ± 0.73              | 2.57 ± 0.45                                | 2.56 ± 0.65               | 2.20 ± 0.48               | 2.05 ± 0.32               | 1.92 ± 0.36               | 1.56 ± 0.45               |  |
| F 值   |                          | $F_{交互}=8.89, F_{组间}=153.45, F_{时间}=29.72$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |
| P 值   |                          | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |

| 组别    | IgM (g/L)                |  |                           |                           |                           |                           |                           |  |
|-------|--------------------------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
|       | 0个月                      | 0.5个月                                      | 1个月                       | 3个月                       | 6个月                       | 9个月                       | 12个月                      |  |
| 戒烟成功组 | 1.49 ± 0.24 <sup>c</sup> | 1.68 ± 0.23 <sup>ac</sup>                  | 1.89 ± 0.21 <sup>ac</sup> | 1.95 ± 0.19 <sup>ac</sup> | 2.10 ± 0.21 <sup>ac</sup> | 2.18 ± 0.24 <sup>ac</sup> | 2.19 ± 0.27 <sup>a</sup>  |  |
| 戒烟失败组 | 1.48 ± 0.27 <sup>d</sup> | 1.52 ± 0.43 <sup>ad</sup>                  | 1.55 ± 0.27 <sup>a</sup>  | 1.45 ± 0.25 <sup>ad</sup> | 1.34 ± 0.29 <sup>ad</sup> | 1.32 ± 0.31 <sup>ad</sup> | 1.29 ± 0.32 <sup>ad</sup> |  |
| 未戒烟组  | 1.55 ± 0.45              | 1.49 ± 0.44                                | 1.48 ± 0.26               | 1.44 ± 0.36               | 0.89 ± 0.23               | 0.87 ± 0.23               | 0.84 ± 0.22               |  |
| F 值   |                          | $F_{交互}=10.80, F_{组间}=175.63, F_{时间}=7.76$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |
| P 值   |                          | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                           |                           |                           |                           |                           |  |

(续表3)

| 组别    | 补体 C3 (g/L)                                 |                           |                           |                           |                           |                           |                           |
|-------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|       | 0个月   | 0.5个月                     | 1个月                       | 3个月                       | 6个月                       | 9个月                       | 12个月                      |
| 戒烟成功组 | 1.11 ± 0.16 <sup>b</sup>                    | 1.22 ± 0.15 <sup>ab</sup> | 1.23 ± 0.15 <sup>ab</sup> | 1.26 ± 0.11 <sup>ab</sup> | 1.53 ± 0.11 <sup>ab</sup> | 1.50 ± 0.13 <sup>ab</sup> | 1.49 ± 0.14 <sup>ab</sup> |
| 戒烟失败组 | 1.10 ± 0.16 <sup>d</sup>                    | 1.06 ± 0.12 <sup>ad</sup> | 1.09 ± 0.15 <sup>a</sup>  | 0.92 ± 0.16 <sup>ad</sup> | 0.78 ± 0.16 <sup>ad</sup> | 0.75 ± 0.16 <sup>ad</sup> | 0.73 ± 0.16 <sup>ad</sup> |
| 未戒烟组  | 1.10 ± 0.15                                 | 1.05 ± 0.15               | 1.02 ± 0.16               | 1.00 ± 0.16               | 0.77 ± 0.15               | 0.73 ± 0.17               | 0.71 ± 0.16               |
| F 值   | $F_{交互}=14.12, F_{组间}=277.94, F_{时间}=14.79$ |                           |                           |                           |                           |                           |                           |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$  |                           |                           |                           |                           |                           |                           |

| 组别    | 补体 C4 (g/L)                                |                           |                           |                           |                           |                           |                           |
|-------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|       | 0个月  | 0.5个月                     | 1个月                       | 3个月                       | 6个月                       | 9个月                       | 12个月                      |
| 戒烟成功组 | 0.23 ± 0.05 <sup>b</sup>                   | 0.28 ± 0.05 <sup>ab</sup> | 0.29 ± 0.05 <sup>ab</sup> | 0.32 ± 0.05 <sup>ab</sup> | 0.33 ± 0.04 <sup>a</sup>  | 0.32 ± 0.05 <sup>ab</sup> | 0.32 ± 0.04 <sup>ab</sup> |
| 戒烟失败组 | 0.22 ± 0.04 <sup>d</sup>                   | 0.23 ± 0.04 <sup>ad</sup> | 0.24 ± 0.04 <sup>a</sup>  | 0.20 ± 0.03 <sup>d</sup>  | 0.17 ± 0.09 <sup>nd</sup> | 0.16 ± 0.09 <sup>nd</sup> | 0.15 ± 0.09 <sup>nd</sup> |
| 未戒烟组  | 0.24 ± 0.05                                | 0.22 ± 0.05               | 0.21 ± 0.04               | 0.20 ± 0.03               | 0.17 ± 0.03               | 0.16 ± 0.03               | 0.14 ± 0.03               |
| F 值   | $F_{交互}=9.31, F_{组间}=179.80, F_{时间}=12.23$ |                           |                           |                           |                           |                           |                           |
| P 值   | $P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$ |                           |                           |                           |                           |                           |                           |

注: 与未戒烟组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 戒烟成功组各随访时间与随访6个月时比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 戒烟成功组各随访时间与随访12个月时比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 戒烟失败组各随访时间与随访1个月时比较, <sup>d</sup> $P<0.05$

表4 三组患者随访开始时气道局部免疫功能指标与其余各指标相关性分析(r值)

Table 4 Correlation analysis of airway local immune function indexes and other indexes at the beginning of follow-up of 3 groups of patients

| 组别    | 项目   | 咳嗽评分   | 咳痰评分   | FEV <sub>1</sub>    | mMRC评分 | CAT评分  | HAD评分               | 烟草依赖评分              | 吸烟严重程度指数评分          | 呼出CO值               |
|-------|--|--------|--------|---------------------|--------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 戒烟成功组 | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | -0.197 | -0.223 | 0.496 <sup>a</sup>  | 0.091  | -0.167 | -0.435 <sup>a</sup> | -0.709 <sup>a</sup> | -0.604 <sup>a</sup> | -0.443 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.261 | -0.223 | 0.512 <sup>a</sup>  | -0.086 | -0.227 | -0.523 <sup>a</sup> | -0.785 <sup>a</sup> | -0.818 <sup>a</sup> | -0.346 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | 0.185  | 0.242  | -0.476 <sup>a</sup> | 0.071  | 0.239  | 0.631 <sup>a</sup>  | 0.841 <sup>a</sup>  | 0.855 <sup>a</sup>  | 0.460 <sup>a</sup>  |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | -0.241 | -0.246 | 0.584 <sup>a</sup>  | -0.070 | -0.256 | -0.597 <sup>a</sup> | -0.855 <sup>a</sup> | -0.863 <sup>a</sup> | -0.348 <sup>a</sup> |
|       | IgA  | -0.178 | -0.211 | 0.466 <sup>a</sup>  | -0.019 | -0.289 | -0.715 <sup>a</sup> | -0.875 <sup>a</sup> | -0.897 <sup>a</sup> | -0.532 <sup>a</sup> |
|       | IgG  | -0.034 | -0.176 | 0.327 <sup>a</sup>  | 0.003  | -0.136 | -0.689 <sup>a</sup> | -0.773 <sup>a</sup> | -0.768 <sup>a</sup> | -0.289 <sup>a</sup> |
|       | IgM  | -0.310 | -0.251 | 0.320 <sup>a</sup>  | -0.073 | 0.003  | -0.473 <sup>a</sup> | -0.739 <sup>a</sup> | -0.773 <sup>a</sup> | -0.325 <sup>a</sup> |
|       | C3   | 0.054  | -0.128 | 0.350 <sup>a</sup>  | -0.126 | -0.317 | -0.443 <sup>a</sup> | -0.420 <sup>a</sup> | -0.560 <sup>a</sup> | -0.420 <sup>a</sup> |
|       | C4   | -0.196 | -0.264 | 0.373 <sup>a</sup>  | -0.182 | -0.292 | -0.565 <sup>a</sup> | -0.535 <sup>a</sup> | -0.575 <sup>a</sup> | -0.644 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | 0.072  | 0.072  | 0.310 <sup>a</sup>  | 0.072  | -0.283 | -0.359 <sup>a</sup> | -0.360 <sup>a</sup> | -0.444 <sup>a</sup> | -0.549 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.07  | -0.07  | 0.469 <sup>a</sup>  | -0.07  | -0.235 | -0.314 <sup>a</sup> | -0.814 <sup>a</sup> | -0.726 <sup>a</sup> | -0.829 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | 0.087  | 0.087  | -0.377 <sup>a</sup> | 0.087  | -0.139 | 0.263 <sup>a</sup>  | 0.735 <sup>a</sup>  | 0.674 <sup>a</sup>  | 0.680 <sup>a</sup>  |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | -0.120 | -0.120 | 0.473 <sup>a</sup>  | -0.120 | 0.170  | -0.286 <sup>a</sup> | -0.814 <sup>a</sup> | -0.735 <sup>a</sup> | -0.371 <sup>a</sup> |
|       | IgA  | -0.101 | -0.101 | 0.374 <sup>a</sup>  | -1.010 | 0.188  | -0.348 <sup>a</sup> | -0.761 <sup>a</sup> | -0.751 <sup>a</sup> | -0.390 <sup>a</sup> |
|       | IgG  | -0.007 | -0.007 | 0.300 <sup>a</sup>  | -0.007 | 0.150  | -0.345 <sup>a</sup> | -0.846 <sup>a</sup> | -0.755 <sup>a</sup> | -0.540 <sup>a</sup> |
|       | IgM  | 0.045  | 0.045  | 0.328 <sup>a</sup>  | 0.045  | 0.225  | -0.610 <sup>a</sup> | -0.685 <sup>a</sup> | -0.674 <sup>a</sup> | -0.396 <sup>a</sup> |
|       | C3   | -0.211 | -0.211 | 0.319 <sup>a</sup>  | -0.211 | 0.056  | -0.560 <sup>a</sup> | -0.330 <sup>a</sup> | -0.451 <sup>a</sup> | -0.510 <sup>a</sup> |
|       | C4   | 0.007  | 0.007  | 0.325 <sup>a</sup>  | 0.007  | 0.094  | -0.243 <sup>a</sup> | -0.656 <sup>a</sup> | -0.576 <sup>a</sup> | -0.371 <sup>a</sup> |
| 未戒烟组  | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | -0.246 | 0.060  | 0.624 <sup>a</sup>  | -0.06  | 0.255  | -0.552 <sup>a</sup> | -0.491 <sup>a</sup> | -0.517 <sup>a</sup> | -0.369 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.126 | 0.120  | 0.705 <sup>a</sup>  | 0.070  | -0.040 | -0.670              | -0.857 <sup>a</sup> | -0.856 <sup>a</sup> | -0.330 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | 0.232  | 0.090  | -0.703 <sup>a</sup> | -0.038 | 0.048  | 0.644 <sup>a</sup>  | 0.816 <sup>a</sup>  | 0.854 <sup>a</sup>  | -0.211 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | -0.198 | 0.016  | 0.724 <sup>a</sup>  | -0.032 | 0.075  | -0.740 <sup>a</sup> | -0.863 <sup>a</sup> | -0.877 <sup>a</sup> | -0.303 <sup>a</sup> |
|       | IgA  | -0.148 | 0.108  | 0.739 <sup>a</sup>  | 0.007  | -0.042 | -0.660 <sup>a</sup> | -0.845 <sup>a</sup> | -0.847 <sup>a</sup> | -0.345 <sup>a</sup> |
|       | IgG  | -0.135 | 0.063  | 0.755 <sup>a</sup>  | 0.078  | -0.041 | -0.613 <sup>a</sup> | -0.830 <sup>a</sup> | -0.856 <sup>a</sup> | -0.335 <sup>a</sup> |
|       | IgM  | -0.152 | 0.060  | 0.755 <sup>a</sup>  | 0.078  | -0.441 | -0.613 <sup>a</sup> | -0.830 <sup>a</sup> | -0.856 <sup>a</sup> | -0.335 <sup>a</sup> |
|       | 补体 C3  | -0.181 | -0.018 | 0.492 <sup>a</sup>  | -0.08  | -0.147 | -0.263 <sup>a</sup> | -0.452 <sup>a</sup> | -0.434 <sup>a</sup> | -0.273 <sup>a</sup> |
|       | 补体 C4  | -0.115 | 0.207  | 0.576 <sup>a</sup>  | 0.127  | -0.175 | -0.528 <sup>a</sup> | -0.672 <sup>a</sup> | -0.720 <sup>a</sup> | -0.365 <sup>a</sup> |

注: <sup>a</sup>表示  $P<0.05$

表5 三组患者随访结束时气道局部免疫功能指标与其余各指标相关性分析(r值)

Table 5 Correlation analysis of airway local immune function indexes and other indexes at the end of follow-up of 3 groups of patients

| 组别    | 项目   | 咳嗽评分                | 咳痰评分                | FEV <sub>1</sub>    | mMRC评分 | CAT评分  | HAD评分               | 烟草依赖评分              | 吸烟严重程度指数评分          | 呼出CO值               |
|-------|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 戒烟成功组 | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | -0.273 <sup>a</sup> | -0.285 <sup>a</sup> | 0.629 <sup>a</sup>  | -0.434 | -0.308 | -0.597 <sup>a</sup> | -0.679 <sup>a</sup> | -0.670 <sup>a</sup> | -0.715 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.301 <sup>a</sup> | -0.283 <sup>a</sup> | 0.718 <sup>a</sup>  | -0.411 | -0.584 | -0.797 <sup>a</sup> | -0.896 <sup>a</sup> | -0.893 <sup>a</sup> | -0.845 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | 0.235 <sup>a</sup>  | 0.232 <sup>a</sup>  | -0.641 <sup>a</sup> | 0.256  | 0.536  | 0.714 <sup>a</sup>  | 0.914 <sup>a</sup>  | 0.914 <sup>a</sup>  | 0.862 <sup>a</sup>  |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | -0.290 <sup>a</sup> | -0.289 <sup>a</sup> | 0.696 <sup>a</sup>  | -0.332 | -0.590 | -0.793 <sup>a</sup> | -0.882 <sup>a</sup> | -0.883 <sup>a</sup> | -0.852 <sup>a</sup> |
|       | IgA  | -0.394 <sup>a</sup> | -0.258 <sup>a</sup> | 0.724 <sup>a</sup>  | -0.322 | -0.469 | -0.698 <sup>a</sup> | -0.936 <sup>a</sup> | -0.935 <sup>a</sup> | -0.867 <sup>a</sup> |
|       | IgG  | -0.314 <sup>a</sup> | -0.287 <sup>a</sup> | -0.737 <sup>a</sup> | -0.413 | -0.674 | -0.833 <sup>a</sup> | -0.799 <sup>a</sup> | -0.804 <sup>a</sup> | -0.771 <sup>a</sup> |
|       | IgM  | -0.306 <sup>a</sup> | -0.272 <sup>a</sup> | 0.768 <sup>a</sup>  | -0.304 | -0.549 | -0.723 <sup>a</sup> | -0.843 <sup>a</sup> | -0.849 <sup>a</sup> | -0.851 <sup>a</sup> |
|       | C3   | -0.335 <sup>a</sup> | -0.234 <sup>a</sup> | 0.719 <sup>a</sup>  | -0.312 | -0.452 | -0.619 <sup>a</sup> | -0.772 <sup>a</sup> | -0.783 <sup>a</sup> | -0.806 <sup>a</sup> |
|       | C4   | -0.286 <sup>a</sup> | -0.325 <sup>a</sup> | 0.559 <sup>a</sup>  | -0.345 | -0.586 | -0.628 <sup>a</sup> | -0.709 <sup>a</sup> | -0.718 <sup>a</sup> | -0.667 <sup>a</sup> |
| 戒烟失败组 | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | -0.136 <sup>a</sup> | -0.052 <sup>a</sup> | 0.006 <sup>a</sup>  | -0.155 | -0.211 | -0.026 <sup>a</sup> | 0.112 <sup>a</sup>  | -0.141 <sup>a</sup> | -0.007              |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.157 <sup>a</sup> | -0.071 <sup>a</sup> | -0.016 <sup>a</sup> | -0.130 | 0.138  | -0.163 <sup>a</sup> | 0.075 <sup>a</sup>  | -0.144 <sup>a</sup> | 0.164 <sup>a</sup>  |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | -0.269 <sup>a</sup> | -0.217 <sup>a</sup> | 0.006 <sup>a</sup>  | -0.038 | -0.008 | -0.029 <sup>a</sup> | -0.076 <sup>a</sup> | -0.059 <sup>a</sup> | -0.092 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | 0.035 <sup>a</sup>  | 0.054 <sup>a</sup>  | -0.040 <sup>a</sup> | 0.103  | 0.056  | -0.073 <sup>a</sup> | 0.092 <sup>a</sup>  | -0.068 <sup>a</sup> | 0.187 <sup>a</sup>  |
|       | IgA  | 0.209 <sup>a</sup>  | 0.183 <sup>a</sup>  | -0.218 <sup>a</sup> | -0.130 | -0.136 | -0.188 <sup>a</sup> | -0.063 <sup>a</sup> | 0.024 <sup>a</sup>  | -0.026 <sup>a</sup> |
|       | IgG  | 0.077 <sup>a</sup>  | -0.054 <sup>a</sup> | 0.123 <sup>a</sup>  | -0.162 | -0.110 | -0.164 <sup>a</sup> | -0.058 <sup>a</sup> | -0.030 <sup>a</sup> | 0.156 <sup>a</sup>  |
|       | IgM  | 0.148 <sup>a</sup>  | 0.195 <sup>a</sup>  | 0.165 <sup>a</sup>  | -0.152 | -0.122 | 0.040 <sup>a</sup>  | 0.249 <sup>a</sup>  | 0.182 <sup>a</sup>  | -0.211 <sup>a</sup> |
|       | C3   | -0.167 <sup>a</sup> | -0.131 <sup>a</sup> | 0.245 <sup>a</sup>  | -0.179 | -0.156 | 0.020 <sup>a</sup>  | -0.116 <sup>a</sup> | -0.217 <sup>a</sup> | 0.009 <sup>a</sup>  |
|       | C4   | -0.242 <sup>a</sup> | -0.105 <sup>a</sup> | -0.229 <sup>a</sup> | 0.087  | -0.104 | -0.006 <sup>a</sup> | 0.016 <sup>a</sup>  | -0.190 <sup>a</sup> | 0.134 <sup>a</sup>  |
| 未戒烟组  | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>                               | -0.789              | -0.628              | 0.416               | -0.620 | -0.300 | -0.796              | -0.232              | -0.300 <sup>a</sup> | -0.258 <sup>a</sup> |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | -0.393              | -0.039              | 0.295               | -0.298 | -0.286 | -0.597              | -0.498              | -0.306              | -0.263              |
|       | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>                               | 0.228               | 0.641               | -0.258              | 0.590  | 0.656  | 0.875               | 0.274               | 0.299               | 0.256               |
|       | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> | -0.395              | -0.225              | 0.252               | -0.824 | -0.955 | -0.644              | -0.288              | -0.865              | -0.867              |
|       | IgA  | -0.564              | -0.469              | 0.265               | -0.243 | -0.395 | -0.352              | -0.256              | -0.865              | -0.867              |
|       | IgG  | -0.276              | -0.455              | 0.281               | -0.569 | -0.321 | -0.278              | -0.291              | -0.230              | -0.387              |
|       | IgM  | -0.271              | -0.378              | 0.371               | -0.535 | -0.287 | -0.299              | -0.256              | -0.759              | -0.304              |
|       | C3   | -0.251              | -0.378              | 0.327               | -0.337 | -0.329 | -0.440              | -0.322              | -0.252              | -0.263              |
|       | C4   | -0.263              | -0.585              | 0.247               | -0.276 | -0.422 | -0.266              | -0.467              | -0.481              | -0.325              |

注: <sup>a</sup>表示 P<0.05

多数研究表明 COPD 患者机体免疫功能下降, 包括体液免疫和细胞免疫, 故易发生呼吸道感染<sup>[18]</sup>。自 1992 年 PIN 等首次在哮喘气道炎症研究中运用诱导痰技术后, 该技术因其有效、安全、无创、操作简单、重复性好等特点, 受到国内外学者的重视<sup>[19-20]</sup>, 现有研究发现气道局部免疫情况与机体整体免疫情况一致, 且与 COPD 患者的生活质量存在相关性<sup>[21]</sup>。大量研究已证实 T 淋巴细胞在 COPD 的发展过程中的重要作用<sup>[22-23]</sup>, 持续吸烟组患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 T 淋巴细胞功能明显降低<sup>[24]</sup>。本研究也采用诱导痰技术提取患者深部痰液, 经过处理后提取痰上清液行 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体 C3、C4 检测, 以观察气道局部免疫变化。本研究发现, 未戒烟组在各时间点 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平逐渐下降, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、呼吸道感染情况及急性加重情况逐渐上升; 且在同一随访时间上其与戒烟组比较,

CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平较低, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平较高, 说明未戒烟患者的气道免疫功能是下降的, 戒烟后患者的免疫功能有所改善。戒烟成功组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgA、IgG 及补体 C3、补体 C4 水平随时间逐渐升高, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平逐渐下降, 随访 6 个月时达到高峰; IgM 水平随时间推移逐渐上升, 且对方 12 个月时到高峰。说明戒烟后免疫指标恢复需要时间, T 淋巴细胞亚群和 IgA、IgG 更能较早反映气道局部免疫变化<sup>[25]</sup>。同一随访时间点戒烟失败组与未戒烟组比较, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平较低, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平较高; 随访 1 个月时与其他随访时间点比较, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 水平较高, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平较低, 说明即使戒烟失败, 短期戒烟也可以获益。且同一随访时间点 3 组之间比较, 各免疫指标差异在随访 0.5 个月时有统计学意义, 说明戒烟后患者局部气道免

疫指标较早发生变化,进而更直接反映了气道免疫情况,也从侧面说明了戒烟的重要性。

本次研究对患者随访开始和结束时局部气道免疫功能和生活质量的相关性进行分析,发现随访开始时患者 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgA、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4 与 FEV<sub>1</sub> 呈正相关,与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈负相关。 $CD_8^+$  与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关,与 HAD 评分、烟草依赖评分、吸烟严重度指数评分及呼出 CO 值呈正相关。说明免疫指标和生活质量具有相关性,也证明了免疫功能下降时患者容易发生呼吸道感染,导致疾病急性加重,频繁的发作会影响患者各种生活质量。但在随访开始时患者免疫指标和咳嗽咳痰情况、mMRC 分级及 CAT 评分无直线相关关系,考虑入选患者为早期 COPD,患者上述症状可能尚未明显,故相关性较差。随访结束时两者再次行相关性分析,发现戒烟成功组和未戒烟组患者免疫指标和生活质量指标均具有相关性,说明此时戒烟成功组免疫指标和生活质量均得到了改善,两者的相关性变的更佳,包括免疫指标和咳嗽咳痰情况、mMRC 分级及 CAT 评分;而未戒烟组患者因烟草的危害肺功能指标进一步下降,导致患者 mMRC 分级及 CAT 评分进一步恶化,同时气道局部免疫功能进一步下降,为此两者的相关性也增加了。但是戒烟失败组两者却无相关性,考虑初期戒烟改变了疾病进展的自然规律,患者的气道局部免疫情况曾因“短期戒烟”而变的一度好转,但是在“复吸”及戒烟后“戒断综合征”等影响下患者生活质量各项指标均发生了变化,为此随访结束时戒烟失败组两者相关性下降。上述研究也说明,吸烟对患者局部气道免疫及生活质量均有不良的影响,而戒烟无论是否成功,对上述指标均是有益的,不过“复吸”及尼古丁的“戒断综合征”应该尽量避免。

综上所述,烟草对早期 COPD 患者局部气道免疫功能和生活质量均是有损害的,戒烟干预有利于气道免疫功能和生活质量的改善,戒烟成功者获益更大,同时研究还发现即使戒烟失败,短期戒烟也是可以获益的。但烟草对人体的危害存在延续性,戒烟至少 6 个月后各项指标才能明显改善。局部气道免疫功能和生活质量均有相关性,改善患者气道免疫功能可改善患者的生活质量,同时对局部免疫指标监测可以预测患者的预后,且气道局部免疫指标中 T 淋巴细胞亚群和 IgA、IgG 更能反映气道免疫情况。有研究发现即使已戒烟 COPD 患者呼出气 CO 浓度高于健康不吸烟者,接近从不吸烟 COPD 患者水平,也说明了戒烟的重要性,但目前 CO 系统在 COPD 中的作用机制尚不明了,其与气道炎症的关系还有待进一步研究。吸烟 COPD 患者常合并抑郁/焦虑情况,尼古丁的戒断综合征是导致焦虑/抑郁的原因之一,

同时也是患者戒烟失败的重要原因,所以临床上提倡科学戒烟。

作者贡献:刘贤兵进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,进行统计学处理,进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;刘贤兵、李芳、徐宁、祝利芬、郑晓燕进行数据收集;刘贤兵、李芳、徐宁进行数据整理;刘贤兵、李芳进行结果的分析与解释,撰写论文。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] VESPASIANI-GENTILUCCI U, PEDONE C, MULEY-VILAMU M, et al. The pharmacological treatment of chronic comorbidities in COPD: mind the gap! [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 51: 48-58. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.06.004.
- [2] BURKES R M, DRUMMOND M B. Initiating drug therapy in early stage chronic obstructive pulmonary disease: does it impact the course and outcome? [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25 (2): 132-137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000553.
- [3] PEZZUTO A, STELLATO M, CATANIA G, et al. Short-term benefit of smoking cessation along with glycopirronium on lung function and respiratory symptoms in mild COPD patients: a retrospective study [J]. *J Breath Res*, 2018, 12 (4): 046007. DOI: 10.1088/1752-7163/aad0a8.
- [4] 张勃,白吉明,王少飞,等.戒烟对 COPD 患者肺功能、CAT 评分和急性发作的影响[J].*重庆医学*, 2019, 48 (9): 1527-1530. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.020. ZHANG B, BAI J M, WANG S F, et al. The effect of smoking cessation on pulmonary function, CAT scores and exacerbations in COPD patients [J]. *Chongqing Med*, 2019, 48 (9): 1527-1530. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.020.
- [5] PEZZUTO A, D'ASCANIO M, GRIECO A, et al. Functional benefit of smoking cessation in severe COPD patients undergoing bronchial valve implantation [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 68: 55-59. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.07.032.
- [6] OLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) [EB/OL]. [2020-05-12]. <http://www.goldc.com.2015-03-12>.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.中国临床戒烟指南(2015年版)[J].*中华健康管理学杂志*, 2016, 10 (2): 88-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2016.02.003. National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline on China clinical smoking cessation (2015) [J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2016, 10 (2): 88-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2016.02.003.
- [8] 王少飞,张庆,张勃,等.戒烟干预对不同性别吸烟慢性阻塞性肺疾病患者临床症状及肺通气功能的影响研究[J].*中国全科医学*, 2013, 16 (2): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.01.043.

- WANG S F, ZHANG Q, ZHANG B, et al. Effects of smoking cessation on clinical symptoms and respiratory function in patients of different gender with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Gen Pract*, 2013, 16 (2): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.01.043.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014(2): 67-79, 80.
- [10] 刘贤兵, 李芳, 陈晓萍. 慢性阻塞性肺病患者合并周围神经病变情况及临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(23): 2808-2813. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.236.
- LIU X B, LI F, CHEN X P. Clinical characteristics and significance of peripheral neuropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Gen Pract*, 2018, 21(23): 2808-2813. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.236.
- [11] 曾勉, 吴健锋, 谢灿茂, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者规范化痰诱导安全性的初步研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4): 238-241. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2005.04.007.
- ZENG M, WU J F, XIE C M, et al. Safety of sputum induction in subjects with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2005, 28(4): 238-241. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2005.04.007.
- [12] ALIMOHAMMADI M, JAFARI-MANSOORIAN H, HASHEMI S Y, et al. Review on the implementation of the Islamic republic of Iran about tobacco control, based on MPOWER, in the framework convention on tobacco control by the World Health Organization [J]. *Addict Health*, 2017, 9(3): 183-189.
- [13] HERNÁNDEZ ZENTENO R J, LARA D F, VENEGAS A R, et al. Varenicline for long term smoking cessation in patients with COPD [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 53: 116-120. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.11.001.
- [14] TSVETKOVA L A, ANTONOVA N A, ERITSIAN K Y, et al. The tobacco smoking of pregnant women: the role of psycho-social factors [J]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med*, 2018, 26(4): 217-220. DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-4-217-220.
- [15] CAMINHA G P, PIZZICHINI E, LUBIANCA NETO J F, et al. Rhinosinusitis symptoms, smoking and COPD: prevalence and associations [J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(6): 1560-1565. DOI: 10.1111/coa.13215.
- [16] TABB K M, MALINGA T, WANG Y, et al. Prevalence and correlates of tobacco smoking during the perinatal period among women enrolled in a Midwestern WIC program [J]. *Community Ment Health J*, 2020, 56(4): 771-775. DOI: 10.1007/s10597-019-00538-x.
- [17] EJAZI M A, SHAMEEM M, BHARGAVA R, et al. Correlation of exhaled carbon monoxide level with disease severity in chronic obstruction pulmonary disease [J]. *Lung India*, 2018, 35(5): 401-406. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_11\_18.
- [18] OISHI K, HIRANO T, SUETAKE R, et al. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2017, 5(3): 261-264. DOI: 10.1002/iid3.166.
- [19] PROBOSZCZ M, MYCROFT K, PAPLINSKA-GORYCA M, et al. Relationship between blood and induced sputum eosinophils, bronchial hyperresponsiveness and reversibility of airway obstruction in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2019, 16(5/6): 354-361. DOI: 10.1080/15412555.2019.1675150.
- [20] PAPLINSKA-GORYCA M, GORYCA K, MISIUKIEWICZ P, et al. Genetic characterization of macrophages from induced sputum of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(9): 559-562. DOI: 10.20452/pamw.4314.
- [21] 刘贤兵, 李芳, 陈晓萍, 等. 长期小剂量罗红霉素治疗对中重度 COPD 患者气道局部免疫的影响 [J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(10): 734-737. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.10.007.
- LIU X B, LI F, CHEN X P, et al. Effect of long-term and low-doses roxithromycin on airway local immune in patients with moderately severe COPD [J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2015, 45(10): 734-737. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.10.007.
- [22] FERNANDES J R, MARQUES DA SILVA C C B, DA SILVA A G, et al. Effect of an exercise program on lymphocyte proliferative responses of COPD patients [J]. *Lung*, 2018, 196(3): 271-276. DOI: 10.1007/s00408-018-0107-9.
- [23] ACANFORA D, SCICCHITANO P, CARONE M, et al. Relative lymphocyte count as an indicator of 3-year mortality in elderly people with severe COPD [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 116. DOI: 10.1186/s12890-018-0685-6.
- [24] 陈菁, 徐清, 杨硕, 等. 吸烟对慢性阻塞性肺病患者支气管肺泡灌洗液中 T 细胞功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1565-1567. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.09.019.
- CHEN J, XU Q, YANG S, et al. Clinical study on T lymphocytes influenced by smoking in bronchoalveolar lavage fluid of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pract Med*, 2011, 27(9): 1565-1567. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.09.019.
- [25] BARANIUK J N, CASADO B, PANNELL L K, et al. Protein networks in induced sputum from smokers and COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1957-1975. DOI: 10.2147/COPD.S75978.

(收稿日期: 2020-09-11; 修回日期: 2021-04-21)

(本文编辑: 李婷婷)

· 论著 ·

## 盐酸地芬尼多急性中毒的临床特征研究

赵鸿, 葛洪霞, 马青变, 安玉平, 郭治国\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 背景 盐酸地芬尼多多用于治疗各种原因所致眩晕的非处方药物。近年来因过量服用盐酸地芬尼多急性中毒的个案时有报道,但至今尚无基于急性中毒患者血药浓度的临床特征报道。**目的** 通过总结9例因过量服用盐酸地芬尼多中毒患者的临床特征及诊疗结果,分析血药浓度检测在因过量服用盐酸地芬尼多急性中毒患者诊治过程中的价值。**方法** 本文回顾性分析了2019年6月—2020年5月因过量服用盐酸地芬尼多急性中毒就诊于北京大学第三医院急诊科的9例患者的临床表现、血药浓度、治疗经过及预后。**结果** 9例盐酸地芬尼多急性中毒患者中女7例,男2例;平均年龄(20.7±1.9)岁;平均服药剂量(2 700±1 478)mg;中位服药至就诊间隔时间为3.5(6.5)h;血药浓度为3.15(26.27)mg/L。2例盐酸地芬尼多最高血药浓度≥35 mg/L的患者出现昏迷[格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为3分]、抽搐、呼吸衰竭、持续性低血压及心脏骤停的严重中毒表现,其中1例死亡。4例最高血药浓度≤2.5 mg/L的患者中毒表现相对较轻,主要为头晕、恶心呕吐、肢体乏力、肢体震颤等症状。首次血液灌流治疗前后动态监测盐酸地芬尼多血药浓度下降(47.51±22.16)%。出院时8例存活,存活率为88.9%,平均住院天数为(4.7±3.3)d。**结论** 在盐酸地芬尼多中毒患者的诊治中,服药剂量与最高血药浓度的关系不明确,监测血药浓度可能有利于对疾病严重程度及预后的评估。当患者出现昏迷、持续性低血压和呼吸衰竭时要警惕心脏骤停的风险,血液灌流可有效降低盐酸地芬尼多血药浓度。

**【关键词】** 盐酸地芬尼多;中毒;血药浓度;肾透析;血液灌流

**【中图分类号】** R 595.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.543

赵鸿, 葛洪霞, 马青变, 等. 盐酸地芬尼多急性中毒的临床特征研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2940-2944, 2949. [www.chinagp.net]

ZHAO H, GE H X, MA Q B, et al. Clinical study of characteristics of acute poisoning caused by difenidol hydrochloride [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2940-2944, 2949.

**Clinical Study of Characteristics of Acute Poisoning Caused by Difenidol Hydrochloride** ZHAO Hong, GE Hongxia, MA Qingbian, AN Yuping, GUO Zhiguo\*

Emergency Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

\*Corresponding author: GUO Zhiguo, Associate chief physician; E-mail: applevict@163.com

**【Abstract】** **Background** Difenidol hydrochloride is an over-the-counter drug often used to treat dizziness induced by various reasons. There have been recent case reports regarding acute difenidol poisoning due to overdose, but the patients' clinical characteristics according to plasma concentration level have not been summarized. **Objective** To report the clinical characteristics and treatment of 9 cases of difenidol poisoning due to overdose with a focus on the value of monitoring plasma concentration in the diagnosis and treatment. **Methods** We retrospectively studied a total of 9 patients of acute difenidol poisoning due to overdose admitted by Emergency Department, Peking University Third Hospital from June 2019 to May 2020. We summarized the clinical manifestations, plasma concentration, treatment history and prognosis of the patients. **Results** There were 7 female patients and 2 male patients with an average age of (20.7±1.9) years. The average dose was (2 700±1 478) mg. The duration from oral medication to consultation was 3.5 (6.5) hours. And the median plasma concentration was 3.15 (26.27) mg/L. Severe poisoning was seen in two patients, one of them died, with the maximum plasma concentration of difenidol ≥ 35 mg/L, and clinical manifestations including coma [Glasgow Coma Scale score (GCS) equals 3], seizure, respiratory failure, persistent hypotension and cardiac arrest. Four patients with maximum plasma concentration ≤ 2.5 mg/L demonstrated relatively mild clinical manifestations, such as dizziness, nausea, vomiting, fatigue, limb tremor, etc. The first hemoperfusion produced a decrease of about (47.51±22.16)% in difenidol plasma concentration. Eight out of 9 patients

100191 北京市, 北京大学第三医院急诊科

\*通信作者: 郭治国, 副主任医师; E-mail: applevict@163.com

本文数字出版日期: 2021-05-14

were discharged from hospital after recovery. The survival rate was 88.9%. The average hospitalization days were (4.7 ± 3.3) d.

**Conclusion** Though the relationship of oral dose and maximum plasma concentration was not able to be clarified in patients with overdose difenidol induced poisoning, monitoring the plasma concentration may be beneficial to assessing the severity and prognosis. Caution is suggested against the cardiac arrest risk in patients with coma, respiratory failure and persistent hypotension. Hemoperfusion could effectively reduce the plasma concentration of difenidol hydrochloride.

**【Key words】** Difenidol hydrochloride; Poisoning; Plasma concentration; Renal dialysis; Hemoperfusion

盐酸地芬尼多又称眩晕停, 为非吩噻嗪类药物, 最早于 1967 年在美国作为止吐药物用于临床<sup>[1]</sup>, 随后逐渐在拉丁美洲及亚洲广泛使用, 主要用于治疗美尼尔病、前庭神经元炎、迷路炎、晕动症等内耳功能紊乱导致的眩晕、恶心、呕吐<sup>[2]</sup>, 同时可用于治疗术后麻醉药物引起的恶心、呕吐反应<sup>[3]</sup>。该药具有减少前庭神经刺激、抑制呕吐中枢、改善眼球震颤、调节椎基底动脉血流等作用<sup>[4]</sup>。盐酸地芬尼多是微酸、无特殊气味的白色晶体粉末, 易溶于甲醇, 可溶于乙醇及温水, 最常见的摄取途径是口服, 在肠道内可被快速吸收,  $t_{1/2}$  为 3~4 h<sup>[5]</sup>, 达峰时间为 1.5~2.5 h<sup>[6]</sup>, 经肝脏代谢, 由肾脏排出。盐酸地芬尼多为非处方药物, 较易获得, 且单一包装内药物总剂量较大, 近年来服用此药自伤或自杀从而中毒的病例逐年增加, 临床病例及尸检报告显示, 大剂量盐酸地芬尼多摄入可能有致命后果<sup>[7-8]</sup>。但到目前为止, 关于盐酸地芬尼多急性中毒或致死相应血药浓度的报道鲜见。本文将回顾性分析北京大学第三医院收治的 9 例因过量服用盐酸地芬尼多急性中毒病例, 深入探讨盐酸地芬尼多急性中毒的临床表现、治疗措施及预后, 为临床医师救治此类患者提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选取 2019 年 6 月—2020 年 5 月北京大学第三医院急诊科收治的盐酸地芬尼多急性中毒患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 16 岁; (2) 有明确服用超出正常剂量的盐酸地芬尼多药物史或盐酸地芬尼多血药浓度过量; (3) 有相应盐酸地芬尼多中毒的临床症状。排除标准: (1) 存在意识障碍、抽搐、行为异常、呼吸困难、低血压等相似临床表现, 但盐酸地芬尼多血药浓度检测阴性; (2) 疑有盐酸地芬尼多药物过量服用史, 但其血药浓度检测阴性。

**1.2 资料收集** 利用北京大学第三医院电子病历系统收集患者的资料, 包括性别、年龄、既往史、临床表现, 收集生命体征、入院时及血液净化治疗前后的血药浓度、血常规、心肌酶、肝肾功能、电解质水平、血气分析等实验室指标以及颅脑 CT、心电图等检查结果, 收集主要治疗方法包括洗胃、心肺复苏、器官功能支持、血液灌流、血液滤过等, 采集患者住院时间及出院时存活率。采用格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评估患者入院时、入院后 24 h 及出院时意识状态。采用格拉斯哥-匹兹堡脑

功能表现分级 (CPC) 评估心脏骤停患者出院时神经功能预后情况。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 非正态分布的计量资料以  $M(QR)$  表示; 计数资料以频数和百分数表示。

## 2 结果

**2.1 患者基本资料** 共纳入 9 例盐酸地芬尼多急性中毒患者, 编号为 1~9 号 (下列各表中序号与患者对应关系前后一致), 其中男 2 例, 女 7 例; 年龄 17~23 岁, 平均年龄 (20.7 ± 1.9) 岁; 3 例有焦虑、抑郁或双相情感障碍精神疾病病史, 见表 1。所有患者既往无心、肺、肝、肾、神经系统等器质性疾病。

**2.2 临床特征** 9 例患者均为自行服药而非误服, 其中 2 例服药剂量不详, 1 例服用多种药物 (碳酸锂、盐酸地芬尼多及奥沙西洋) 且均超出治疗剂量 (其中盐酸地芬尼多 250 mg), 其余 6 例服用盐酸地芬尼多剂量为 2 500~5 000 mg, 平均剂量为 (2 700 ± 1 478) mg。服药至就诊间隔时间为 1~20 h, 中位间隔时间为 3.5 (6.5) h。建议所有患者初诊时完善血药浓度, 其中 1 例拒绝。检测所得最高血药浓度范围为 0.9~56.5 mg/L, 中位血药浓度为 3.15 (26.27) mg/L, 见表 2。

9 例患者主要临床表现包括意识障碍 [6 例 (66.6%)]、精神行为异常 [5 例 (55.6%)]、心脏骤停或恶性心律失常 [3 例 (33.3%)]、抽搐 [3 例 (33.3%)]、头晕 [3 例 (33.3%)]、恶心呕吐 [3 例 (33.3%)]、肢体乏力 [3 例 (33.3%)]、肢体震颤 [2 例 (22.2%)]、幻觉 [1 例 (11.1%)] 等, 见表 1。

9 例患者中 2 例 (2 号、3 号) 患者出现心脏骤停, 3 号患者曾出现室性逸搏心律继而心脏骤停, 2 号患者为外院心脏骤停, 恶性心律失常类型不明; 该 2 例患者均通过心肺复苏恢复自主循环, 但当时均存在意识障碍, 3 号患者颅脑 CT 示弥漫性脑水肿, 2 号患者颅脑 CT 未见明显异常; 该 2 例患者均有呼吸衰竭, 气管插管接有创呼吸机辅助通气; 该 2 例患者均有持续性低血压, 需持续应用血管活性药物维持血压; 同时伴有多脏器功能受损, 包括白细胞计数轻度升高、血小板计数降低 (3 号患者血小板计数最低时为  $34 \times 10^9/L$ ), 心肌损伤标志物肌钙蛋白 I (TnI) 水平升高 7~90 倍、凝血功能障

表1 患者基本资料及临床特征  
Table 1 Demographic characteristics and manifestations of patients

| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | 既往史    | 临床表现 |        |    |             |    |      |      |      |    |   |
|----|----|-------|--------|------|--------|----|-------------|----|------|------|------|----|---|
|    |    |       |        | 意识障碍 | 精神行为异常 | 抽搐 | 心脏骤停/恶性心律失常 | 头晕 | 恶心呕吐 | 肢体乏力 | 肢体震颤 | 幻觉 |   |
| 1  | 男  | 19    | 无      | +    | -      | -  | -           | -  | -    | -    | +    | -  | - |
| 2  | 女  | 21    | 焦虑、抑郁  | +    | -      | +  | +           | -  | +    | -    | -    | -  | - |
| 3  | 女  | 23    | 无      | +    | +      | +  | +           | -  | -    | -    | -    | -  | - |
| 4  | 女  | 17    | 无      | -    | +      | -  | -           | -  | -    | -    | -    | -  | + |
| 5  | 女  | 20    | 双相情感障碍 | +    | -      | -  | -           | +  | +    | +    | +    | +  | - |
| 6  | 女  | 23    | 无      | -    | +      | -  | -           | +  | -    | -    | -    | -  | - |
| 7  | 男  | 22    | 抑郁     | +    | +      | -  | -           | -  | -    | +    | +    | +  | - |
| 8  | 女  | 20    | 无      | +    | +      | +  | +           | -  | -    | -    | -    | -  | - |
| 9  | 女  | 21    | 无      | -    | -      | -  | -           | +  | +    | -    | -    | -  | - |

注: +表示存在, -表示不存在

表2 患者服药剂量及最高血药浓度

Table 2 The oral dose and maximum plasma concentration of patients

| 序号 | 服药剂量(mg) | 服药至就诊间隔时间(h) | 最高血药浓度(mg/L) |
|----|----------|--------------|--------------|
| 1  | 2 400    | 2.0          | 5.1          |
| 2  | 不详       | 2.0          | 35.0         |
| 3  | 5 000    | 4.0          | 56.5         |
| 4  | 2 000    | 8.5          | 2.5          |
| 5  | 250      | 3.5          | 0.9          |
| 6  | 3 000    | 2.0          | 1.0          |
| 7  | 不详       | 20.0         | 2.0          |
| 8  | 3 750    | 1.0          | 3.8          |
| 9  | 2 500    | 8.5          | 拒绝           |

碍〔凝血酶原时间(PT)延长2~4 s、凝血酶原活动度(PTA)降低20%, D-二聚体水平升高14~40倍, 纤维蛋白降解产物(FDP)升高30倍〕、肝功能异常〔谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高2~3倍、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高3~6倍、总胆红素(TBiL)水平升高1~2倍〕、肌酸肌酶(CK)水平明显升高(大于参考上限40倍); 该2例患者肾功能大致正常。有1例(8号)患者出现室性心动过速伴低血压、意识障碍, 给予电除颤治疗后好转, 辅助检查未提示明显肝功能、凝血功能、CK等异常。其余6例(1号、4号、5号、6号、7号、9号)患者均未发生心脏骤停或恶性心律失常, 仅7号患者出现CK水平升高90倍, 考虑与肢体震颤相关, 余未见明显心脏、呼吸、肝脏、肾脏、凝血功能等异常。

### 2.3 治疗措施

2.3.1 洗胃治疗 根据服药剂量及服药至就诊间隔时间, 对7例(1号、2号、3号、4号、5号、6号、8号)患者进行洗胃治疗, 中位服药至就诊时间为2.0(4.0)h。另外2例(7号、9号)患者未进行洗胃治疗, 其中7

号患者就诊时间为服药后20 h, 间隔时间较长, 未予洗胃; 9号患者就诊时间为服药后8.5 h, 拒绝洗胃。

2.3.2 血液净化治疗 7例(1号、2号、3号、4号、6号、7号、8号)患者行血液灌流治疗, 服药至就诊间隔时间为1~20 h, 中位间隔时间为2.0(8.5)h, 血液灌流滤器型号为HA330, 每次血液灌流时间为2.0~2.5 h; 其中3号患者合并横纹肌溶解, 曾联合应用血液滤过治疗1次。5号患者合并锂中毒, 曾进行血液透析治疗2次, 血液灌流联合血液滤过治疗2次, 因其合并多种药物中毒, 并应用多种血液净化治疗, 情况特殊予以排除; 9号患者拒绝检查血药浓度, 并拒绝行血液灌流治疗, 予以排除。该7例患者首次血液灌流后复查盐酸地芬尼多血药浓度较前明显下降, 平均下降(47.51 ± 22.16)%, 见表3。

表3 首次血液灌流前后盐酸地芬尼多血药浓度

Table 3 The plasma concentration of patients before and after the first hemoperfusion

| 序号 | 血液灌流前盐酸地芬尼多血药浓度(mg/L) | 血液灌流后盐酸地芬尼多血药浓度(mg/L) | 下降值(mg/L) | 下降比例(%) |
|----|-----------------------|-----------------------|-----------|---------|
| 1  | 5.1                   | 2.0                   | 3.1       | 60.78   |
| 2  | 35.0                  | 10.2                  | 24.8      | 70.86   |
| 3  | 56.5                  | 42.5                  | 14.0      | 24.78   |
| 4  | 2.5                   | 1.3                   | 1.2       | 48.00   |
| 6  | 1.0                   | 0.9                   | 0.1       | 10.00   |
| 7  | 2.0                   | 0.9                   | 1.1       | 55.00   |
| 8  | 3.8                   | 1.4                   | 2.4       | 63.16   |

2.4 预后 9例患者经治疗后8例存活, 出院时存活率为88.9%, 8例患者出院时GCS评分均为15分。9例患者中2例出现心脏骤停, 1例(3号)死亡(住院天数184 d), CPC为5级; 另1例(2号)CPC为1级(住院天数30 d), 仅遗留记忆力减退、声嘶、双手震颤,

经康复锻炼有所好转。其余7例患者住院天数为1~11 d, 平均住院天数为(4.7±3.3) d, 见表4。

表4 患者入院和出院GCS评分、住院天数及预后情况

Table 4 The Glasgow Coma Scale score, hospitalization days and prognosis of patients

| 序号 | 入院GCS评分(分) | 出院GCS评分(分) | 住院天数(d) | 出院时是否存活 |
|----|------------|------------|---------|---------|
| 1  | 3          | 15         | 5       | 存活      |
| 2  | 3          | 15         | 30      | 存活      |
| 3  | 3          | -          | 184     | 死亡      |
| 4  | 15         | 15         | 2       | 存活      |
| 5  | 13         | 15         | 6       | 存活      |
| 6  | 15         | 15         | 5       | 存活      |
| 7  | 14         | 15         | 11      | 存活      |
| 8  | 3          | 15         | 3       | 存活      |
| 9  | 15         | 15         | 1       | 存活      |

注: GCS=格拉斯哥昏迷量表; -表示无相关数据

### 3 讨论

盐酸地芬尼多作为抗眩晕药物, 因其药效确切且不良反应较少, 广泛应用于临床, 但大剂量服用会造成急性中毒。研究报道盐酸地芬尼多具有抗组胺H1受体、抗胆碱能和奎尼丁样作用<sup>[9-11]</sup>, 过量服用, 抗组胺H1受体拮抗作用增强, 可表现为中枢神经系统症状, 包括嗜睡、镇静等精神改变; 抗胆碱能作用表现为口干、瞳孔散大、心率增快、低血压等, 以及肌张力改变、肢体震颤等反应<sup>[12]</sup>; 奎尼丁样作用可引起心肌坏死及不同程度的心律失常, 严重时出现心室颤动、室性逸搏、心室停搏等恶性心律失常, 严重的患者可出现呼吸循环衰竭而导致死亡。近年来关于盐酸地芬尼多中毒的病例报道时有发生, 国内报道多于国外, 主要为儿童误服及成人自杀中毒的个案或尸检报道<sup>[7, 13-15]</sup>, 而本研究为因大剂量服用盐酸地芬尼多急性中毒病例系列报道, 并首次动态监测报道了盐酸地芬尼多急性中毒病例的血药浓度。

国内曾有关于抢救盐酸地芬尼多中毒的病例报道<sup>[14, 16-18]</sup>, 均描述服药剂量, 遗憾的是未报道或检测其血药浓度, 给病情严重程度判断或诊治决策带来困难。2005年以后血药浓度检测方法逐渐开展<sup>[19]</sup>, 常为尸检报道<sup>[7, 16-18]</sup>。有研究通过回顾盐酸地芬尼多中毒致死患者尸检的血药浓度发现, 盐酸地芬尼多在心脏血液中的血药浓度为2.7~45.0 mg/L, 平均(17.11±14.74) mg/L<sup>[7]</sup>, 远超治疗剂量血药浓度上限(<0.5 mg/L)。但由于数据主要来源于尸检研究, 并不能真正等同于患者严重中毒及死亡前的外周血血药浓度。本文是首次报道和描述了临床应用盐酸地芬尼多血药浓度的病例系列研究, 结果发现盐酸地芬尼多血药浓度≥35 mg/L的2

例(2号、3号)患者均出现昏迷、呼吸衰竭、持续性低血压和心脏骤停, 住院时间长达30 d和184 d, 其中1例患者死亡。盐酸地芬尼多血药浓度≥3.8 mg/L的4例(1号、2号、3号、8号)患者均出现昏迷, GCS评分为3分, 其中3例患者伴有抽搐, 1例患者伴有室性心动过速和低血压。而在血药浓度≤2.5 mg/L的患者中, 中毒表现相对较轻, 主要为头晕、恶心呕吐、肢体乏力、肢体震颤等症状。提示血药浓度与临床表现、病情严重程度关系一致, 血药浓度越高病情越重, 检测血药浓度有助于病情和预后的评估。此外还发现患者服药剂量与检测所得最高血药浓度并不总是呈正比, 例如1号患者与6号患者均为服药后2 h至医院就诊, 分别口服盐酸地芬尼多2 400 mg、3 000 mg, 但最高血药浓度检测分别为5.1 mg/L、1.0 mg/L, 1号患者出现明显意识障碍, 就诊时为昏迷状态, 而6号患者初始无症状, 后来仅表现出头晕、精神行为异常等不适, 提示相比服药剂量, 血药浓度对评估疾病严重程度有更可靠的参考价值。

报道中4例(1号、2号、3号、8号)患者入院时昏迷, GCS评分为3分, 经治疗其中3例患者GCS评分为15分, 病情好转出院; 余1例(3号)患者经历心脏骤停后, GCS评分无改善, CPC为5级, 最终死亡。提示通过积极治疗, 大多数中枢神经系统功能症状可逆, 但若出现心脏骤停后脑损伤所致意识障碍有可能难以恢复。心脏骤停是全身组织和器官供血供氧的骤然停止, 严重威胁生命, 即使经抢救恢复自主循环, 缺血再灌注损伤等病理生理机制也会导致心脏骤停后综合征, 严重影响预后。如何避免严重中毒患者发展为心脏骤停是治疗的关键点之一。本报道有2例(2号、3号)患者因盐酸地芬尼多急性中毒引发心脏骤停。此前国内也有少量相关个案报道, 地芬尼多急性中毒后引发心律失常表现为室性心动过速、室性逸搏和反复心室颤动<sup>[13-14]</sup>, 其中商卓等<sup>[13]</sup>报道的1例青年女性盐酸地芬尼多中毒患者发生心脏骤停前, 表现为昏迷、持续性低血压和呼吸衰竭, 与本文报道的发生心脏骤停后死亡的3号患者表现一致。提示出现昏迷、持续性低血压和呼吸衰竭发展为心脏骤停的可能性明显增加, 临床需要警惕这些表现, 并予以积极干预。体外膜肺氧合(ECMO)技术为缺氧的组织器官提供充足的血液和氧气, 从而减轻组织器官损伤, 改善并促进心、肺、脑等重要脏器功能的恢复。对严重中毒患者或造成心脏骤停患者及时给予干预治疗, 可能有利于挽救严重中毒患者生命, 国外已有其他药物所致严重中毒ECMO救治成功的经验<sup>[20-22]</sup>, 值得借鉴和进一步研究。

至今为止, 盐酸地芬尼多无特效解毒剂, 口服盐酸地芬尼多中毒治疗需尽早实施洗胃导泻, 阻止和减少胃肠道吸收入血。应用一次性洗胃装置可能缩短准备时

间,缩短洗胃总时间,从而尽快减少药物经上消化道吸收入血<sup>[23]</sup>。已入血药物,需要尽快采取措施予以清除,减少其毒理作用,降低药物对全身脏器的损害,改善预后。除大量补液利尿及碱化尿液治疗外,同时采用血液灌流、血液透析或血液滤过等血液净化可能是重要的治疗措施。我国曾有应用血液透析治疗成功的个案报道<sup>[24]</sup>,近年来也有利用血液灌流或血液滤过治疗清除盐酸地芬尼多的报道<sup>[8, 13]</sup>,本文是首次对血液净化治疗过程中血药浓度变化规律进行报道的研究。对9例患者中的8例进行血液灌流治疗,由于其中1例应用多种血液净化方式予以排除,通过对7例患者分析发现首次血液灌流前后的血药浓度有较为明显的下降趋势。血液透析、血液滤过也有成功治疗盐酸地芬尼多中毒的个案报道,但治疗效果需要更多病例研究予以证实。

总之,检测血药浓度变化有助于评估盐酸地芬尼多急性中毒患者的病情严重程度和预后。目前无盐酸地芬尼多中毒和致死血药浓度的诊断标准,本报道所提供的数据可作为一定参考。盐酸地芬尼多急性中毒患者的临床表现多样,并不特异,遇到无基础疾病,突发意识障碍、精神行为异常、抽搐等表现的患者需警惕盐酸地芬尼多药物中毒的可能,当患者出现昏迷、持续性低血压和呼吸衰竭时,要特别警惕进一步发生恶性心律失常、甚至心脏骤停的风险,应及早给予积极干预。血液净化治疗中血液灌流可较为有效地减低血药浓度,其他血液净化方式需要更多研究评估其疗效。

作者贡献:葛洪霞、马青变、郭治国进行文章的构思,负责文章的质量控制及审校;赵鸿、安玉平进行病例资料收集和整理;赵鸿、葛洪霞进行文献检索;赵鸿、郭治国进行结果的分析与解释;赵鸿撰写论文;郭治国进行论文的修订;马青变、郭治国对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] Diphenidol (vontrol) [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 1967, 9 (23): 91-92.

[2] FUTAKI T, KITAHARA M, MORIMOTO M. Menière's disease and diphenidol. A critical analysis of symptoms and equilibrium function tests [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1975, 330: 120-128.

[3] DECHÊNE J P, DESROSIERS R. Control of postoperative nausea and vomiting: a comparative study of diphenidol (vontrol) and dimenhydrinate (Gravol) [J]. *Can Anaesth Soc J*, 1968, 15 (4): 369-377. DOI: 10.1007/BF03006962.

[4] 吴芬, 郭真君, 曾媛, 等. 盐酸地芬尼多的研究进展 [J]. *中国药师*, 2019, 22 (7): 1323-1328. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.07.038.

WU F, GUO Z J, ZENG Y, et al. Research progress in difenidol hydrochloride [J]. *China Pharm*, 2019, 22 (7): 1323-1328. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.07.038.

[5] MARCELÍN-JIMÉNEZ G, MORALES-MARTÍNEZ M, ANGELES-MORENO A P, et al. Ultra-fast chromatographic micro-assay for quantification of diphenidol in plasma: application in an oral multi-dose switchability trial [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22 (10): 1143-1148. DOI: 10.1002/bmc.1037.

[6] 王晓英, 李敬来, 孔爱英, 等. GC/MS法测定人血浆中地芬尼多药物浓度及其在药代动力学研究中的应用 [J]. *解放军药学学报*, 2010, 26 (6): 500-502, 512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2010.06.09.

WANG X Y, LI J L, KONG A Y, et al. GC/MS method for determination of difenidol in Chinese healthy volunteers and its application in pharmacokinetics [J]. *Pharm J Chin People's Liberation Army*, 2010, 26 (6): 500-502, 512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2010.06.09.

[7] ZHANG L, MA J H, LI S X, et al. Fatal diphenidol poisoning: a case report and a retrospective study of 16 cases [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2015, 11 (4): 570-576. DOI: 10.1007/s12024-015-9709-1.

[8] 黄中会, 叶文. 严重盐酸地芬尼多中毒抢救成功一例 [J]. *健康必读*, 2020 (17): 25.

[9] VAROLI L, ANGELI P, BURNELLI S, et al. Synthesis and antagonistic activity at muscarinic receptor subtypes of some 2-carbonyl derivatives of diphenidol [J]. *Bioorg Med Chem*, 1999, 7 (9): 1837-1844. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00124-8.

[10] VAROLI L, ANGELI P, BUCCIONI M, et al. Synthesis and antagonistic activity at muscarinic receptor subtypes of some derivatives of diphenidol [J]. *Farmaco*, 2003, 58 (9): 651-657. DOI: 10.1016/S0014-827X(03)00100-9.

[11] VAROLI L, ANDREANI A, BURNELLI S, et al. Diphenidol-related diamines as novel muscarinic M4 receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18 (9): 2972-2976. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.03.061.

[12] 廖世军. 眩晕导致急性锥体外系反应 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2003, 11 (2): 95. DOI: 10.3969/j.issn.1006-351X.2003.02.037.

[13] 商卓, 张彧. 重度盐酸地芬尼多中毒抢救成功1例 [J]. *中国急救医学*, 2005, 25 (8): 580. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2005.08.038.

[14] 刘振兴, 艾芬. 盐酸地芬尼多中毒致呼吸心跳骤停1例 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (12): 864-865. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.12.015.

LIU Z X, AI F. Diphenidol hydrochloride poisoning caused respiratory cardiac arrest: a case report [J]. *J Clin Emerg*, 2018, 19 (12): 864-865. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.12.015.

[15] 孙弋阳, 余辉. 误服盐酸地芬尼多中毒1例 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22 (24): 1876, 1904. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2007.24.027.

SUN Y Y, YU H. Case report of rescuing poisoning caused by mistaking difenidol hydrochloride tablets [J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2007, 22 (24): 1876, 1904. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2007.24.027.

# 速度时间积分指导慢性阻塞性肺疾病合并感染性休克患者液体治疗的临床研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

於江泉<sup>1,2</sup>, 郑瑞强<sup>2\*</sup>, 朱进<sup>3</sup>, 赵媛<sup>2</sup>, 杨朋磊<sup>1,4</sup>

**【摘要】** 背景 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者通常合并右心功能不全,合并感染性休克时应用中心静脉压(CVP)指导液体治疗的价值甚微。随着超声在重症医学科的广泛应用,床边获取患者左心室流出道速度时间积分(VTI)已成为可能,VTI近似于心脏每搏量,用这一参数反映患者的容量反应性较中心静脉压具有明显优势。目的 探讨VTI指导COPD合并感染性休克患者液体治疗的临床效果。方法 选取2017年3月—2018年6月江苏省苏北人民医院重症医学科收治的COPD合并感染性休克患者。采用随机数字表法将患者分为CVP组、全心舒张末期容积指数(GEDVI)组和VTI组。CVP组根据CVP进行液体治疗,使CVP达到15 mm Hg为终点;GEDVI组根据GEDVI进行液体治疗,使GEDVI达到800 ml/m<sup>2</sup>;VTI组根据液体治疗后VTI增加幅度指导液体治疗,直至VTI增加<15%。收集患者的临床资料〔年龄、性别、入ICU时急性生理与慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分、平均动脉压、CVP、血乳酸水平、氧合指数以及合并肺动脉高压情况〕及液体治疗前后相关数据(患者6 h液体复苏量,6 h、24 h去甲肾上腺素用量,24 h液体复苏量,24 h血乳酸水平,24 h血乳酸清除率,72 h APACHE II评分、72 h SOFA评分,肾脏替代治疗率,机械通气时间,ICU住院时间,病死率)并比较。结果 3组患者6 h液体复苏量、6 h去甲肾上腺素用量、24 h血乳酸水平、24 h血乳酸清除率、72 h APACHE II评分、72 h SOFA评分、肾脏替代治疗率、机械通气时间、ICU住院时间、病死率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GEDVI组、VTI组24 h液体复苏量多于CVP组( $P<0.05$ )。VTI组24 h去甲肾上腺素用量少于CVP组及GEDVI组( $P<0.05$ )。结论 以VTI指导的COPD合并感染性休克患者的液体治疗,能准确评估患者所需液体治疗量,明显降低患者去甲肾上腺素用量。

**【关键词】** 肺疾病,慢性阻塞性;休克;速度时间积分;全心舒张末期容积指数;液体治疗;治疗结果

**【中图分类号】** R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.003

於江泉,郑瑞强,朱进,等.速度时间积分指导COPD合并感染性休克患者液体治疗的临床研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2945-2949. [www.chinagp.net]

YU J Q, ZHENG R Q, ZHU J, et al. Velocity time integral guides fluid therapy for COPD patients with septic shock: a clinical study [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2945-2949.

**Velocity Time Integral Guides Fluid Therapy for COPD Patients with Septic Shock: a Clinical Study** YU Jiangquan<sup>1,2</sup>, ZHENG Ruiqiang<sup>1,2\*</sup>, ZHU Jin<sup>3</sup>, ZHAO Yuan<sup>2</sup>, YANG Penglei<sup>1,4</sup>

1. Yangzhou University Clinical Medical College, Yangzhou 225001, China

2. Intensive Care Unit, Northern Jiangsu People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China

3. Intensive Care Unit, Taizhou Fourth People's Hospital, Taizhou 225300, China

4. Dalian Medical University, Dalian 116044, China

\*Corresponding author: ZHENG Ruiqiang, Chief physician; E-mail: 18051060659@163.com

**【Abstract】** **Background** Central venous pressure (CVP) provides little value for guiding fluid therapy for septic shock in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients as they often have right heart insufficiency. The widespread application of ultrasound in the ICU has made bed-side measurement of left ventricular outflow tract velocity-time integral (LVOT VTI) become possible, which is superior to CVP in reflecting volume responsiveness as it is similar to the stroke volume. **Objective** To examine the clinical value of LVOT VTI in guiding fluid therapy for COPD patients with septic shock. **Methods** COPD patients with septic shock were selected from the Intensive Care Unit, Northern Jiangsu People's Hospital of

基金项目:江苏省卫生计生委面上项目(H201660);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016318);扬州市社会发展计划面上项目(YZ2018075)

1. 225001 江苏省扬州市,扬州大学临床医学院 2. 225001 江苏省扬州市,江苏省苏北人民医院重症医学科 3. 225300 江苏省泰州市第四人民医院重症医学科 4. 116044 辽宁省大连市,大连医科大学

\*通信作者:郑瑞强,主任医师;E-mail: 18051060659@163.com

本文数字出版日期:2021-06-02

Jiangsu Province from March 2017 to June 2018, and randomized into CVP group (treated with fluid therapy guided by CVP, till CVP reaching 15 mm Hg), global end-diastolic volume index (GEDVI) group (treated with fluid therapy guided by GEDVI, till GEDVI reaching 800 ml/m<sup>2</sup>), and VTI group (treated with fluid therapy guided by LVOT VTI, till the increase of LVOT VTI <15%). Baseline data (age, gender, APACHE II score, SOFA score, mean arterial pressure, CVP, blood lactate, oxygenation index, and pulmonary hypertension prevalence at ICU admission), fluid treatment-related data (the volume of fluid administered and norepinephrine dosage during the first six and 24 hours of resuscitation, blood lactate level and blood lactate clearance during the first 24 hours of resuscitation, APACHE II score and SOFA score during the first 72 hours of resuscitation), renal replacement therapy rate, mechanical ventilation time, ICU hospital stay, and in-hospital mortality were compared between the groups. **Results** Three groups showed statistically significant differences in the volume of fluid administered and norepinephrine dosage during the first 24 hours of resuscitation ( $P<0.05$ ), but showed no significant differences in the volume of fluid administered and norepinephrine dosage during the first six hours of resuscitation, blood lactate level and blood lactate clearance during the first 24 hours of resuscitation, APACHE II score and SOFA score during the first 72 hours of resuscitation, renal replacement therapy rate, mechanical ventilation time, ICU hospital stay, and in-hospital mortality ( $P>0.05$ ). CVP group received less volume of fluid during the first 24 hours of resuscitation than other groups ( $P<0.05$ ). VTI group used less norepinephrine dosage during the first 24 hours of resuscitation than other groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion**

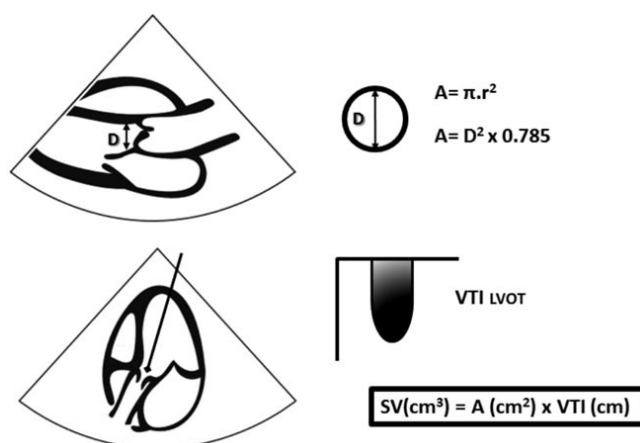
LVOT VTI used in fluid therapy may help to evaluate the required fluid volume more accurately and reduce the dosage of norepinephrine more significantly, so it may have a good clinical application prospect.

**【Key words】** Pulmonary disease, chronic obstructive; Shock; Velocity time integral; Global end-diastolic volume index; Fluid therapy; Treatment outcome

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者因慢性缺氧、肺毛细血管结构性改变, 易导致肺动脉高压、右心功能不全<sup>[1-3]</sup>, 中心静脉压 (central venous pressure, CVP) 很难反映患者全身真实血容量状态。COPD 患者合并感染性休克时应用 CVP 指导液体治疗的价值甚微, 尽管 2016 年拯救脓毒症指南 (surviving sepsis campaign, SSC) 推荐应用动态血流动力学判断患者对液体治疗是否有反应<sup>[4]</sup>, 但并未明确指出使用哪种参数最合适。有研究认为下腔静脉变异率指导感染性休克患者液体治疗有明显优势<sup>[5]</sup>。但对于 COPD 患者, 由于存在右心功能不全, 下腔静脉增宽, 加上机械通气的影响, 下腔静脉变异率受到的干扰因素就更大, 很难用来指导 COPD 合并感染性休克患者的液体治疗。随着超声在重症医学学科的广泛应用, 使用超声技术在床边获取患者左心室流出道速度时间积分 (velocity time integral, VTI) 已成为可能, 目前认为左心室流出道流出的血流 (等同于心搏出量) 近似圆柱体, 此圆柱体直径与患者左心室固有的结构有关, 不易受到其他因素的影响, 因此心脏每搏输出量与左心室 VTI 线性相关, 通过心脏超声可以测得 VTI 来反映每搏输出量<sup>[6]</sup> (图 1)。本研究拟探讨以 VTI 为导向的 COPD 合并感染性休克患者液体治疗的临床效果。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 3 月—2018 年 6 月江苏省苏北人民医院重症医学科收治的 COPD 合并感染性休克患者。本研究符合医学伦理学标准并得到本院医学伦理委员会的批准同意 (2016KY-095), 患者



注: A= 面积, VTI= 速度时间积分, LVOT= 左心室流出道

图 1 速度时间积分估算心脏每搏量的原理

Figure 1 Principle of velocity time integral for estimating the stroke volume

家属均签署知情同意书。临床试验注册号: ChiCTR-INR-17011012。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合 2016 年慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 指南关于 COPD 的诊断标准<sup>[1]</sup>; (2) 符合 2016 年 SSC 关于感染性休克的诊断标准<sup>[4]</sup>; (3) 行有创机械通气。

1.1.2 排除标准 急性心肌梗死、严重心律失常影响 VTI 测量 (如心房颤动等)、严重右房室反流、主动脉瓣反流、预计 24 h 内死亡的患者。

1.2 研究方法 采用随机数字表法将患者分为 CVP 组、全心舒张末期容积指数 (global end-diastolic volume

index, GEDVI) 组和 VTI 组。收集所有患者的临床资料及液体治疗前后相关数据。

1.2.1 临床资料 包括人口学资料、入 ICU 时急性生理与慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭估计 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分、纳入研究时平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、CVP、血乳酸、氧合及是否合并肺动脉高压。记录 3 组患者 6、24 h 液体复苏量, 6、24 h 去甲肾上腺素用量, 24 h 血乳酸, 24 h 血乳酸清除率, 72 h APACHE II 评分和 SOFA 评分, 机械通气时间, ICU 住院时间, ICU 病死率、是否需要连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)。

1.2.2 血流动力学监测 CVP 组及 GEDVI 组患者均放置颈内或锁骨下中心静脉导管, 并接监护仪测压装置 (Spacelabs medical, 美国) 测 CVP; GEDVI 组同时置入股动脉 PiCCO 导管, 连接 PiCCO 监测装置 (Pulsion Medical Systems, 德国), GEDVI 通过热稀释法, 经 3 次注射冰盐水 15 ml, 由 PiCCO 监测仪测得, 取平均值。VTI 组由主治医生决定是否行有创血流动力学监测。测量时, 患者均给予有效镇痛、镇静, 重症监护室疼痛观察工具法 (Critical care Pain Observation Tool, CPOT) 评分 0~2 分, RASS 评分 -2~0 分, 避免因呼吸窘迫导致测量误差。

1.2.3 液体治疗及去甲肾上腺素的使用 液体治疗均给予晶体液, 在给予初始 30 ml/kg 的液体复苏后, 若患者 MAP ≤ 65 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 则持续泵入去甲肾上腺素使 MAP>65 mm Hg。CVP 组液体治疗以 CVP 达到 15 mm Hg 为终点或者停用去甲肾上腺素, GEDVI 组以 GEDVI 达到 800 ml/m<sup>2</sup> 为终点或者停用去甲肾上腺素, VTI 组先测定基础值, 紧接着行液体负荷试验 (15 min 内快速输注 300 ml 晶体液), 若 VTI 较前提高 ≥ 15%, 继续液体负荷试验, 直至 VTI 增加 <15%, 或者停用去甲肾上腺素。CVP、GEDVI、VTI 达标或者停用去甲肾上腺素后, 停止积极的液体治疗方案, 入液量仅维持生理需要量, 约 100 ml/h。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行处理。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 HSD 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者临床资料 共选取 65 例患者, 8 例患者被排除 (其中 1 例合并急性心肌梗死, 4 例严重右房室反流, 2 例 24 h 内预期死亡, 1 例未取得知情同意), 最终 57 例患者纳入研究, GOLD 分级为 2~4 级。CVP 组 17 例、GEDVI 组 21 例、VTI 组 19 例, 3 组患者年龄、性别、

APACHE II 评分、SOFA 评分和入 ICU 时 MAP、CVP、血乳酸水平、氧合以及合并肺动脉高压情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组患者临床资料比较

| 项目                       | CVP 组<br>(n=17) | GEDVI 组<br>(n=21) | VTI 组<br>(n=19) | F( $\chi^2$ )<br>值 | P 值   |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------------------|-------|
| 年龄 (岁)                   | 72.9 ± 4.7      | 75.0 ± 4.0        | 74.9 ± 5.4      | 1.652              | 0.207 |
| 性别 (男/女)                 | 10/7            | 13/8              | 11/8            | 0.599 <sup>a</sup> | 0.802 |
| 入 ICU 时 APACHE II 评分 (分) | 19.7 ± 4.3      | 18.8 ± 3.8        | 19.4 ± 4.1      | 1.431              | 0.362 |
| 入 ICU 时 SOFA 评分 (分)      | 14.0 ± 2.2      | 13.1 ± 2.7        | 13.9 ± 3.1      | 1.873              | 0.186 |
| 入 ICU 时 MAP (mm Hg)      | 49 ± 7          | 48 ± 6            | 48 ± 8          | 1.381              | 0.486 |
| 入 ICU 时 CVP (mm Hg)      | 8 ± 1           | 7 ± 2             | 8 ± 2           | 1.547              | 0.301 |
| 入 ICU 时血乳酸 (mmol/L)      | 5.3 ± 2.1       | 5.8 ± 1.9         | 5.7 ± 1.1       | 1.739              | 0.192 |
| 入 ICU 时氧合 (mm Hg)        | 159 ± 25        | 149 ± 12          | 150 ± 20        | 2.011              | 0.130 |
| 合并肺动脉高压 [n (%)]          | 14 (82.4)       | 15 (71.4)         | 15 (78.9)       | 0.575 <sup>a</sup> | 0.954 |

注: APACHE II = 急性生理与慢性健康状况评分系统, SOFA = 序贯器官衰竭估计, MAP = 平均动脉压, CVP = 中心静脉压, GEDVI = 全心舒张末期容积指数, VTI = 速度时间积分; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

2.2 治疗后 3 组临床指标比较 3 组患者 6 h 液体复苏量、6 h 去甲肾上腺素用量、24 h 血乳酸、24 h 血乳酸清除率、72 h APACHE II 评分、72 h SOFA 评分、肾脏替代治疗率、机械通气时间、ICU 住院时间、病死率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 3 组患者 24 h 液体复苏量、24 h 去甲肾上腺素用量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); GEDVI 组、VTI 组 24 h 液体复苏量多于 CVP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。VTI 组 24 h 去甲肾上腺素用量少于 CVP 组及 GEDVI 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 3 讨论

重症感染是 ICU 中的常见问题, 每年全球有数百万患者并发感染性休克<sup>[7-8]</sup>, 死亡率高达 25% 以上。早期积极液体治疗, 确保患者适当的前负荷, 保证有效心输出量能明显降低病死率<sup>[9-11]</sup>。但目前对于液体治疗还存在许多问题, 由于近几年几个大规模多中心的随机对照研究显示, 以 CVP 以及混合静脉血氧饱和度为中心的早期目标性液体治疗方案并不能降低病死率<sup>[12-14]</sup>, 因此 2016 年 SSC 推荐根据患者对血容量的反应来指导液体治疗<sup>[4]</sup>, 通过一些动态指标来观察患者是否存在容量反应性, 比如被动抬腿试验、下腔静脉变异度等<sup>[5, 15]</sup>, 但指南并没有明确哪种方法更有优势。由于 COPD 患者常合并右心功能不全, 下腔静脉增宽加上机械通气等因素, 上述判断容量反应性的方法受干扰较大, 指导液体治疗准确性也较差。

本课题组前期研究显示, 对于 COPD 合并感染性休克的患者, 用 GEDVI 来指导液体治疗, 较单纯应用 CVP 指导液体治疗有更好的临床价值<sup>[16-17]</sup>。

**表 2** 治疗后三组患者主要临床指标比较  
**Table 2** Comparison of main clinical indicators of three groups after treatment

| 组别            | 例数 | 6 h 液体复苏量 (ml)  | 24 h 液体复苏量 (ml)              | 6 h 去甲肾上腺素用量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 24 h 去甲肾上腺素用量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 24 h 血乳酸 (mmol/L) |
|---------------|----|-----------------|------------------------------|---|--|-------------------|
| CVP 组         | 17 | 3 862.5 ± 723.7 | 5 901.8 ± 689.5              | 0.35 ± 0.17   | 0.21 ± 0.14  | 3.21 ± 1.83       |
| GEDVI 组       | 21 | 4 397.6 ± 701.3 | 6 452.1 ± 579.5 <sup>a</sup> | 0.34 ± 0.15   | 0.20 ± 0.12  | 3.41 ± 1.42       |
| VTI 组         | 19 | 4 308.5 ± 703.4 | 6 397.4 ± 648.7 <sup>a</sup> | 0.27 ± 0.14   | 0.11 ± 0.09 <sup>ab</sup>  | 3.03 ± 1.76       |
| $F(\chi^2)$ 值 |    | 2.977           | 4.028                        | 1.963   | 3.358  | 1.633             |
| $P$ 值         |    | 0.060           | 0.022                        | 0.251   | 0.042  | 0.361             |

| 组别            | 24 h 血乳酸清除率 (%) | 72 h APACHE II 评分 (分) | 72 h SOFA II 评分 (分) | 肾脏替代治疗 [n (%)]     | 机械通气时间 (h)   | ICU 住院时间 (d) | 病死率 [n (%)]        |
|---------------|-----------------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
| CVP 组         | 39.0 ± 9.0      | 16.3 ± 4.1            | 12.1 ± 2.8          | 2 (11.8)           | 113.3 ± 15.3 | 9.3 ± 1.3    | 3 (17.6)           |
| GEDVI 组       | 41.7 ± 9.2      | 15.6 ± 3.1            | 11.7 ± 2.1          | 3 (14.3)           | 107.5 ± 18.6 | 8.5 ± 1.4    | 3 (14.3)           |
| VTI 组         | 44.8 ± 6.1      | 14.9 ± 3.5            | 11.1 ± 2.5          | 3 (15.8)           | 102.1 ± 12.2 | 8.4 ± 1.2    | 4 (21.1)           |
| $F(\chi^2)$ 值 | 1.873           | 1.781                 | 1.547               | 0.546 <sup>c</sup> | 2.032        | 1.971        | 0.761 <sup>c</sup> |
| $P$ 值         | 0.322           | 0.335                 | 0.426               | 1.000              | 0.114        | 0.131        | 0.909              |

注：与 CVP 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 GEDVI 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；<sup>c</sup>为  $\chi^2$  值

但 GEDVI 仍仅是对容量状态的反映，虽然比 CVP 有进步，但并不能准确反映患者心输出量在液体治疗后的变化。VTI 是一种无创的可以在床边快速获取的参数，能准确反映心输出量，并且受机械通气等因素干扰较少。本研究结果显示，GEDVI 组、VTI 组 24 h 液体复苏量多于 CVP 组，VTI 组 24 h 去甲肾上腺素用量少于 CVP 组及 GEDVI 组，表明 GEDVI 及 VTI 较 CVP 能更好地反映 COPD 合并感染性休克患者的容量状态，VTI 较 CVP、GEDVI 能更好地反映患者液体治疗后心输出量增加状况，从而避免了压力指标及容量指标的局限性，液体治疗更加充分。24 h 血乳酸、24 h 乳酸清除率、肾脏替代治疗率及病死率三组比较无显著差异，尽管机械通气时间、住院时间三组间比较无统计学差异，但机械通气时间 VTI 组较 CVP 组缩短，住院时间 VTI 组也较 GEDVI 组和 CVP 组缩短。这表明经过充分液体治疗后，患者血液循环能更快稳定，为争取尽早拔管创造了有利条件，使得机械通气时间明显缩短。3 组住院时间以及病死率比较无统计学差异，可能与纳入研究的病例数较少有关。

**本研究局限性：**

(1) 对于纳入研究的不同组别患者右心功能状态缺乏准确的评估，对于患者的肺动脉压力仅是入组时超声的筛查，并没有通过有创的方法进行准确测量，也没有对患者的左心功能进行评价，这些均可能导致研究结果发生偏差。(2) 纳入的病例数较少，仅是单中心研究，尽管速度时间积分 (VTI) 组机械通气时间及 ICU 住院时间略低于其他两个组，但三组比较并无明显统计学差异，故随样本量的扩大会不会出现统计学差异，需要进一步深入研究。

综上所述，对于 COPD 合并感染性休克患者应用 VTI 指导液体治疗较压力指标及容量指标更合适。

作者贡献：於江泉负责文章的构思及撰写论文；郑瑞强负责研究设计，对文章进行质量控制、整体负责；朱进及赵媛负责整理及撰写论文；杨朋磊负责收集病例。本文无利益冲突。

**参考文献**

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) : Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [EB/OL]. [2020-11-15]. <http://www.goldcopd.org>.

[2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (14) : 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436x.2017.14.001.

Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) Diagnosis and Treatment Expert Group. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) Diagnosis and Treatment Expert Consensus in China (Updated Version 2017) [J]. International Journal of Respiration, 2017, 37 (14) : 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436x.2017.14.001.

[3] 封敏, 黄晓颖, 王佩芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病毒感染分析及对气道炎症的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (16) : 2477-2480. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-173183.

FENG M, HUANG X Y, WANG P F, et al. Analysis of viral infection of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on airway inflammation [J]. Chin J Nosocomiology, 2018, 28 (16) : 2477-2480. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-173183.

[4] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (3) : 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.

- [5] CHARBONNEAU H, RIU B, FARON M, et al. Predicting preload responsiveness using simultaneous recordings of inferior and superior vena cavae diameters [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (5): 1-9. DOI: 10.1186/s13054-014-0473-5.
- [6] BLANCO P, AGUIAR F M, BLAIVAS M. Rapid ultrasound in shock (RUSH) velocity-time integral: a proposal to expand the RUSH protocol [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34 (9): 1691-1700. DOI: 10.7863/ultra.15.14.08059.
- [7] MARIK P E, FARKAS J D. The changing paradigm of sepsis: early diagnosis, early antibiotics, early pressors, and early adjuvant treatment [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (10): 1690-1692. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003310.
- [8] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [9] VAN ZANTEN A R, BRINKMAN S, ARBOUS M S, et al. Guideline bundles adherence and mortality in severe Sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (8): 1890-1898. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000297.
- [10] TANIGUCHI L U, BIERRENBACH A L, TOSCANO C M, et al. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010 [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 608. DOI: 10.1186/s13054-014-0608-8.
- [11] LEVY M M, ARTIGAS A, PHILLIPS G S, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (12): 919-924. DOI: 10.1016/S1473-3099 (12) 70239-6.
- [12] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, SANDRA L PEAKE, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.
- [13] PROCESS INVESTIGATORS, YEALY D M, KELLUM J A, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
- [14] MOUNCEY P R, OSBORN T M, POWER G S, et al. ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.
- [15] MICHARD F, BOUSSAT S, CHEMLA D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (1): 134-138. DOI: 10.1164/ajrcm.162.1.9903035.
- [16] YU J Q, ZHENG R Q, LIN H, et al. Global end-diastolic volume index vs CVP goal-directed fluid resuscitation for COPD patients with septic shock: a randomized controlled trial [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35 (1): 101-105. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.10.015.
- [17] 於江泉, 郑瑞强, 林华, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并感染性休克患者复苏临床效果的观察 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23 (4): 775-777.
- YU J Q, ZHENG R Q, LIN H, et al. Clinical effect of GEDI applied to guide fluid resuscitation on patients combined with chronic obstructive pulmonary disease and septic shock [J]. *Chin J Nosocomiology*, 2013, 23 (4): 775-777.
- (收稿日期: 2021-02-14; 修回日期: 2021-05-19)  
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 2944 页)

- [16] 王声祥, 盛开, 刘俊亭, 等. 地芬尼多致死一例及其体内代谢物的分析 [J]. *质谱学报*, 2009 (增刊): 122-123.
- [17] 刘国斌. 地芬尼多中毒死亡 1 例分析 [J]. *刑事技术*, 2008 (2): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1008-3650.2008.02.041.
- [18] 严赫, 代号, 王雪尔, 等. 大剂量地芬尼多中毒死亡法医学鉴定 1 例 [J]. *中国法医学杂志*, 2019, 34 (5): 511, 513. DOI: 10.13618/j.issn.1001-5728.2019.05.023.
- [19] HERNÁNDEZ J, MARCELÍN-JIMÉNEZ G, RIVERA L, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female Mexican population [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38 (4): 746-750. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.01.037.
- [20] DE LANGE D W, SIKMA M A, MEULENBELT J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013, 51 (5): 385-393. DOI: 10.3109/15563650.2013.800876.
- [21] COLE J B, OLIVES T D, ULICI A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for poisonings reported to US poison centers from 2000 to 2018: an analysis of the national poison data system [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (8): 1111-1119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004401.
- [22] LEWIS J, ZARATE M, TRAN S, et al. The recommendation and use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in cases reported to the California poison control system [J]. *J Med Toxicol*, 2019, 15 (3): 169-177. DOI: 10.1007/s13181-019-00704-3.
- [23] 冯玉玺, 孔祥领, 王冬梅, 等. 一次性灭菌洗胃组件包的研制应用及对中毒患者洗胃的效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (2): 240-243. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.02.025.
- FENG Y X, KONG X L, WANG D M, et al. Development of disposable sterilized gastric lavage package and its effect of application on poisoned patients with gastric lavage [J]. *Chin Gen Pract*, 2017, 20 (2): 240-243. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.02.025.
- [24] 王淑英, 汪坤. 血液透析治疗盐酸地芬尼多中毒性休克一例 [J]. *中华全科医师杂志*, 2007, 6 (8): 460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2007.08.023.
- (收稿日期: 2020-10-30; 修回日期: 2021-03-22)  
(本文编辑: 张小龙)

· 论著 ·

## 广东省肺功能检查应用现状调查与分析

吴仲平, 郑劲平, 沈北兰, 吴巧慧, 钟丽萍, 高怡\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 背景 肺功能检查是呼吸系统疾病重要的检查手段之一, 国务院在“十三五卫生与健康规划”和健康中国行动(2019—2030年)中均提出将肺功能检查纳入常规检查项目, 并提高基层医疗机构的肺功能检查能力, 但据2002年相关报道, 肺功能在全国开展率低, 发展不平衡。**目的** 了解广东省肺功能检查的应用现状及在发展过程中亟需改进的问题。**方法** 抽取2016年广东省内21个地级市不同级别的医疗机构771家, 其中三级、二级、一级、未定级医院分别有141、327、137、166家, 由课题科研助理和医学顾问助理组成的研究人员经过统一培训合格后亲自前往调查地点, 对医务人员进行面对面访问。**结果** 771家医疗机构有效完成调查问卷, 30.35%(234/771)的医院已开展肺功能检查, 其中二、三级医院分别占44.9%、47.4%。开展项目主要有肺通气功能检查(100.0%)、支气管舒张试验(79.1%)、支气管激发试验(51.7%)。在通气功能检查方面: 64.5%的医院经常对肺量计进行定标; 23.5%的医院使用正常低限(LLN)为第1秒用力呼气末容积(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)结果判断标准; 58.1%的医院使用五分法进行结果分度评估; 38.9%的医院仅在报告单上打印1次测试数据和图形。43.3%(334家)的医院肺功能工作人员曾参与肺功能相关培训, 分别有82.6%和17.4%参与短期培训(1~5 d)和长期培训(1~3个月)。**结论** 广东省肺功能检查的普及率仍较低, 开展仍不平衡, 基层医院少, 且开展项目单一。肺功能检查方法、质控、报告格式和结果解读均欠缺规范。肺功能从业人员亟待加强规范化培训。

**【关键词】** 肺疾病; 诊断技术, 呼吸系统; 呼吸功能试验; 调查问卷; 质量控制

**【中图分类号】** R 563 R 44 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.553

吴仲平, 郑劲平, 沈北兰, 等. 广东省肺功能检查应用现状调查与分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2950-2954. [www.chinagp.net]

WU Z P, ZHENG J P, SHEN B L, et al. Investigation of the application of pulmonary function tests in Guangdong Province [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2950-2954.

**Investigation of the Application of Pulmonary Function Tests in Guangdong Province** WU Zhongping, ZHENG Jinping, SHEN Beilan, WU Qiaohui, ZHONG Liping, GAO Yi\*

The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/National Clinical Research Center of Respiratory Disease/State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, Guangzhou 510120, China

\*Corresponding author: GAO Yi, Associate professor; E-mail: misstall2@163.com

**【Abstract】** **Background** Pulmonary function tests are key means for detecting respiratory diseases. The 13th Five-Year Plan on hygiene and healthcare (2016—2020) and Healthy China Action (2019—2030) plan issued by the State Council of the People's Republic of China proposed that pulmonary function tests shall be listed as the routine tests and pulmonary function detection capability in primary care shall be improved. However, according to relevant reports in 2002, pulmonary function tests have been used limitedly with regional imbalances in China. **Objective** To investigate the application of pulmonary function tests in Guangdong Province, and problems that need to be improved in the process of development. **Methods** This investigation was conducted in 2016. From 21 prefecture-level cities in Guangdong Province, 771 hospitals (including 141 tertiary hospitals, 327 secondary hospitals, 137 primary hospitals and 166 ungraded hospitals) were extracted, from which medical workers were selected to attend an on-site in-person interview by assistants of this project and medical consultant assistants qualified by uniform trainings. **Results** The investigation achieved a response rate of 100%. The results showed that pulmonary function tests had been implemented in 30.35% (234/771) of the hospitals, 44.9% and 47.4% of which were secondary and tertiary hospitals. And the most widely implemented was pulmonary ventilation/perfusion test (100.0%),

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1311900; 2016YFC1304603); 国家科技支撑计划(2015BAI12B10)

510120 广东省广州市, 广州医科大学附属第一医院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室广州呼吸健康研究院

\*通信作者: 高怡, 副教授; E-mail: misstall2@163.com

本文数字出版日期: 2021-05-21

followed by bronchodilation test (79.1%), and bronchial provocation test (51.7%). In terms of pulmonary ventilation/perfusion test, of the hospitals, 64.5% often calibrated the spirometer, 23.5% used the lower limit of normal for the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, 58.1% used a five-level method (mild, moderate, moderate to severe, severe, very severe) to grade the test results, and 38.9% only printed the test data and graphics on the report sheet once. The workers performing pulmonary function tests in 43.3% (334/771) of the hospitals had received related trainings, 82.6% and 17.4% of whom had received short-term training (1-5 days) and long-term training (1-3 months), respectively. **Conclusion** The popularization rate of pulmonary function tests in Guangdong was low, with unbalanced development. Besides that, few primary care hospitals conducted such tests, and the types of tests carried out were also few. In addition, the methods used for pulmonary function tests, quality control, report format and interpretation of results were nonstandard. There is an urgent need to strengthen the standardized training for workers performing pulmonary function tests.

**【Key words】** Lung diseases; Diagnostic techniques, respiratory system; Respiratory function tests; Surveys and questionnaires; Quality control

肺功能检查是临床上对呼吸系统疾病诊断、严重程度评估、治疗效果和预后评估的重要检查手段。慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议(GOLD)<sup>[1]</sup>、支气管哮喘全球防治倡议(GINA)<sup>[2]</sup>,以及我国慢性阻塞性肺疾病和哮喘临床诊治指南<sup>[3-4]</sup>、支气管扩张症诊治专家共识<sup>[5]</sup>等均强调了肺功能检查对疾病诊断和评估的重要性。2014—2015年,中华医学会呼吸病学分会发布了我国首部肺功能检查系列指南<sup>[6-8]</sup>,肺功能专家在全国各地进行指南宣讲和解读。为了解广东省肺功能检查技术普及推广的效果及在发展过程中亟需改进的问题,本课题组对广东省肺功能检查的应用现状进行调查。

## 1 对象与方法

1.1 调查对象 抽取2016年广东省内21个地级市不同级别的医疗机构771家,其中三级、二级、一级、未定级医院分别有141、327、137、166家,每家医疗机构派出1名工作人员接受采访和答题。

1.2 调查内容及方法 由课题科研助理和医学顾问助理组成的研究人员经过统一培训合格后亲自前往调查地点,对医务人员进行面对面访问,现场在线填写网络问卷,771家医疗机构均完成问卷调查。调查问卷共设置31道题目,其中5道关于受访者的基本信息,包括性别、年龄和职称等;26道关于医院肺功能检查情况,内容包括肺功能检查开展情况(开展项目、开展年限、检查工作量、检查使用仪器情况、申请肺功能检查部门、检查感染防控情况、肺功能检查人员培训情况、未开展肺功能检查医院情况),肺功能检查质量控制情况(仪器定标情况、呼气动作、次数、报告判断等)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析,计数资料以相对数表示。

## 2 结果

2.1 总体情况 771家医疗机构均完成有效问卷调查,受访者平均年龄(40.4±7.0)岁;男412例、女359例;初、中、高级职称分别有104例、298例、369例。已

开展肺功能检查的医疗机构共有234家,调查具体情况详见表1。

2.2 肺功能检查开展情况 检查开展的项目主要包括肺通气功能检查、支气管舒张试验、支气管激发试验,分别占100.0%、76.5%、50.0%;开展肺功能检查年限5年以上的医院占33.0%;检查工作量主要集中在<5人/d(51.3%)和5~10人/d(24.8%);肺功能检查使用仪器大部分来源于进口品牌(94.4%);申请肺功能检查部门包括呼吸科门诊、内科或大内科、心胸外科、儿科、体检中心、其他部门;76.1%的医院在肺功能检查时使用呼吸过滤器,以一次性使用过滤器为主,详见表2。43.3%(334/771)的医院的工作人员参与过与肺功能相关的短期培训(1~5d)包括相关学术会议、专题培训班等或长期培训(1~3个月),详见表3。未开展肺功能检查医院以缺乏检查仪器为主要原因(58.5%),其次为对肺功能检查不熟悉(39.7%),详见表4。

表1 不同级别医院调查总体情况

Table 1 General situation of hospitals of different levels investigated in Guangdong Province

| 医疗机构等级 | 调查数量(家) | 占调查总数的比例(%)    | 已开展肺功能数量(家) | 占开展总数比例(%)     | 肺功能开展率(%)      |
|--------|---------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| 三级     | 141     | 18.3 (141/771) | 111         | 47.4 (111/234) | 78.7 (111/141) |
| 二级     | 327     | 42.4 (327/771) | 105         | 44.9 (105/234) | 32.1 (105/327) |
| 一级     | 137     | 17.8 (137/771) | 12          | 5.1 (12/234)   | 8.8 (12/137)   |
| 未定级    | 166     | 21.5 (166/771) | 6           | 2.6 (6/234)    | 3.6 (6/166)    |

2.3 广东省开展肺通气功能检查质量控制情况 在已开展肺功能检查的234家医疗机构中,认为需定标的有151家(64.5%);49.7%的医院是1次/d定标;85.5%的医院肺功能检查动作是同时做呼气和吸气动作,呼气动作主要集中在3~8次;74.8%的医院肺功能测试结果图形同时显示流量-容积曲线和时间-容积曲线;61.1%的医院打印肺功能结果2次及以上;23.5%的医院使用正常值下限作为第1秒用力呼气末容积(FEV<sub>1</sub>)

表2 不同级别医院开展肺功能检查情况 [n (%)]

Table 2 Pulmonary function tests implemented in hospitals of different levels in Guangdong Province

| 肺功能检查情况     | 总数<br>(n=234) | 三级医院<br>(n=111) | 二级医院<br>(n=105) | 一级或未定级<br>医院 (n=18) |
|-------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 开展项目        |               |                 |                 |                     |
| 肺通气功能检查     | 234 (100.0)   | 111 (100.0)     | 105 (100.0)     | 18 (100.0)          |
| 支气管舒张试验     | 179 (76.5)    | 100 (90.1)      | 67 (63.8)       | 12 (66.7)           |
| 支气管激发试验     | 117 (50.0)    | 74 (66.7)       | 39 (37.1)       | 4 (22.2)            |
| 弥散功能检查      | 84 (35.9)     | 64 (57.7)       | 18 (17.1)       | 2 (11.1)            |
| 残气容积测定      | 51 (21.8)     | 36 (32.4)       | 15 (14.3)       | 0                   |
| 呼气峰流量检查     | 97 (41.5)     | 50 (45.0)       | 40 (38.1)       | 7 (38.9)            |
| 强迫振荡气道阻力    | 26 (11.1)     | 21 (18.9)       | 5 (4.8)         | 0                   |
| 运动心肺功能检查    | 20 (8.6)      | 11 (9.9)        | 9 (8.6)         | 0                   |
| 潮气分析        | 3 (1.3)       | 1 (0.9)         | 2 (1.9)         | 0                   |
| 开展年限 (年)    |               |                 |                 |                     |
| <1          | 19 (8.1)      | 3 (2.7)         | 13 (68.4)       | 3 (15.8)            |
| 1~2         | 57 (24.4)     | 15 (13.5)       | 36 (34.3)       | 6 (33.3)            |
| 3~5         | 80 (34.2)     | 33 (29.7)       | 40 (38.1)       | 7 (38.9)            |
| 6~10        | 51 (21.8)     | 35 (31.5)       | 14 (13.3)       | 2 (11.1)            |
| 11~20       | 17 (7.3)      | 16 (14.4)       | 1 (1.0)         | 0                   |
| >20         | 9 (3.9)       | 9 (8.1)         | 0               | 0                   |
| 检查工作量 (人/d) |               |                 |                 |                     |
| <5          | 120 (51.3)    | 30 (27.0)       | 74 (70.5)       | 16 (88.9)           |
| 5~10        | 58 (24.8)     | 32 (28.8)       | 24 (22.9)       | 2 (11.1)            |
| 10~30       | 41 (17.5)     | 36 (32.4)       | 5 (4.8)         | 0                   |
| 30~60       | 13 (5.6)      | 12 (10.8)       | 1 (1.0)         | 0                   |
| >100        | 1 (0.4)       | 1 (0.9)         | 0               | 0                   |
| 检查使用仪器的情况   |               |                 |                 |                     |
| 德国耶格        | 84 (35.9)     | 55 (49.5)       | 22 (21.0)       | 7 (38.9)            |
| 意大利科时迈      | 60 (25.6)     | 29 (26.1)       | 27 (25.7)       | 4 (22.2)            |
| 日本捷斯特       | 32 (13.7)     | 13 (11.7)       | 13 (12.4)       | 6 (33.3)            |
| 美国森迪斯       | 14 (6.0)      | 9 (8.1)         | 5 (4.8)         | 0                   |
| 麦迪          | 17 (7.3)      | 8 (7.2)         | 9 (8.6)         | 0                   |
| 国产品牌        | 13 (5.6)      | 4 (3.6)         | 8 (7.6)         | 1 (5.6)             |
| 检查对象的科室来源情况 |               |                 |                 |                     |
| 呼吸科门诊       | 150 (64.1)    | 91 (82.0)       | 52 (49.5)       | 7 (38.9)            |
| 内科或大内科      | 121 (51.7)    | 73 (65.8)       | 42 (40.0)       | 6 (33.3)            |
| 心胸外科        | 95 (40.6)     | 68 (61.3)       | 25 (23.8)       | 2 (11.1)            |
| 儿科          | 60 (25.6)     | 41 (36.9)       | 16 (15.2)       | 3 (16.7)            |
| 体检中心        | 68 (29.1)     | 48 (43.2)       | 17 (16.2)       | 3 (16.7)            |
| 其他部门        | 16 (6.8)      | 15 (13.5)       | 1 (1.0)         | 0                   |
| 检查感染防控的情况   |               |                 |                 |                     |
| 无使用过滤器      | 56 (23.9)     | 20 (18.0)       | 29 (27.6)       | 7 (38.9)            |
| 一次性使用过滤器    | 143 (61.1)    | 82 (90.1)       | 52 (68.4)       | 9 (81.8)            |
| 重复使用过滤器     | 35 (15.0)     | 9 (9.9)         | 24 (31.6)       | 2 (18.2)            |

表3 不同级别医院肺功能检查人员培训情况 [n (%)]

Table 3 Training of pulmonary function examiners in different level hospitals

| 培训                   | 总数<br>(n=771) | 三级医院<br>(n=141) | 二级医院<br>(n=327) | 一级或未定级<br>医院 (n=303) |
|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 短期培训 (相关学术会议、专题培训班等) | 329 (42.7)    | 100 (70.9)      | 138 (42.2)      | 91 (30.0)            |
| 长期培训 (相关单位进行肺功能培训)   | 58 (7.5)      | 27 (19.1)       | 28 (8.6)        | 3 (1.0)              |

表4 不同级别医院未开展肺功能检查原因 [n (%)]

Table 4 The situation of hospitals without pulmonary function test at different levels

| 原因        | 总数<br>(n=537) | 三级医院<br>(n=30) | 二级医院<br>(n=222) | 一级或未定级<br>医院 (n=285) |
|-----------|---------------|----------------|-----------------|----------------------|
| 对肺功能检查不熟悉 | 213 (39.7)    | 4 (13.3)       | 81 (36.5)       | 128 (44.9)           |
| 缺乏检查仪器    | 314 (58.5)    | 14 (46.7)      | 116 (52.3)      | 184 (64.6)           |
| 缺乏操作人员    | 269 (50.1)    | 12 (40.0)      | 99 (44.6)       | 158 (55.4)           |
| 其他原因      | 38 (7.1)      | 1 (3.3)        | 8 (3.6)         | 29 (10.2)            |

/用力肺活量 (FVC) 判断标准; 58.1% 的医院使用五分法作为肺功能检查结果的分度, 详见表 5。

### 3 讨论

本次调查研究的 771 家医院分布在广东省内 21 个地级市, 包括省内不同级别的医疗机构, 本研究样本具有一定的代表性。已开展肺功能检查的医院有 234 家, 仅占总调查医院的 30.4%, 说明肺功能检查在广东省内的普及率较低, 特别是在基层医院更少 (占开展肺功能检查医院的 7.8%)。尚未开展肺功能检查的医院表示无法开展的原因主要是因为无检查仪器和无操作人员。近年来, 肺功能检查作为面向农村和城市社区医院的十年百项适宜技术之一, 逐步在我国的基层医院推广应用。2016 年底, 国务院《“十三五” 卫生与健康规划》<sup>[9]</sup> 也首次把肺功能检查纳入 35 岁以上人群的常规检测项目, 同年, 国家卫生和计划生育委员会关于印发《国家慢性病综合防控示范区建设管理办法》的通知明确要求社区卫生服务中心和乡镇卫生院提供简易肺功能测定等服务, 同时辖区根据区域慢性病主要负担情况, 应用推广成熟的适宜技术开展慢性阻塞性肺疾病的筛查和早期诊断<sup>[10]</sup>。2019 年 7 月, 国务院制定健康中国行动 (2019—2030 年)<sup>[11]</sup>, 建议 40 岁及以上人群或慢性呼吸系统疾病高危人群每年检查肺功能一次, 提高基层医疗卫生机构肺功能检查能力。可见, 国家越来越重视肺功能检查的临床应用价值, 建议应继续加大肺功能检查向基层医院的推广力度, 增加对基层医院人员与设备的支持, 真正实现“像量血压一样检查肺功能”<sup>[12]</sup>。

在众多的肺功能检查项目中, 肺通气检查和支气管舒张试验是慢性呼吸系统疾病诊治最为常用的检查项目, 是面向广大基层医院普及推广的适宜技术, 本次

表5 广东省肺功能检查质量控制情况

Table 5 Quality control of pulmonary function tests in Guangdong Province

| 项目                                       | 机构数 | 百分数 (%) |
|--|-----|---------|
| 肺功能仪是否需要定标 (n=234)                       |     |         |
| 不需要定标                                    | 83  | 35.5    |
| 需要定标                                     | 151 | 64.5    |
| 肺功能仪定标情况 (n=151)                         |     |         |
| 1次/人                                     | 23  | 15.2    |
| 1次/d                                     | 75  | 49.7    |
| 1次/周                                     | 36  | 23.8    |
| 1次/月                                     | 17  | 11.3    |
| 肺功能检查动作方法 (n=234)                        |     |         |
| 同时做呼气和吸气动作                               | 200 | 85.5    |
| 只做呼气动作                                   | 33  | 14.1    |
| 只做吸气动作                                   | 1   | 0.4     |
| 通气检查受试者呼气的次数 (n=234)                     |     |         |
| 1次                                       | 8   | 3.4     |
| 2次                                       | 67  | 28.6    |
| 3~8次                                     | 152 | 65.0    |
| 8次以上                                     | 7   | 3.0     |
| 肺功能报告单上打印结果图形 (n=234)                    |     |         |
| 流量-容积曲线和时间-容积曲线                          | 175 | 74.8    |
| 流量-容积曲线                                  | 25  | 10.7    |
| 时间-容积曲线                                  | 11  | 4.7     |
| 无打印结果图形                                  | 23  | 9.8     |
| 测试打印次数 (n=234)                           |     |         |
| 1次                                       | 91  | 38.9    |
| 2~3次                                     | 114 | 48.7    |
| 3次以上                                     | 29  | 12.4    |
| 肺功能结果 FEV <sub>1</sub> /FVC 判断标准 (n=234) |     |         |
| >0.7                                     | 174 | 74.4    |
| >正常值下限                                   | 55  | 23.5    |
| >0.7和正常值下限                               | 5   | 2.1     |
| 检查结果分度方法 (n=234)                         |     |         |
| 三分法(轻度-中度-重度)                            | 95  | 40.6    |
| 五分法(轻度-中度-中重度-重度-极重度)                    | 136 | 58.1    |
| 其他                                       | 3   | 1.3     |

调查发现省内医院开展项目主要也是肺通气功能检查(100.0%)、支气管舒张试验(79.1%),较郑劲平<sup>[13]</sup>2002年报道的开展率有所提高,但支气管激发试验的开展率略有下降,主要是受到支气管激发试剂缺乏认证的影响,许多医院暂停开展支气管激发试验;弥散功能、气道阻力、心肺运动试验等其他检查项目开展率仍较低,亟待在有条件的医疗机构中推广应用,为慢性呼吸疾病患者提供更全面的呼吸功能评估。

肺功能检查中存在交叉感染的风险,使用呼吸过滤器是简单而有效的防控措施,尤其是新型冠状病毒疫情期间<sup>[14]</sup>,必须使用一次性过滤器,以降低疾病传播

风险。本次调查中,过滤器的使用情况,与2010年高怡等<sup>[15]</sup>的研究结果相比有所提高(76.9% vs 41.9%,  $P < 0.05$ ),一次性使用过滤器较之前也有很大提高(80.4% vs 30.8%,  $P < 0.05$ )。

肺功能检查的生命线是质量控制。2010年高怡等<sup>[15]</sup>分析了我国36家大型综合性医院肺功能室的肺量计检查报告,符合美国胸科协会(ATIS)/欧洲呼吸协会(ERS)标准的报告仅为7.2%。经过多年的肺功能规范化培训和肺功能检查系列指南的发布与推广,省内肺功能检查质量得到很大的提高,64.5%的医院表示需要定标,且绝大部分医疗机构每天至少定标一次,这将有效的保障肺功能仪检测的准确性。各式各样的肺功能报告以及对指标表达的不一致,一方面增加了结果解读的复杂性,容易使解读者产生困惑甚至错误解读;另一方面,也不利于不同检查室或不同研究间数据信息的交流与共享,不利于迎接即将到来的肺功能大数据分析时代,本次调查发现部分医院在打印报告的图形<sup>[16]</sup>和数据、打印次数等肺功能检查质量控制要点中,仍未按照肺功能检查报告规范简易版和标准版执行<sup>[17]</sup>,应继续加强检查质量控制体现在肺功能报告中的体现,形成统一标准化的肺功能检查报告,促进我国肺功能检查的规范化进程,并在全国推广及应用。FEV<sub>1</sub>/FVC是判断气道阻塞的主要指标,同时也是诊断慢性阻塞性肺疾病的重要指标,判读指标结果正确与否直接影响临床医生对疾病的诊断和用药方向。本调查发现仅23.50%的医院正确的使用LLN<sup>[18]</sup>进行结果判读,与使用LNN相比,只用FEV<sub>1</sub>/FVC固定比率来限定气流受限可能导致老年患者慢性阻塞性肺疾病的过度诊断和小于45岁成年人诊断频率偏低的问题,尤其是轻度患者。肺通气功能损害的严重程度按FEV<sub>1</sub>占预计值的百分比进行分度,国内外的指南均推荐按五分法进行报告解读,以上提示应积极推广肺功能检查系列指南,继续严格规范肺通气检查的操作及报告,提高质控水平。

肺功能仪器品牌和型号,大部分已配备肺功能仪的受访单位均使用进口品牌的仪器,便携式小肺功能仪居多,国产品牌的肺功能仪仅占5.6%,这应引起有关部门深切关注,积极发展国产肺功能仪器和提高其产品的质量,质优价廉的国产化仪器其性价比对于基层医院更易被接受,这对促进基层肺功能的开展及所带来的收益是不可小觑的。

本研究发现,申请肺功能检查的科室以内科(呼吸内科为主)和外科(胸外科为主)居多,三级医院和二级医院无显著差异,其他的科室相对较少。虽然本次调查显示30.4%的体检中心开展肺功能检查,但是在实际工作中,研究者发现许多体检中心并未将其纳入常规体检项目。应继续加大对肺功能检查的宣传,以提高知晓

率, 倡议像测量血压一样检查肺功能。

规范化培训是肺功能专业人才培养的主要渠道和手段, 其培训水平是呼吸与危重症学科亚专业建设和呼吸慢性病综合防治示范区建设关注的重点<sup>[19]</sup>。本次调查发现将近一半的医院工作人员参加过肺功能的相关培训, 培训的形式主要是学术会议和专题培训班的方式, 肺功能是以实际操作演练为重要基础的检查手段<sup>[20]</sup>, 实操是重要的组成部分, 应引起足够的重视。

综上所述, 肺功能检查是慢性呼吸系统疾病综合防治的关键技术, 广东省肺功能检查质控水平有待提高。本调查主要从肺功能检查开展的总体情况、方法、质控等方面研究, 分析广东省肺功能检查主要存在问题, 从而促进广东省肺功能检查的普及与推广, 进一步推进肺功能检查技术的规范化, 更好地发挥对临床疾病诊治的指导作用, 从而提高广东省慢性呼吸系统疾病的诊治水平。

本次调查研究是广东省首次就肺功能检查开展情况进行的大规模调查, 覆盖省内所有地级市和不同级别医疗机构, 为搭建慢性呼吸系统疾病大数据平台提供了可靠的数据来源, 为人工智能分析提供了重要的技术要点和参数。本次调查研究局限于大部分调查对象为二级或以上医疗机构, 基层医院和社区医疗机构接受调查数量有限, 且调查内容较多, 造成部分受访者接受调查时间较长, 部分答题出现逻辑性错误。

作者贡献: 吴仲平进行研究设计、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 郑劲平、沈北兰、吴巧慧、钟丽萍进行研究实施、评估、资料收集及统计分析; 高怡进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2019 [EB/OL]. [2020-11-15]. <https://goldcopd.org/>.

[2] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 Revised [EB/OL]. [2020-11-15]. <https://www.ginasthma.org/>.

[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-80.

[5] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.07.003.

[6] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第二部分)——肺量计检查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(7): 481-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.07.001.

[7] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第

三部分)——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 566-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.08.003.

[8] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第四部分)——支气管舒张试验 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(9): 655-658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.09.007.

[9] 国务院办公厅. “十三五”卫生与健康规划 [EB/OL]. (2017-01-10) [2020-12-14]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/10/content\\_5158488.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/10/content_5158488.htm).

[10] 国家卫生和计划生育委员会. 国家卫生和计划生育委员会关于印发《国家慢性病综合防控示范区建设管理办法》 [EB/OL]. (2016-11-02) [2020-10-15]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-11/02/content\\_5127528.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-11/02/content_5127528.htm).

[11] 国务院. 国务院关于实施健康中国行动的意见 [EB/OL]. (2019-07-15) [2020-08-28]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content\\_5409492.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content_5409492.htm).

[12] 郑劲平, 高怡. 2015 全国肺功能临床应用与规范化培训会议纪要 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(9): 716.

[13] 郑劲平. 我国肺功能检测应用现状的调查和分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(2): 8-12. ZHENG J P. A nationwide questionnaire survey on clinical application of pulmonary function testing in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2002, 25(2): 8-12.

[14] 中国医师协会呼吸医师分会肺功能与临床呼吸生理工作委员会, 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组肺功能专业组. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间开展肺功能检查的专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 302-307. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200225-00175.

[15] 高怡, 郑劲平, 安嘉颖, 等. 中国大型综合性医院肺量计检查报告质量的多中心调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(4): 247-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.04.004.

[16] 郑劲平. 肺通气功能检查图文报告解读 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(5): 394-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.05.027.

[17] 中国呼吸医师协会肺功能与临床呼吸生理工作委员会, 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 肺功能检查报告规范——肺量计检查、支气管舒张试验、支气管激发试验 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(22): 1681-1691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.22.001.

[18] JIAN W H, GAO Y, HAO C L, et al. Reference values for spirometry in Chinese aged 4-80 years [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(11): 4538-4549. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.110.

[19] 高怡, 郑劲平. 开展肺功能规范化培训, 助力慢性呼吸系统疾病综合防控 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(5): 481-484. DOI: 10.19538/j.nk2019050101. GAO Y, ZHENG J P. Develop standardized lung function training to help prevent and control chronic respiratory diseases [J]. Chin J Pract Intern Med, 2019, 39(5): 481-484. DOI: 10.19538/j.nk2019050101.

[20] 高怡. 重视肺功能培训 规范肺功能检查技术 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 407-409.

(收稿日期: 2020-12-11; 修回日期: 2021-04-11)

(本文编辑: 崔莎)

· 心力衰竭专题研究 ·

# 老年人营养风险指数预测住院慢性心力衰竭患者的预后研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

李文静<sup>1,2</sup>, 李树仁<sup>2\*</sup>, 孙明超<sup>3</sup>, 申泽雪<sup>4</sup>, 罗飞<sup>3</sup>, 郝潇<sup>2</sup>, 荀丽颖<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 目前客观营养状态评估工具在心力衰竭患者中的研究较少,且尚无公认的心力衰竭患者营养评估方法。目的 利用老年人营养风险指数(GNRI)评价住院慢性心力衰竭患者营养状态对预后的预测价值。方法 选择2017年1—12月在河北省人民医院心脏中心住院治疗的慢性心力衰竭患者293例,根据GNRI评估的营养状态分为有营养不良风险GNRI≤98为GNRI 1组(n=100)和无营养不良风险GNRI>98为GNRI 2组(n=193)。从电子病历中收集患者的临床资料,主要包括一般资料、入院时患者心率及血压、美国纽约心脏病协会(NYHA)分级、实验室检查指标及心脏超声检查指标。对研究对象进行电话随访,随访截止日期为2019-04-25,终点事件定义为全因死亡。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析GNRI、体质指数(BMI)、清蛋白分别对慢性心力衰竭患者死亡事件的预测价值,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线分析不同GNRI对患者的生存影响;采用Cox比例风险回归模型分析探讨GNRI对慢性心力衰竭患者死亡风险的影响。结果 随访中位时间是509(253)d。GNRI[ROC曲线下面积(AUC)=0.702,95%CI(0.633,0.772)],最佳截断值为97.87]预测慢性心力衰竭患者死亡事件能力优于清蛋白[AUC=0.657,95%CI(0.586,0.728)],最佳截断值为35.65 g/L]及BMI[AUC=0.645,95%CI(0.572,0.718)],最佳截断值为22.88 kg/m<sup>2</sup>]。绘制Kaplan-Meier生存曲线发现,GNRI 2组生存率高于GNRI 1组(P<0.001)。对两组临床资料比较差异有统计学意义的变量及有可能影响慢性心力衰竭患者死亡率的因素进行单因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,年龄[风险比(HR)=1.048,95%CI(1.026,1.071)]、GNRI分组[HR=3.283,95%CI(2.085,5.171)]、糖尿病史[HR=1.955,95%CI(1.245,3.071)]、陈旧性脑梗死史[HR=1.779,95%CI(1.131,2.800)]、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)[HR=0.470,95%CI(0.300,0.763)]、住院时间[HR=1.036,95%CI(1.018,1.054)]、舒张压[HR=0.984,95%CI(0.969,0.999)]、NYHA分级[HR=1.546,95%CI(1.066,2.240)]、血红蛋白[HR=0.987,95%CI(0.979,0.995)]、肌酐[HR=1.003,95%CI(1.001,1.005)]、肾小球滤过率(GFR)[HR=0.985,95%CI(0.975,0.995)]是慢性心力衰竭患者死亡事件的影响因素(P<0.05)。将上述指标进行多因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,年龄[HR=1.030,95%CI(1.006,1.054)]、GNRI分组[HR=2.821,95%CI(1.727,4.616)]、糖尿病史[HR=2.031,95%CI(1.261,3.273)]是慢性心力衰竭患者死亡风险的影响因素(P<0.05)。结论 营养不良是住院慢性心力衰竭患者不良预后的危险因素。GNRI评估营养状态有助于预测住院慢性心力衰竭患者的预后且其预测价值优于清蛋白、BMI。

**【关键词】** 心力衰竭;老年人营养风险指数;营养状态;预后;生存分析

**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.541

李文静,李树仁,孙明超,等.老年人营养风险指数预测住院慢性心力衰竭患者的预后研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2955-2961.[www.chinagp.net]

LI W J, LI S R, SUN M C, et al. Prognostic value of geriatric nutritional risk index in patients with chronic heart failure [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23) : 2955-2961.

**Prognostic Value of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Heart Failure** LI Wenjing<sup>1,2</sup>, LI Shuren<sup>2\*</sup>, SUN Mingchao<sup>3</sup>, SHEN Zhexue<sup>4</sup>, LUO Fei<sup>3</sup>, HAO Xiao<sup>2</sup>, XUN Liying<sup>2</sup>

1.Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2.No.1 Cardiovascular Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3.Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

1.050000 河北省石家庄市,河北医科大学 2.050000 河北省石家庄市,河北省人民医院心内一科 3.063000 河北省唐山市,华北理工大学研究生院 4.030000 山西省太原市,山西省人民医院心内科

\*通信作者:李树仁,主任医师,教授;E-mail:lsr64@126.com

本文数字出版日期:2021-05-24

4. Department of Cardiology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030000, China

\*Corresponding author: Li Shuren, Chief physician, Professor; E-mail: lsr64@126.com

**【 Abstract 】 Background** Currently, there are few studies on objective nutritional assessment tools in patients with heart failure, and there is no recognized nutritional assessment method for such patients. **Objective** To evaluate the prognostic value of geriatric nutritional risk index (GNRI) in hospitalized patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 293 chronic heart failure inpatients were selected from Heart Center, Hebei General Hospital between January and December 2017. Clinical data (including general demographics, admission heart rate and blood pressure, NYHA class, laboratory indices, and echocardiographic indices) collected through consulting electronic medical records were compared between patients divided by GNRI [GNRI group 1 (100 cases with GNRI  $\leq$  98, having a risk of malnutrition), and GNRI group 2 (193 cases with GNRI > 98, and normal nutrition)]. All cases were followed up by telephone till 2019-04-25. All-cause mortality was used as the endpoint. ROC analysis was conducted to estimate the predictive value of GNRI, BMI and serum albumin for death in chronic heart failure. The Kaplan-Meier curve was plotted to estimate the survival in two GNRI groups. The Cox proportional-hazards model was adopted to examine the association of GNRI with the risk of death in chronic heart failure. **Results** The median follow-up time was 509 (253) days. For predicting death in chronic heart failure, GNRI [AUC=0.702, 95%CI (0.633, 0.772)] with the optimal cut-off value of 97.87 had higher accuracy than serum albumin [AUC=0.657, 95%CI (0.586, 0.728)] with the optimal cut-off value of 35.65 g/L, and BMI [AUC=0.645, 95%CI (0.572, 0.718)] with the optimal cut-off value of 22.88 kg/m<sup>2</sup>. Kaplan-Meier survival analysis found that GNRI group 2 had a statistically higher survival rate than GNRI group 1 ( $P < 0.001$ ). Univariate Cox regression analysis of factors showing statistically intergroup differences and potential factors associated with death revealed that age [HR=1.048, 95%CI (1.026, 1.071)], GNRI level [HR=3.283, 95%CI (2.085, 5.171)], history of diabetes [HR=1.955, 95%CI (1.245, 3.071)], history of old cerebral infarction [HR=1.779, 95%CI (1.131, 2.800)], use of ACEI/ARB [HR=0.470, 95%CI (0.300, 0.763)], hospital stay [HR=1.036, 95%CI (1.018, 1.054)], diastolic blood pressure [HR=0.984, 95%CI (0.969, 0.999)], NYHA class [HR=1.546, 95%CI (1.066, 2.240)], serum hemoglobin [HR=0.987, 95%CI (0.979, 0.995)], serum creatinine [HR=1.003, 95%CI (1.001, 1.005)], and glomerular filtration rate [HR=0.985, 95%CI (0.975, 0.995)] were associated with death in chronic heart failure ( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis of the above-mentioned factors showed that age [HR=1.030, 95%CI (1.006, 1.054)], GNRI level [HR=2.821, 95%CI (1.727, 4.616)], and diabetes history [HR=2.031, 95%CI (1.261, 3.273)] were associated with the risk of death in chronic heart failure ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Malnutrition may be a risk factor for poor prognosis in hospitalized patients with chronic heart failure. The prognostic value of nutritional status assessed by GNRI may be higher than that of serum albumin or BMI, which will help to predict the prognosis of such patients.

**【 Key words 】** Heart failure; Geriatric nutritional risk index; Nutritional status; Prognosis; Survival analysis

随着社会老龄化,慢性心力衰竭患者的数量预计会增加<sup>[1]</sup>,而营养不良在心血管疾病患者中普遍存在。营养不良由多种机制引起,例如厌食、继发于肠道水肿的吸收不良、高能量需求以及细胞因子引起的分解代谢。然而心力衰竭患者的营养状况在临床实践中经常被忽视,这可能会加剧患者体内液体潴留、引起机体炎症反应恶化及神经体液因子激活,从而导致不良预后<sup>[2-5]</sup>。因此,对于心力衰竭患者,常规进行营养评估和监测是临床实践中推荐的治疗策略<sup>[6]</sup>。早期营养状况的改善在预防心力衰竭恶化和改善预后中可以发挥关键作用。

人体测量参数如体质指数(body mass index, BMI)<sup>[7]</sup>及生化参数如清蛋白、前白蛋白<sup>[8]</sup>等是传统的营养评估简易指标,但上述单一指标并不能准确评估患者的营养状况。目前,有多种客观营养状态评估工具用于评估慢性疾病患者的营养状况,例如营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、老年人营养风险

指数(geriatric nutritional risk index, GNRI)及控制性营养(controlling nutritional status, CONUT)评分。只需要简便、客观的营养参数(例如清蛋白、总胆固醇、淋巴细胞计数及体质量)即可计算上述指标。目前客观营养状态评估工具在心力衰竭患者中应用的研究较少且尚无公认的心力衰竭患者营养评估方法,而GNRI等客观营养状态评估工具具有简易、较全面且经济成本低廉等特点,故本文利用GNRI评估心力衰竭患者的营养状态,探讨GNRI对住院慢性心力衰竭患者预后的预测价值。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年1—12月因慢性心力衰竭在河北省人民医院心脏中心就诊且符合纳入及排除标准、出院后有随访信息患者293例作为研究对象。纳入标准:(1)美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为II~IV级;(2)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》<sup>[9]</sup>;(3)慢性心力衰竭的原发病为高血压、冠

心病、扩张型心肌病。排除标准：(1)慢性阻塞性肺气肿、肺栓塞等肺部疾病；(2)接受心脏再同步化治疗；(3)急性心肌梗死和先天性心脏病等其他心血管疾病；(4)妊娠；(5)恶性肿瘤；(6)血液系统疾病如白血病等。本研究获得河北省人民医院伦理委员会批准通过〔(2020)科研伦审第(10)号〕。

## 1.2 方法

### 1.2.1 GNRI 及分组

GNRI最早由BOUILLANNE等<sup>[10]</sup>提出,包括体质量、身高和清蛋白3个客观指标,但原始公式计算方式较为复杂,需要根据性别选用不同的Lorentz公式计算理想体质量。YAMADA等<sup>[11]</sup>对原始GNRI公式做了改进,将理想体质量用理想BMI代替,并将数值设为 $22\text{ kg/m}^2$ 。改进的GNRI计算公式为 $\text{GNRI}=1.489 \times \text{血清蛋白}(\text{g/L})+41.7 \times (\text{实际BMI}/22\text{ kg/m}^2)$ 。随后YAMADA等<sup>[11]</sup>比较了两种公式计算的GNRI数值,发现两者相差不大。已有研究证实,改进的GNRI能准确评估营养状态<sup>[12]</sup>。本研究中采用改进后的GNRI计算公式。

BOUILLANNE等<sup>[10]</sup>根据GNRI值将患者的营养状态划分为4个等级,GNRI<82为重度营养不良风险, $82 \leq \text{GNRI} < 92$ 为中度营养不良风险; $92 \leq \text{GNRI} \leq 98$ 为轻度营养不良风险;GNRI>98为无营养不良风险。YAMADA等<sup>[11]</sup>改进GNRI公式后未对营养分级标准进行新的划分,故本研究中仍沿用原始分级标准,本研究将GNRI以98为界限分为两组:有营养不良风险GNRI $\leq 98$ 为GNRI 1组( $n=100$ );无营养不良风险GNRI>98为GNRI 2组( $n=193$ )。

### 1.2.2 数据及资料收集

从电子病历中收集患者的临床一般资料,主要包括性别、年龄、BMI、吸烟史〔吸烟史包括既往吸烟(既往连续1年以上,每天至少1支,但目前已戒烟6个月以上)及目前吸烟(至少1年,每天至少1支)〕、饮酒史(入院前每周至少饮酒一次)、既往史(糖尿病史、陈旧性脑梗死史、高血压史)、出院带药情况〔血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ -受体阻滞剂、袢利尿剂、螺内酯〕及住院时间等信息。入院时对患者心率及血压进行监测,对NYHA分级进行评估,实验室检查指标〔包括清蛋白、血红蛋白、肌酐、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率(GFR)等〕由我院检验科于入院24 h内采集患者首次静脉血进行检测,相关检测结果经查询电子病历获得。心脏超声检查均由我院心脏超声科医师完成,通过电子病历报告单获得左心室射血分数(LVEF)、左心室后壁厚度(LVPW)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)。

### 1.2.3 随访

对研究对象进行电话随访,随访截止日期

为2019-04-25。患者生存时间为自入院日期起至死亡日期或随访截止日期。终点事件定义为全因死亡。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计量资料符合偏态分布以 $M(QR)$ 表示,组间比较采用非参数检验Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析GNRI、BMI、清蛋白分别对慢性心力衰竭患者死亡事件的预测价值,确定最佳截断值并计算ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线分析不同GNRI分组对患者的生存影响;采用Cox比例风险回归模型分析探讨GNRI对慢性心力衰竭患者死亡风险的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组患者性别、吸烟史比例、饮酒史比例、糖尿病史比例、陈旧性脑梗死史比例、高血压史比例、ACEI/ARB比例、 $\beta$ -受体阻滞剂比例、袢利尿剂比例、螺内酯比例、心率、收缩压、舒张压、肌酐水平、尿酸水平、LVEF、LVPW、LAD、LVEDD比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者年龄、住院时间、NYHA分级、血红蛋白水平、总胆固醇水平、LDL-C水平、GFR比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 GNRI、BMI、清蛋白对慢性心力衰竭患者死亡事件的预测价值

随访中位时间是509(253)d。随访期间,GNRI 1组死亡45例(45.0%),GNRI 2组死亡32例(16.6%)。GNRI、BMI、清蛋白预测慢性心力衰竭患者死亡事件的AUC分别为0.702〔95%CI(0.633,0.772)〕、0.645〔95%CI(0.572,0.718)〕、0.657〔95%CI(0.586,0.728)〕,最佳截断值分别为97.87、22.88  $\text{kg/m}^2$ 、35.65  $\text{g/L}$ ,灵敏度分别为58.4%、51.9%、50.6%,特异度分别为75.0%、70.8%、75.5%,见图1。

### 2.3 两组患者生存分析

采用Kaplan-Meier法绘制GNRI 1组与GNRI 2组的生存曲线进行分析,结果显示GNRI 2组生存率高于GNRI 1组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),见图2。

### 2.4 慢性心力衰竭患者死亡风险影响的Cox比例风险回归模型分析

以是否死亡(赋值:是=1,否=0)为因变量,以两组临床资料比较差异有统计学意义的变量及有可能影响死亡率的因素:性别(赋值:男=0,女=1)、年龄(赋值:实测值)、GNRI分组(赋值:GNRI $\leq 98=1$ ,GNRI>98=2)、吸烟史(无=0,有=1)、饮酒史(无=0,有=1)、糖尿病史(无=0,有=1)、陈旧性脑梗死史(无=0,有=1)、高血压史(无=0,

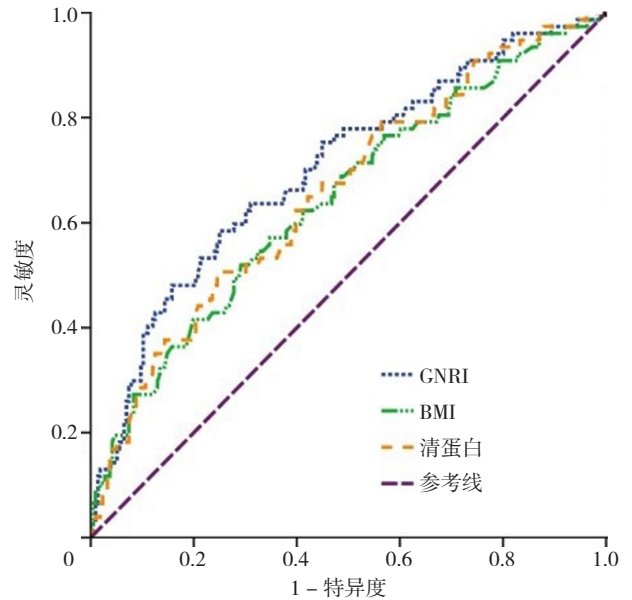
表1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups of chronic heart failure patients divided by GNRI

| 项目                              | GNRI 1组<br>(n=100) | GNRI 2组<br>(n=193) | 检验统计量值              | P值     |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 男性 [n (%)]                      | 60 (60.0)          | 120 (62.1)         | 0.132 <sup>b</sup>  | 0.800  |
| 年龄 [M (QR), 岁]                  | 77 (21)            | 70 (16)            | 3.246 <sup>c</sup>  | 0.001  |
| 吸烟史 [n (%)]                     | 13 (13.0)          | 43 (22.2)          | 3.669 <sup>b</sup>  | 0.061  |
| 饮酒史 [n (%)]                     | 10 (10.0)          | 35 (18.1)          | 3.353 <sup>b</sup>  | 0.087  |
| 既往史 [n (%)]                     |                    |                    |                     |        |
| 糖尿病史                            | 26 (26.0)          | 62 (32.1)          | 1.176 <sup>b</sup>  | 0.347  |
| 陈旧性脑梗死史                         | 33 (33.0)          | 56 (29.0)          | 0.456 <sup>b</sup>  | 0.506  |
| 高血压史                            | 54 (54.0)          | 114 (59.0)         | 0.691 <sup>b</sup>  | 0.455  |
| 出院带药情况 [n (%)]                  |                    |                    |                     |        |
| ACEI/ARB                        | 58 (58.0)          | 126 (65.2)         | 1.496 <sup>b</sup>  | 0.252  |
| β-受体阻滞剂                         | 81 (81.0)          | 162 (82.9)         | 0.402 <sup>b</sup>  | 0.518  |
| 袢利尿剂                            | 84 (84.0)          | 162 (83.9)         | <0.001 <sup>b</sup> | 1.000  |
| 螺内酯                             | 81 (81.0)          | 166 (86.0)         | 1.249 <sup>b</sup>  | 0.310  |
| 住院时间 [M (QR), d]                | 13 (9)             | 11 (7)             | 2.944 <sup>c</sup>  | 0.003  |
| 心率 [M (QR), 次/min]              | 85 (32)            | 83 (32)            | 1.207 <sup>c</sup>  | 0.227  |
| 收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)  | 135 ± 21           | 135 ± 23           | 0.019 <sup>a</sup>  | 0.985  |
| 舒张压 [M (QR), mm Hg]             | 78 (21)            | 79 (25)            | 0.655 <sup>c</sup>  | 0.512  |
| NYHA 分级 [n (%)]                 |                    |                    | 2.378 <sup>b</sup>  | 0.017  |
| II级                             | 3 (3.0)            | 25 (12.9)          |                     |        |
| III级                            | 47 (47.0)          | 92 (47.7)          |                     |        |
| IV级                             | 50 (50.0)          | 76 (39.4)          |                     |        |
| 血红蛋白 [M (QR), g/L]              | 116 (27)           | 131 (29)           | 4.395 <sup>c</sup>  | <0.001 |
| 肌酐 [M (QR), μmol/L]             | 98.97 (60.54)      | 94.84 (35.70)      | 1.616 <sup>c</sup>  | 0.106  |
| 尿酸 [M (QR), μmol/L]             | 378.50 (207.59)    | 404.35 (165.17)    | 0.867 <sup>c</sup>  | 0.386  |
| 总胆固醇 [M (QR), mmol/L]           | 3.44 (1.35)        | 3.75 (1.39)        | 2.084 <sup>c</sup>  | 0.037  |
| LDL-C [M (QR), mmol/L]          | 2.18 (1.00)        | 2.48 (1.08)        | 2.552 <sup>c</sup>  | 0.011  |
| GFR ( $\bar{x} \pm s$ , ml/min) | 54.72 ± 23.58      | 63.64 ± 21.38      | 3.267 <sup>a</sup>  | 0.001  |
| LVEF [M (QR), %]                | 44 (21)            | 45 (20)            | 0.424 <sup>c</sup>  | 0.672  |
| LVPW [M (QR), mm]               | 10 (2)             | 10 (2)             | 0.861 <sup>c</sup>  | 0.389  |
| LAD [M (QR), mm]                | 44 (7)             | 46 (9)             | 1.941 <sup>c</sup>  | 0.052  |
| LVEDD [M (QR), mm]              | 53 (13)            | 55 (15)            | 1.226 <sup>c</sup>  | 0.220  |

注: GNRI=老年人营养风险指数, ACEI/ARB=血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂, NYHA=美国纽约心脏病协会, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, GFR=肾小球滤过率, LVEF=左心室射血分数, LVPW=左心室后壁厚度, LAD=左心房内径, LVEDD=左心室舒张末期径; <sup>a</sup>为t值, <sup>b</sup>为χ<sup>2</sup>值, <sup>c</sup>为Z值

有=1)、ACEI/ARB(无=0,有=1)、β-受体阻滞剂(无=0,有=1)、袢利尿剂(无=0,有=1)、螺内酯(无=0,有=1)、住院时间(赋值:实测值)、心率(赋值:实测值)、收缩压(赋值:实测值)、舒张压(赋值:实测值)、NYHA 分级(赋值:II级=2,III级=3,IV级=4)、血红蛋白(赋值:实测值)、肌酐(赋值:实测值)、尿酸(赋值:实测值)、总胆固醇(赋值:实测值)、LDL-C(赋值:实测值)、GFR(赋值:实



注: GNRI=老年人营养风险指数, BMI=体质指数  
图1 GNRI、BMI、清蛋白对慢性心力衰竭患者死亡事件的预测价值  
Figure 1 Predictive value of GNRI, BMI, and serum albumin for mortality in patients with chronic heart failure

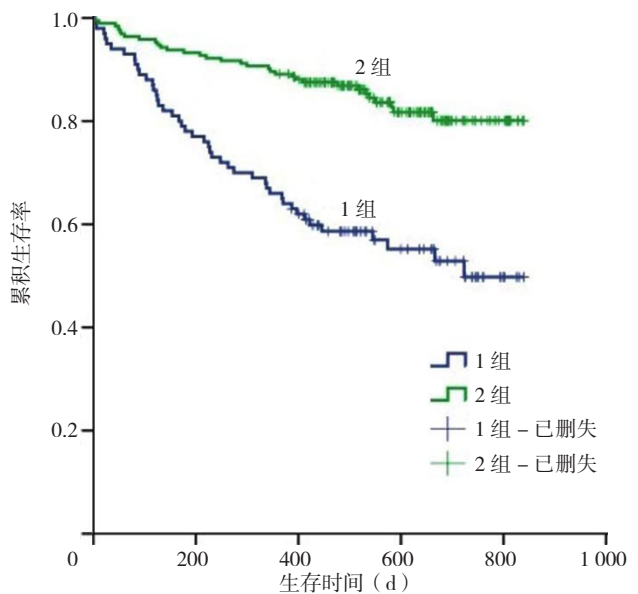


图2 不同GNRI分组患者Kaplan-Meier生存曲线分析  
Figure 2 Kaplan-Meier survival analysis of malnourished group and normal nutrition group

测值) LVEF(赋值:实测值)、LVPW(赋值:实测值)、LAD(赋值:实测值)、LVEDD(赋值:实测值)为自变量进行单因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,年龄、GNRI分组、糖尿病史、陈旧性脑梗死史、ACEI/ARB、住院时间、舒张压、NYHA 分级、血红蛋白、肌酐、GFR是慢性心力衰竭患者死亡风险的影响因素(P<0.05),见表3。以是否死亡为因变量,以单因素Cox比例风险回归模型分析中差异有统计学意义的因

素：年龄、GNRI 分组、糖尿病史、陈旧性脑梗死史、ACEI/ARB、住院时间、舒张压、NYHA 分级、血红蛋白、肌酐、GFR 为自变量（赋值情况同单因素 Cox 比例风险回归模型）进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析，结果显示，年龄、GNRI 分组、糖尿病史是慢性心力衰竭患者死亡风险的影响因素（ $P < 0.05$ ），见表 4。

### 3 讨论

通过研究 GNRI 对住院心力衰竭患者不良预后的预测价值并将其分别与单一指标清蛋白、BMI 进行对比，发现 GNRI 对住院心力衰竭患者全因死亡事件的预测能力优于上述单一指标。本研究经过 509（253）d 对 293 例住院心力衰竭患者的预后进行随访，以全因死亡为终点事件，发现有营养不良风险的患者预后较无营养不良风险的患者差。GNRI 评估的营养状态可以作为住院慢性心力衰竭患者的死亡事件的预测因子，Cox 比例风险回归模型分析结果显示，GNRI 评估的营养状态越差，死亡风险显著增加。营养不良引起心力衰竭患者死亡风险增加，可能与营养不良加重心力衰竭患者体内液体滞留、机体炎性反应恶化及神经体液因子激活等因素有关<sup>[13-14]</sup>。本研究多因素 Cox 比例风险模型显示，影响住院心力衰竭不良预后的因素除营养状态外还有年龄及糖尿病史，说明高龄、合并糖尿病史的心力衰竭患者预后更差。衰老与心力衰竭不良预后的机制可能有以下 3 个方面<sup>[15]</sup>：（1）年龄与  $\beta$  肾上腺素能刺激反应性降低有关；（2）衰老改变左心室舒张功能；（3）衰老导致血管僵硬。有研究表明，糖尿病对心力衰竭患者的预后产生不良影响，可作为心力衰竭预后的独立危险因素<sup>[16]</sup>，本研究结果与其一致。

有大量证据表明，患者入院时的营养状态与疾病预后相关。在一项纳入 1 673 例患者[平均年龄(76 ± 13)岁]的研究中，多变量分析结果显示 PNI 评估的营养不良与

表 3 慢性心力衰竭患者死亡风险影响的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 3 Univariate Cox regression analysis of the factors associated with all-cause mortality in patients with chronic heart failure

| 项目                  | HR (95%CI)           | P 值    |
|---------------------|----------------------|--------|
| 性别                  | 0.816 (0.519, 1.285) | 0.380  |
| 年龄                  | 1.048 (1.026, 1.071) | <0.001 |
| GNRI 分组             | 3.283 (2.085, 5.171) | <0.001 |
| 吸烟史                 | 0.667 (0.352, 1.262) | 0.213  |
| 饮酒史                 | 0.598 (0.288, 1.244) | 0.169  |
| 糖尿病史                | 1.955 (1.245, 3.071) | 0.004  |
| 陈旧性脑梗死史             | 1.779 (1.131, 2.800) | 0.013  |
| 高血压史                | 1.204 (0.761, 1.903) | 0.428  |
| ACEI/ARB            | 0.470 (0.300, 0.763) | 0.001  |
| $\beta$ -受体阻滞剂      | 0.676 (0.395, 1.159) | 0.155  |
| 袢利尿剂                | 0.743 (0.382, 1.444) | 0.381  |
| 螺内酯                 | 0.951 (0.514, 1.761) | 0.873  |
| 住院时间                | 1.036 (1.018, 1.054) | <0.001 |
| 心率                  | 0.993 (0.984, 1.003) | 0.153  |
| 收缩压                 | 0.999 (0.990, 1.009) | 0.918  |
| 舒张压                 | 0.984 (0.969, 0.999) | 0.036  |
| NYHA 分级 II、III、IV 级 | 1.546 (1.066, 2.240) | 0.022  |
| 血红蛋白                | 0.987 (0.979, 0.995) | 0.001  |
| 肌酐                  | 1.003 (1.001, 1.005) | 0.005  |
| 尿酸                  | 1.000 (0.998, 1.001) | 0.611  |
| 总胆固醇                | 0.921 (0.751, 1.129) | 0.429  |
| LDL-C               | 0.878 (0.664, 1.161) | 0.361  |
| GFR                 | 0.985 (0.975, 0.995) | 0.003  |
| LVEF                | 0.990 (0.974, 1.007) | 0.216  |
| LVPW                | 1.018 (0.939, 1.104) | 0.659  |
| LAD                 | 0.988 (0.960, 1.016) | 0.387  |
| LVEDD               | 0.996 (0.976, 1.017) | 0.710  |

表 4 慢性心力衰竭患者死亡风险影响的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of the factors associated with the risk of all-cause mortality in patients with chronic heart failure

| 项目                  | B      | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | HR (95%CI)           |
|---------------------|--------|-------|-----------------|--------|----------------------|
| 年龄                  | 0.029  | 0.012 | 5.991           | 0.014  | 1.030 (1.006, 1.054) |
| GNRI 分组             | 1.037  | 0.251 | 17.060          | <0.001 | 2.821 (1.725, 4.616) |
| 糖尿病史                | 0.709  | 0.243 | 8.477           | 0.004  | 2.031 (1.261, 3.273) |
| 陈旧性脑梗死史             | 0.155  | 0.255 | 0.370           | 0.543  | 1.168 (0.708, 1.926) |
| ACEI/ARB            | -0.487 | 0.249 | 3.809           | 0.051  | 0.615 (0.377, 1.002) |
| 住院时间                | 0.011  | 0.010 | 1.119           | 0.290  | 1.011 (0.991, 1.032) |
| 舒张压                 | -0.006 | 0.008 | 0.593           | 0.441  | 0.994 (0.977, 1.010) |
| NYHA 分级 II、III、IV 级 | -      | -     | 3.908           | 0.142  | -                    |
| 血红蛋白                | 0      | 0.005 | 0.004           | 0.948  | 1.000 (0.990, 1.011) |
| 肌酐                  | 0.001  | 0.002 | 0.276           | 0.599  | 1.001 (0.997, 1.005) |
| GFR                 | 0      | 0.008 | 0.000           | 0.986  | 1.000 (0.985, 1.015) |

注：- 表示数据缺失

急性心力衰竭患者的不良预后相关<sup>[17]</sup>。HOLVOET等<sup>[18]</sup>研究发现,微型营养评定量表(MNA-SF)评估的营养状态与血液透析和腹膜透析患者2年死亡率独立相关。一项涉及急性脑卒中患者的随机对照试验表明,个体化营养治疗可改善有营养不良风险的老年急性卒中患者的日常生活活动能力<sup>[19]</sup>。在本研究中,有营养不良风险的患者全因死亡风险高于无营养不良风险的患者。

营养不良是慢性心力衰竭患者的常见并发症。心力衰竭患者由于体内液体储留,导致胃肠道水肿及消化道症状,影响进食及营养物质吸收。此外,肿瘤坏死因子、白介素(IL)-1、IL-6等炎症因子的过度激活是心力衰竭患者营养不良的又一重要原因<sup>[20-21]</sup>。已有研究证实营养不良是心血管患者不良结局的独立预测因子<sup>[22-24]</sup>。因此,准确对心力衰竭患者进行营养评估对于其预后至关重要。

GNRI由营养风险指数(nutritional risk index, NRI)衍化而来,NRI最早用于外科手术患者,由于NRI的计算 $[NRI=1.519 \times \text{血清蛋白}(g/L)+41.7 \times (\text{目前体质量}/\text{既往体质量})]$ 要依赖患者的既往体质量,然而老年患者既往体质量难以精确测量,因此衍生出GNRI。GNRI根据Lorentz公式得出理想体质量用以代替既往体质量。然而Lorentz公式涉及身高及膝盖高度,测量稍复杂,YAMADA等<sup>[11]</sup>又将GNRI进行了改进,将理想体质指数设定为 $22 \text{ kg/m}^2$ ,进一步简化了GNRI计算方法,最终将其调整为 $GNRI=1.489 \times \text{血清蛋白}(g/L)+41.7 \times (\text{实际BMI}/22 \text{ kg/m}^2)$ 。YAMADA等<sup>[11]</sup>又将两种计算方法进行对比发现两种计算方法结果相差不大。故本研究中采用了进一步改进后的GNRI,GNRI将血清蛋白与BMI联合起来,其预测慢性心力衰竭患者死亡率的价值要优于其中单独一种指标。

本研究存在一定局限性:(1)本研究为单中心研究,且样本量较小,未来仍需进行大规模的多中心研究加以验证;(2)本研究涉及的营养评估状态均为入院时的营养状态,没有动态地进行评估;(3)未将GNRI与其他营养评估工具进行对比。目前,我国在慢性心力衰竭中进行营养评估的研究尚处于起步阶段,且尚未有统一标准,未来可研究不同营养评估工具对慢性心力衰竭预后的相关性并将其进行对比分析,以探讨对慢性心力衰竭患者进行营养评估的最佳筛查工具。

综上所述,营养不良是住院慢性心力衰竭患者不良预后的危险因素。GNRI评估的营养状态有助于预测住院慢性心力衰竭患者的预后,且其预测价值优于清蛋白、BMI单独预测。

作者贡献:李文静进行文章的构思与设计,统计学处理,撰写论文;李树仁进行研究的实施与可行性分析,

英文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;孙明超、罗飞进行数据收集及患者随访;李文静、申泽雪进行数据整理;郝潇进行结果的分析与解释;荀丽颖进行论文的修订。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.  
HU S S, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34 (3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [2] SAITOH M, DOS SANTOS M R, EBNER N, et al. Nutritional status and its effects on muscle wasting in patients with chronic heart failure: insights from Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128 (Suppl 7): 497, 504. DOI: 10.1007/s00508.016.1112.8.
- [3] BONILLA PALOMAS J L, GÁMEZ LÓPEZ A L, MORENO CONDE M, et al. Impact of malnutrition on long, term mortality in outpatients with chronic heart failure [J]. Nutr Hosp, 2017, 34 (5): 1382, 1389. DOI: 10.20960/nh.1131.
- [4] KONISHI M, ISHIDA J, VON HAEHLING S, et al. Nutrition in cachexia: from bench to bedside [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7 (2): 107, 109. DOI: 10.1002/jesm.12111.
- [5] RAHMAN A, JAFRY S, JEEJEEBHOY K, et al. Malnutrition and cachexia in heart failure [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (4): 475, 486. DOI: 10.1177/0148607114566854.
- [6] TACKE M, EBNER N, BOSCHMANN M, et al. Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA, HF) [J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14 (11): 837, 841.
- [7] SHARMA A, LAVIE C J, BORER J S, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2015, 115 (10): 1428, 1434.
- [8] LOURENÇO P, SILVA S, FRIÕES F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure [J]. Heart, 2014, 100 (22): 1780, 1785.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (2): 98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzlwMjEwNjE2Eg96aHh4Z2lyMDE0MDIwMDQaCHlRM2dpbjk4>.
- [10] BOUILLANNE O, MORINEAU G, DUPONT C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82 (4): 777, 783. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777.
- [11] YAMADA K, FURUYA R, TAKITA T, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance

- hemodialysis [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87 (1): 106, 113. DOI: 10.1093/ajcn/87.1.106.
- [12] NAKAMURA T, MATSUMOTO M, HARAGUCHI Y, et al. Prognostic impact of malnutrition assessed using geriatric nutritional risk index in patients aged 80 years with heart failure [J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2020, 19 (2): 172, 177.
- [13] VON HAEHLING S, DOEHNER W, ANKER S D. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2007, 73 (2): 298-309.
- [14] LIN H, ZHANG H F, LIN Z, et al. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21 (5): 549-565. DOI: 10.1007/s10741-016-9540-0.
- [15] 李世军. 老年心力衰竭流行病学和病理生理学及预后的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23 (3): 318-320. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.03.025. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjEwNjE2EhR6aGxueG54Z2J6ejlwMjEwMzAyNRoINWR3dmFLY2s%3D.
- [16] 麦尔耶姆·瓦热斯, 罗心平, 周鹏. 糖尿病与心力衰竭: 2型糖尿病是心力衰竭的独立危险因素? [J]. 心血管病学进展, 2020, 41 (7): 681-683. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.002.
- WARESI M, LUO X P, ZHOU P. Diabetes and heart failure: Is type 2 diabetes an independent risk factor for heart failure? [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2020, 4 (7): 681-683. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.002.
- [17] CHENG Y L, SUNG S H, CHENG H M, et al. Prognostic nutritional index and the risk of mortality in patients with acute heart failure [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (6): e004876.
- [18] HOLVOET E, VANDEN WYNGAERT K, VAN CRAENENBROECK A H, et al. The screening score of Mini Nutritional Assessment (MNA) is a useful routine screening tool for malnutrition risk in patients on maintenance dialysis [J]. PLoS One, 2020, 15 (3): e0229722.
- [19] OTSUKI I, HIMURO N, TATSUMI H, et al. Individualized nutritional treatment for acute stroke patients with malnutrition risk improves functional independence measurement: a randomized controlled trial [J]. Geriatr Gerontol Int, 2020, 20 (3): 176, 182. DOI: 10.1111/ggi.13854.
- [20] KALANTAR-ZADEH K, ANKER S D, HORWICH T B, et al. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2008, 101 (11A): 89E-103E.
- [21] AUKRUST P, GULLESTAD L, UELAND T, et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications [J]. Ann Med, 2005, 37 (2): 74-85. DOI: 10.1080/07853890510007232.
- [22] WADA H, DOHI T, MIYAUCHI K, et al. Prognostic impact of the geriatric nutritional risk index on long, term outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2017, 119 (11): 1740, 1745.
- [23] YASUMURA K, ABE H, IIDA Y, et al. Prognostic impact of nutritional status and physical capacity in elderly patients with acute decompensated heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7 (4): 1801, 1808. DOI: 10.1002/ehf2.12743.
- [24] KATO T, YAKU H, MORIMOTO T, et al. Association with controlling nutritional status (CONUT) score and in, hospital mortality and infection in acute heart failure [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 3320. DOI: 10.1038/s41598, 020, 60404, 9.
- (收稿日期: 2020-12-10; 修回日期: 2021-04-07)  
(本文编辑: 张小龙)

## · 读者服务 ·

### 《中国全科医学》杂志关于“真实世界研究”栏目征稿启事

在循证医学时代,以临床需求为导向的真实世界研究已逐渐成为科研发展的趋势,利用真实世界数据研究产生的证据对于未来健康和医疗的推动不可低估。吴阶平医学基金会和中国胸部肿瘤研究协作组共同组织编写了《真实世界研究指南(2018年版)》,助力中国研究者更好地开展真实世界研究,提高真实世界研究质量。

《中国全科医学》亦立足于为广大科研人员提供真实世界研究证据、辅助真实世界研究方法的完善,特开设“真实世界研究”栏目。该栏目欢迎针对病因、诊断、治疗、预后及临床预测等相关研究问题展开的基于真实世界数据的研究,如:临床结局评价(包括患者报告结局/治疗方案对特定疾病的疗效研究/治疗方案的不良反应研究等)、质量测量/生命质量评价、治疗模式研究、治疗成本及疾病负担研究、风险预测模型研究等。

**刊出周期:**符合本刊刊登要求的稿件2周内回复审稿意见。通过录用的稿件,在本刊收到版面费后1个月内进行网络首发/优先出版,3个月内安排纸版出刊,并与作者共同进行新媒体推广。并与作者共同进行新媒体推广

**投稿方式:**请登录本刊官网 www.chinagp.net 进行在线投稿,在投稿录入中文文题时标注“真实世界研究”字样,如“真实世界研究——文题”。

**咨询电话:**0310-2067858 18501180656

**特别说明:**我们欢迎广大作者、读者共同参与,与编辑部共同讨论和建设“真实世界研究”栏目,以推进新的理论、方法或研究方向地发展。  
(本刊编辑部整理)

· 心力衰竭专题研究 ·

# 糖原蛋白 125 联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者急性心力衰竭的预测价值



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

汪雅婷<sup>1</sup>, 姚杰<sup>1</sup>, 管世鹤<sup>1\*</sup>, 程诚<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 急性心肌梗死 (AMI) 是目前临床上导致患者心源性猝死的重要因素, 一般患者发生 AMI 极易导致心肌受损从而导致急性心力衰竭 (AHF) 的发生, 早期诊断 AMI 患者发生 AHF 对改善患者预后、降低死亡风险具有积极的意义, 目前临床上对于 AHF 的主要诊断依据为脑钠肽 (BNP), 但影响 BNP 的相关因素较多, 且达到有诊断意义的值时 AHF 已经发生, 严重影响患者预后及生存情况, 故需要更为准确的诊断方式在 AMI 发生早期对 AHF 进行预测。**目的** 探讨糖原蛋白 125 (CA-125) 联合脑源性神经营养因子 (BDNF) 预测老年 AMI 患者发生 AHF 的诊断价值。**方法** 纳入 2019 年 3 月—2020 年 3 月安徽医科大学第二附属医院内科收治的 AMI 患者 144 例, 收集所有患者入院时的临床资料, 入院后抽取患者空腹静脉血, 采用全自动免疫分析仪测定血清 CA-125 和 BDNF 水平, 根据冠状动脉再灌注治疗后 1 周内是否发生 AHF 分为心力衰竭组 (42 例) 和对照组 (102 例), 对比两组患者临床资料, 采用多因素 Logistic 回归分析影响 AMI 患者发生 AHF 的独立危险因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 分析 CA-125 联合 BDNF 对老年 AMI 患者 AHF 的预测价值。**结果** 心力衰竭组患者肌钙蛋白 (cTnI)、BNP、CA-125、BDNF 高于对照组, 病变支数多于对照组 ( $P < 0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, BNP [ $OR = 1.015, 95\%CI (1.003, 1.026)$ ]、CA-125 [ $OR = 23.228, 95\%CI (4.095, 131.748)$ ]、BDNF [ $OR = 1.455, 95\%CI (1.148, 1.845)$ ] 水平升高是导致 AMI 患者发生 AHF 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线显示, CA-125 联合 BDNF 预测 AMI 患者发生 AHF 的 ROC 曲线下面积高于 CA-125 和 BDNF 单独预测 ( $P < 0.05$ ), 其诊断 AHF 的灵敏度为 78.57%, 特异度为 89.22%。**结论** 通过监测血清 CA-125 和 BDNF 水平能够有效预测老年 AMI 患者发生 AHF 风险。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 急性心力衰竭; 老年人; 糖原蛋白 125; 脑源性神经营养因子; 预测价值; 灵敏度; 特异度

**【中图分类号】** R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.594

汪雅婷, 姚杰, 管世鹤, 等. 糖原蛋白 125 联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者急性心力衰竭的预测价值 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2962-2966. [www.chinagp.net]

WANG Y T, YAO J, GUAN S H, et al. Predictive value of glycogen protein 125 combined with brain-derived neurotrophic factor for acute heart failure in elderly patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2962-2966.

## Predictive Value of Glycogen Protein 125 Combined with Brain-Derived Neurotrophic Factor for Acute Heart Failure in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction

WANG Yating<sup>1</sup>, YAO Jie<sup>1</sup>, GUAN Shihe<sup>1\*</sup>, CHENG Cheng<sup>2</sup>

1. Department of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

\*Corresponding author: GUAN Shihe, Professor, Senior technologist; E-mail: ypfang2003@126.com

**【Abstract】** **Background** Acute myocardial infarction (AMI) is currently an important clinical cause of sudden cardiac death in patients. The occurrence of AMI in general patients can easily lead to myocardial damage, which can lead to acute heart failure (AHF). Early diagnosis of AHF in AMI patients has positive significance for improving the prognosis of patients and reducing the risk of death. At present, the main clinical diagnosis of AHF is based on brain natriuretic peptide (BNP), but there are many related factors which can affect BNP, and when BNP reaches a diagnostically meaningful value, AHF has occurred in the patient, which may seriously affect the prognosis and survival of the patient. Therefore, a more accurate diagnosis method is needed to predict the occurrence of AHF in the early stage of AMI. **Objective** To explore the diagnostic value of glycogen protein 125 (CA-125) combined with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in predicting the occurrence

1.230601 安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院检验科 2.230601 安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院心内科

\*通信作者: 管世鹤, 教授, 主任技师; E-mail: ypfang2003@126.com

本文数字出版日期: 2021-06-02

of AHF in elderly patients with AMI. **Methods** 144 patients with AMI admitted to the Department of Cardiology of The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from September 2017 to March 2020 were enrolled. The clinical data of all patients were collected at the time of admission and their fasting venous blood was drawn after admission to measure serum CA-125 and BDNF levels by an automatic immunoassay analyzer. The enrolled patients were divided into heart failure group (42 cases) and control group (102 cases) according to whether AHF occurred within 1 week after coronary reperfusion therapy. The clinical data of the two groups were compared, and the multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors that affect the occurrence of AHF in AMI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of CA-125 combined with BDNF for AHF in elderly patients with AMI. **Results** The patients in the heart failure group had higher cardiac troponin (cTnI), BNP, CA-125, BDNF, and higher number of diseased branches than the control group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of BNP [ $OR=1.015$ ,  $95\%CI$  (1.003, 1.026)], CA-125 [ $OR=23.228$ ,  $95\%CI$  (4.095, 131.748)] and BDNF [ $OR=1.455$ ,  $95\%CI$  (1.148, 1.845)] were independent risk factors for AHF in AMI patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve shows that the area under the ROC curve of CA-125 combined with BDNF in prediction of AHF in AMI patients is higher than that of CA-125 and BDNF alone ( $P<0.05$ ), with a diagnostic sensitivity of 78.57% and a specificity of 89.22%. **Conclusion** Monitoring serum CA-125 and BDNF levels can effectively predict the risk of AHF in elderly patients with AMI.

**【Key words】** Acute heart failure; Acute heart failure; Aged; Glycogen protein 125; Brain-derived neurotrophic factor; Predictive value; Sensitivity; Specificity

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床上一类常见的心血管急危重症, 随着 PCI 和溶栓技术的不断发展, AMI 患者住院病死率逐渐降低, 但是 AMI 后发生急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 仍然是临床医生面临的挑战之一。调查显示, AMI 后发生 AHF 的比例超过 30%, AHF 是冠状动脉再灌注治疗后面临的主要问题之一<sup>[1]</sup>。及时识别 AMI 患者发生 AHF 的风险对于早期干预和改善预后具有积极意义。糖原蛋白 125 (CA-125) 作为一种高度糖基化的黏蛋白, 其在多种癌症患者血清中呈现高表达状态, 近年来研究表明, CA-125 水平与心力衰竭的严重程度、血流动力学障碍程度相关, 已经成为诊断 AHF 的新型生物标志物<sup>[2]</sup>。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 作为神经营养因子家族成员之一, 广泛存在于动物中枢和周围神经系统, 对于神经元的生长、分化、突触重塑具有重要作用。近年来 BDNF 的心血管效应引起了业内的广泛关注, 研究表明, BDNF 可通过与特异性的受体相结合, 激活下游信号通路, 发挥心血管保护作用<sup>[3]</sup>; BDNF 在动脉粥样硬化血管内皮细胞中高表达, 参与了 AMI 的血管重构、炎症反应和心肌重塑后的细胞凋亡<sup>[4]</sup>。目前国内外关于 CA-125 联合 BDNF 对 AMI 后发生 AHF 的预测研究较少, 其临床意义尚需要更多研究予以证实<sup>[5]</sup>。为此笔者团队进行了此项随访研究, 报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月安徽医科大学第二附属医院心内科收治的 AMI 患者 144 例为研究对象。纳入标准: (1) 符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup> 中关于 ST 段抬高型心肌梗

死的诊断标准; (2) 接受静脉溶栓或者急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 手术; (3) 临床资料完整; (4) 能够坚持随访。排除标准: (1) 合并严重的肝、肾、肺功能障碍者; (2) 合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病者; (3) 既往存在心力衰竭者; (4) 合并其他器质性心脏病者; (5) 既往存在心肌梗死病史者。患者及家属签署知情同意书, 安徽医科大学第二附属医院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方式 患者均于入院后给予抗凝、稳定血压等基础治疗, 给予吸氧、心电监护、血氧饱和度监测, 予阿司匹林肠溶片 (德国拜耳公司) 负荷量 300 mg, 氯吡格雷 (商品名: 波立维, 厂家: 赛诺菲杭州有限公司, 国药准字: J20130083) 300 mg; 严格按照《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup> 中的指征选取静脉溶栓或者急诊经皮冠状动脉治疗 (PCI), 静脉溶栓成功后 24 h 内给予冠状动脉造影确定血管再通情况; PCI 或溶栓成功后给予阿司匹林肠溶片 100 mg/次、1 次/d (终身维持) + 替格瑞洛 (商品名: 倍林达, 厂家: 阿斯利康制药公司, 国药准字: J20130020) 90 mg/次、2 次/d 维持 (维持时间视患者情况而定, 一般不超过 12 个月, 必要时可适当延长使用时间)。

1.3 临床资料收集 收集所有患者性别、年龄、吸烟史 (每日平均吸烟量超过 3 支, 连续 5 年及以上)、饮酒史 (平均每日摄入酒精含量超过 10 g, 连续 6 个月及以上)、入院时血压 (收缩压、舒张压)、合并症 (高血压、糖尿病、高脂血症、肾功能不全)、左心室射血分数 (LVEF)、发病至入院时间、病变支数 (单支/多支)、梗死区域 (前壁、下壁、前间壁)、冠状动脉再通方式及服用药物情况等临床资料。

1.4 实验室检查 于PCI或静脉溶栓成功后次日清晨空腹采集患者静脉血3 ml, 3 000 r/min离心10 min, 取上层血清, 采用贝克曼 Access2 测定肌钙蛋白I (cTnI) 和脑钠肽前体 (BNP) 水平, 采用罗氏 cobas e601 全自动发光免疫分析仪测定血清 CA-125 和 BDNF 水平。

1.5 AHF 诊断及分组 所有患者于静脉溶栓或者急诊PCI治疗成功后1周采用 Killip 分级法评估心功能, I 级为无 AHF, II 级为轻中度 AHF, III 级为重度 AHF, IV 级为心源性休克<sup>[7]</sup>。其中评估为 I 级纳入对照组 (102 例), II ~ IV 级纳入心力衰竭组 (42 例)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用成组  $t$  检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; AMI 患者发生 AHF 的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析; 绘制 CA-125、BDNF 及二者联合预测 AMI 患者发生 AHF 的受试者工作特征 (ROC) 曲线, 确定最佳截断值并计算 ROC 曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料比较 两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并症、发病至入院时间、入院时收缩压、舒张压、LVEF、病变支数、梗死区域、冠状动脉再通方式、服用药物情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 心力衰竭组 cTnI、BNP、CA-125、BDNF 高于对照组, 病变支数多于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

2.2 影响老年 AMI 患者发生 AHF 的多因素 Logistic 分析 以是否发生心力衰竭 (赋值: 1=是, 0=否) 为因变量, 以单因素分析  $P < 0.05$  的指标, 病变支数 (赋值: 1=多支, 0=单支)、cTnI (赋值: 实测值)、BNP (赋值: 实测值)、CA-125 (赋值: 实测值)、BDNF (赋值: 实测值) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, BNP、CA-125、BDNF 水平升高是 AMI 患者发生 AHF 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 CA-125、BDNF 及二者联合对 AMI 患者发生 AHF 的预测价值 CA-125 (AUC=0.727)、BDNF (AUC=0.701) 及联合预测 (AUC=0.902) 对预测 AMI 患者发生 AHF 的 AUC 比较, 差异有统计学意义 ( $Z=3.987$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1。其中联合预测 AUC 高于 CA-125 和 BDNF 单独预测, 差异有统计学意义 ( $Z=-3.987$ ,  $4.312$ ;  $P < 0.05$ ), CA-125、BDNF 联合预测 AMI 患者发生 AHF 的最佳截断值为 0.163, 灵敏度为 78.57%, 特异度为 89.22% (表 3)。

## 3 讨论

AMI 是心血管疾病中的一类急危重症, 已经成为影响人类健康和生命安全的公共卫生事件, AMI 能够诱导细胞外基质和心肌细胞凋亡, 引起心肌损伤和心室

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups of patients

| 临床资料                                | 心力衰竭组<br>(n=42)     | 对照组<br>(n=102)      | $t$ ( $\chi^2$ ) 值 | $P$ 值  |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------|
| 性别 [n (%)]                          |                     |                     | 0.255 <sup>a</sup> | 0.614  |
| 男                                   | 27 (64.3)           | 70 (68.6)           |                    |        |
| 女                                   | 15 (35.7)           | 32 (31.4)           |                    |        |
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)           | 71.5 $\pm$ 9.1      | 71.4 $\pm$ 8.4      | 0.082              | 0.934  |
| 吸烟史 [n (%)]                         | 15 (35.7)           | 33 (78.6)           | 0.151 <sup>a</sup> | 0.697  |
| 饮酒史 [n (%)]                         | 30 (71.4)           | 71 (69.6)           | 0.047 <sup>a</sup> | 0.828  |
| 合并症 [n (%)]                         |                     |                     |                    |        |
| 高血压                                 | 32 (76.2)           | 70 (68.6)           | 0.824 <sup>a</sup> | 0.364  |
| 糖尿病                                 | 14 (33.3)           | 30 (29.4)           | 0.216 <sup>a</sup> | 0.642  |
| 高脂血症                                | 17 (40.5)           | 41 (40.2)           | 0.001 <sup>a</sup> | 0.975  |
| 肾功能不全                               | 5 (10.6)            | 12 (11.8)           | 0.068 <sup>a</sup> | 0.795  |
| 发病至入院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)      | 1.31 $\pm$ 0.27     | 1.37 $\pm$ 0.33     | 1.043              | 0.299  |
| 入院时情况                               |                     |                     |                    |        |
| 收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)      | 127 $\pm$ 20        | 125 $\pm$ 23        | 0.408              | 0.684  |
| 舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)      | 78 $\pm$ 15         | 79 $\pm$ 16         | 0.352              | 0.725  |
| LVEF (%)                            | 56.28 $\pm$ 14.30   | 55.81 $\pm$ 15.76   | 0.167              | 0.868  |
| 病变支数 [n (%)]                        |                     |                     | 4.023 <sup>a</sup> | 0.045  |
| 单支                                  | 11 (26.2)           | 45 (44.1)           |                    |        |
| 多支                                  | 31 (73.8)           | 57 (55.9)           |                    |        |
| 梗死区域 [n (%)]                        |                     |                     | 0.202 <sup>a</sup> | 0.904  |
| 前壁                                  | 13 (31.0)           | 32 (31.4)           |                    |        |
| 下壁                                  | 20 (47.6)           | 45 (44.1)           |                    |        |
| 前间壁                                 | 9 (21.4)            | 25 (24.5)           |                    |        |
| 冠状动脉再通方式 [n (%)]                    |                     |                     | 0.941 <sup>a</sup> | 0.332  |
| rt-PA 静脉溶栓                          | 7 (16.7)            | 11 (10.8)           |                    |        |
| PCI                                 | 35 (83.3)           | 91 (89.2)           |                    |        |
| 服用药物情况 [n (%)]                      |                     |                     |                    |        |
| $\beta$ -受体阻滞剂                      | 15 (35.7)           | 41 (40.2)           | 0.251 <sup>a</sup> | 0.616  |
| ACEI 类药物                            | 27 (64.3)           | 68 (66.7)           | 0.075 <sup>a</sup> | 0.784  |
| 钙离子通道阻滞剂                            | 24 (57.1)           | 55 (53.9)           | 0.125 <sup>a</sup> | 0.724  |
| 胰岛素                                 | 14 (33.3)           | 30 (29.4)           | 0.216 <sup>a</sup> | 0.642  |
| cTnI ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L) | 4.45 $\pm$ 1.17     | 3.36 $\pm$ 0.72     | 6.802              | <0.001 |
| BNP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)       | 582.48 $\pm$ 140.12 | 430.56 $\pm$ 103.70 | 7.180              | <0.001 |
| CA-125 ( $\bar{x} \pm s$ , U/ml)    | 5.83 $\pm$ 1.12     | 3.67 $\pm$ 0.91     | 12.080             | <0.001 |
| BDNF ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)      | 19.56 $\pm$ 5.41    | 14.37 $\pm$ 2.89    | 7.462              | <0.001 |

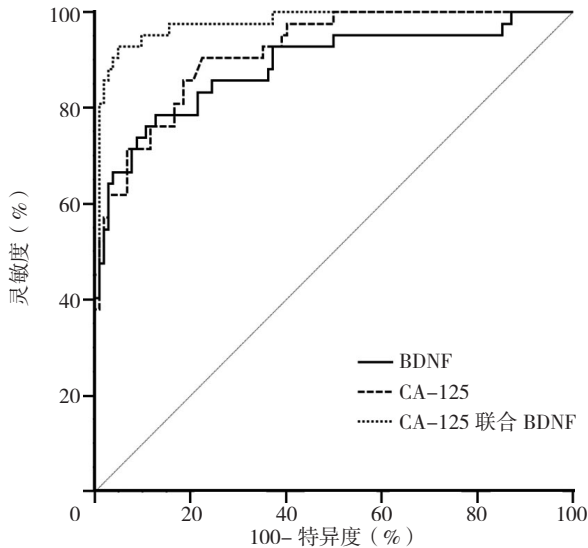
注: 1 mm Hg=0.133 kPa; LVEF=左心室射血分数, rt-PA=重组组织型纤溶酶原激活剂, PCI=经皮冠状动脉介入治疗, ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂, cTnI=肌钙蛋白 I, BNP=脑钠肽前体, CA-125=糖原蛋白 125, BDNF=脑源性神经营养因子; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

表 2 影响老年 AMI 患者发生 AHF 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis affecting the occurrence of AHF in elderly patients with AMI

| 变量     | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | $P$ 值  | OR 值   | 95%CI            |
|--------|---------|-------|-----------------|--------|--------|------------------|
| 常量     | -32.404 | 7.706 | 17.685          | <0.001 | 0      | -                |
| 多支病变   | 1.357   | 1.140 | 1.419           | 0.234  | 3.885  | (0.416, 36.255)  |
| cTnI   | 0.840   | 0.482 | 3.038           | 0.081  | 2.317  | (0.901, 5.962)   |
| BNP    | 0.014   | 0.006 | 5.962           | 0.015  | 1.015  | (1.003, 1.026)   |
| CA-125 | 3.145   | 0.885 | 12.618          | <0.001 | 23.228 | (4.095, 131.748) |
| BDNF   | 0.375   | 0.121 | 9.583           | 0.002  | 1.455  | (1.148, 1.845)   |

注: - 表示无相关数据



注: BDNF= 脑源性神经营养因子, CA-125= 糖原蛋白 125

图 1 CA-125、BDNF 及二者联合预测老年 AMI 患者发生 AHF 的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of CA-125, BDNF and their combination in predicting the occurrence of AHF in elderly patients with AMI

表 3 CA-125、BDNF 及二者联合预测老年 AMI 患者发生 AHF 的诊断效能

Table 3 The diagnostic efficacy of CA-125, BDNF and their combination in predicting the occurrence of AHF in elderly patients with AMI

| 相关指标           | 最佳截断值       | SE      | AUC   | 95%CI          | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) |
|----------------|-------------|---------|-------|----------------|---------|---------|
| BDNF           | 17.875 ng/L | 0.048 2 | 0.701 | (0.619, 0.774) | 73.81   | 56.86   |
| CA-125         | 4.22 U/ml   | 0.047 7 | 0.727 | (0.647, 0.798) | 88.10   | 50.98   |
| CA-125 联合 BDNF | 0.163       | 0.029 2 | 0.902 | (0.841, 0.945) | 78.57   | 89.22   |

重构, 导致心力衰竭。AMI 并发 AHF 后 1 年内再入院率为 12%, 对于心力衰竭 IV 级的患者 1 年死亡率可达 60%<sup>[8]</sup>。AMI 后发生 AHF 早期缺乏特异性的临床表现, 使得临床治疗上更偏重于开通梗死灶血管, 恢复缺血区的灌注, 对于预防和纠正心力衰竭重视度不够。目前寻找 AMI 后发生 AHF 先兆性指标受到业内越来越广泛的关注。

CA-125 水平被广泛用于卵巢癌的临床筛查、诊断、疾病评估和治疗预后, 20 世纪 90 年代人们开始发现 CA-125 在心血管疾病中的变化, 指出 CA-125 可作为检测心功能不全和心脏移植患者血流动力学和心功能改变的指标之一<sup>[9]</sup>。目前关于 CA-125 与心血管疾病的研究主要集中在慢性心力衰竭和心脏外科手术方面, 对于 AMI 后并发心力衰竭过程中其水平变化的研究较少<sup>[10]</sup>。近年来, 已报道 BDNF 在血管平滑肌细胞、内皮细胞和动脉粥样硬化血管中表达, 其是调节血管发育的关键细胞因子<sup>[11]</sup>。

BNP 是脑钠肽家族成员, 主要由心肌细胞活动时持续分泌, 在临床工作中其对于心力衰竭的诊断具有较高

的价值, 但由于其影响因素较多, 且此类患者一般情况较差, 伴有基础疾病较多, 对于 AHF 发生的预测意义有限; 本研究重点分析 CA-125 和 BDNF 与 AMI 后发生 AHF 的关系。ROC 曲线分析结果显示, CA-125 联合 BDNF 预测 AMI 患者发生 AHF 的 AUC 高于 CA-125 和 BDNF 单独预测, 其诊断灵敏度为 78.57%, 特异度为 89.22%, 这一结果对于指导临床实践是一个比较有科学意义的参考。有研究指出, 在慢性心力衰竭患者中, 由于机体炎性因子大量释放和体液滞留引起的机械应力作用可促进间皮细胞分泌 CA-125<sup>[12]</sup>。近年来有关研究指出, 心力衰竭患者早期 CA-125 水平升高可能有以下几个原因: (1) AMI 后间皮细胞受到刺激导致了 CA-125 的升高; (2) 心肌的缺血、缺氧及坏死状态可能对 CA-125 水平升高产生一定影响<sup>[13-14]</sup>。国外一项研究指出, AMI 的患者梗死灶面积的大小可能会通过影响心肌收缩力, 从而促进细胞因子的表达, 刺激间皮细胞分泌 CA-125<sup>[15]</sup>。另外还有研究证实, 对于射血分数保留的 AHF 患者, CA-125 水平与心力衰竭严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。

对于 BDNF 与 AMI 发生 AHF 的关系分析认为: BDNF 在 AMI 的梗死区域和非梗死区域均有表达, 但在梗死边界区域的心肌细胞中高表达, 这就说明对于缺血程度不严重的区域, 早期识别并给予充分的灌注后能够恢复这部分的心肌细胞功能, 降低心力衰竭的风险。一项 BDNF 与冠心病关系的研究指出, 血浆 BDNF 水平可作为预测冠心病患者 3 年内全因死亡的独立相关因子, 表明高血浆 BDNF 水平可能与未来的主要不良心血管事件和全因死亡有关<sup>[17]</sup>。另一项关于有氧运动的促血管生成机制与外周循环中的 BDNF 水平的研究指出, 体内高 BDNF 水平与心肌新生血管生成有关, 能够明显促进心肌重构<sup>[18]</sup>。因此笔者团队分析 AMI 早期血清 BDNF 水平越高, 对于新生血管生成的促进作用越大, 心肌重构的正向促进力越大, 而心肌重构对于心力衰竭是一项危险因素。另外, 一项 BDNF 在减轻大鼠心肌再灌注损伤的研究中指出, BDNF 能够导致心血管功能障碍, BDNF 在巨噬细胞及动脉粥样硬化冠状动脉的平滑肌细胞中表达增强, 且能够增强 NAD(P)H 氧化酶的活力、促进过氧化物酶在体外培养的平滑肌的再生, 其氧化应激作用能够引起动脉粥样斑块的不稳定<sup>[19]</sup>。通过对 CA-125 及 BDNF 对 AMI 患者 AHF 发生的预测分析结果显示, 二者单项预测此类疾病发生均具有一定效能, 但预测价值有限, 通过联合预测能有效提升预测的特异度, 从而降低假阳性可能, 这充分说明了 CA-125 联合 BDNF 对 AMI 患者早期发生 AHF 具有较好的预测价值, 对早期指导治疗具有显著的临床意义。

本研究着重分析了 CA-125 联合 BDNF 在早期预测

老年 AMI 患者发生 AHF 的预测价值,但限于本研究样本量较小,后期仍需要增大样本量进行研究;另外,关于 BDNF 的机制研究尚不明确,后期笔者团队还需在动物实验中深入研究 BDNF 影响心功能的生物学机制。

综上所述,血清 CA-125 和 BDNF 能够作为早期预测老年 AMI 患者发生 AHF 风险的新型生物学标志物,并且其水平高低与临床心功能受损严重程度相关。

作者贡献:汪雅婷进行文章的构思与设计,数据收集、整理,统计学处理,结果的分析与解释,撰写论文;姚杰进行研究的实施与可行性分析;程诚进行论文的修订;管世鹤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] 母雪飞,赵昕,任丽丽,等.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后并发急性左心衰竭患者的临床观察[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(1):32-36. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.01.008.  
MU X F, ZHAO X, REN L L, et al. Clinical observation of recombinant human brain natriuretic peptide in patients with acute left heart failure complicated with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2016, 24(1): 32-36. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.01.008.

[2] 刘春苗,邢坤.血清 CA-125 与心力衰竭关系的探讨[J].心血管康复医学杂志,2018,27(1):88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2018.01.24.  
LIU C M, XING K. Discussion for relationship between serum CA-125 and heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2018, 27(1): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2018.01.24.

[3] 王碧蕾,金虹,韩熙琼,等.脑源性神经营养因子对运动诱导的心梗后大鼠心肌血管生成的介导作用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(6):758-764. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180608.

[4] 于榕,刘成晓,徐军美,等.脑源性神经营养因子与急性心肌梗死后心肌重塑相关性的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(4):284-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2012.04.016.

[5] WU H, CAO G, WANG Y, et al. Increased Serum CA-125 and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels on Acute Myocardial Infarction: A Predictor for Acute Heart Failure [J]. Med Sci Monit. 2019(1) 25: 913-919. DOI: 10.12659/MSM.912642

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/id=WF\\_QK&id=PeriodicalPaper\\_zhxxgb201505003](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/id=WF_QK&id=PeriodicalPaper_zhxxgb201505003).

[7] 边圆,王甲莉,程凯,等.2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭指南解读[J].中华急诊医学杂志,2016,25(7):849-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.001.  
BIAN Y, WANG J L, CHENG K, et al. Interpretation of 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure [J].

Chinese Journal of Emergency Medicine, 2016, 25(7): 849-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.001.

[8] 中国医师协会急诊医师分会,中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会.中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)[J].中华急诊医学杂志,2017,26(12):1347-1357. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/id=PeriodicalPaper\\_jzyx201712003](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/id=PeriodicalPaper_jzyx201712003).

[9] 高扬,胡元会.心力衰竭中血清糖类抗原 125 变化的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(2):213-215. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2012.02.050.

[10] 孙洁,刘彬,邹桂和,等.CA-125 与心肺疾病关系的研究进展[J].心肺血管病杂志,2016,35(10):851-853. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.10.021.

[11] ISHIKITA A, MATOBA T, IKEDA G, et al. Nanoparticle-mediated delivery of mitochondrial division inhibitor 1 to the myocardium protects the heart from ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondria outer membrane permeabilization: a new therapeutic modality for acute myocardial infarction [J]. Am Heart Assoc, 2016, 5(7):44-48.

[12] 宋秀萍,刘明,沙勇,等.血清 CA-125 及心率水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值[J].宁夏医科大学学报,2017,39(12):1432-1435. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.12.018.

[13] 贾连玲,邓龙华,陈风华,等.慢性心力衰竭患者血清 CA-125, BNP, hsCRP 水平变化及临床意义[J].西北国防医学杂志,2016,37(1):28-30. DOI: CNKI:SUN:XBCGY.0.2016-01-011.

[14] FALCAO F, DA OLIVEIRA FRA, DA SILVA MCFC, et al. Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases [J]. Biomark Med, 2018, 12(4): 367-381. DOI: 10.2217/bmm-2017-0452.

[15] BANSAL N, MCCULLOCH C E, Lin F, et al. Different components of blood pressure are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease versus heart failure in advanced chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2016, 90(6): 1348-1356. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.009.

[16] NAPAN S, AUSSAWAPOKKEE T, NARGILECI E, et al. Prognostic significance of carbohydrate antigen 125 in patients with heart failure and preserved ejection fraction (abstract) [J]. Am Coll Cardiol, 2010, 55(1): 30-35. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)60293-8.

[17] SUSTAR A, PERKOVIE M N, ERJAVEC G N, et al. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease [J]. The Indian Journal of Medical Research, 2019, 150(1): 43. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1566\_17.

[18] HANG P, SUN C, GUO J, et al. BDNF-mediates down-regulation of microRNA-195 inhibits ischemic cardiac apoptosis in rats [J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(8): 979-89. DOI: 10.7150/ijbs.15071.

[19] 吕明义,邓淑玲,龙晓凤.脑源性神经营养因子预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J].中国循环杂志.2016,31(2):175-179. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.02.017.

(收稿日期:2021-02-11;修回日期:2021-05-15)

(本文编辑:曹新阳)

· 心力衰竭专题研究 ·

# 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数保留的心力衰竭的最新证据



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

高曼<sup>1,2</sup>, 白文楼<sup>1</sup>, 成思瑶<sup>1,2</sup>, 齐晓勇<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 心力衰竭作为心脏疾病的终末阶段,具有较高的患病率和死亡率。射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)发病率约占所有心力衰竭的50%,但其临床诊断率低,合并症多,住院率逐年上升,已成为临床关注的重点。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)在降低射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者的住院率和死亡率方面效果显著,已被作为指南的I类推荐药物广泛应用于临床,但其在HFpEF中的作用尚不明确。本文就ARNI在HFpEF中的作用机制及临床最新证据进行综述,阐述了ARNI在HFpEF患者中改善心、肾功能和逆转心室重构方面的优势,以期为HFpEF提供新的治疗思路。

**【关键词】** 心力衰竭;射血分数保留的心力衰竭;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;沙库巴曲缬沙坦钠;LCZ696;综述

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.587

高曼,白文楼,成思瑶,等.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数保留的心力衰竭的最新证据[J].中国全科医学,2021,24(23):2967-2971.[www.chinagp.net]

GAO M, BAI W L, CHENG S Y, et al. Recent evidence on angiotensin receptor-neprilsin inhibitor in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2967-2971.

**Recent Evidence on Angiotensin Receptor-neprilsin Inhibitor in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction** GAO Man<sup>1,2</sup>, BAI Wenlou<sup>1</sup>, CHENG Siyao<sup>1,2</sup>, QI Xiaoyong<sup>1\*</sup>

1.Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2.Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

\*Corresponding author: QI Xiaoyong, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: hbghxiaoyong\_q@126.com

**【Abstract】** Heart failure is the end stage of most cardiac diseases with high morbidity and mortality. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), as a clinical focus, accounts for about 50% of all cases of heart failure, and is associated with increased incidence of hospitalization due to low rate of diagnosis and multiple comorbidities. Angiotensin receptor-neprilsin inhibitor (ARNI) has been proved to significantly decrease the rates of death and readmission, and is widely used as the recommended drugs of class I in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However, the mechanism of action of ARNI in HFpEF is still unclear. Thus we summarized the latest clinical evidence on its mechanism of action in HFpEF. This article reviews the mechanism of the effect of ARNI in HFpEF and the latest clinical evidence for it, expounds the advantages of ARNI in improving heart and kidney function and reversing ventricular remodeling in patients with HFpEF, in order to provide new treatment ideas for HFpEF.

**【Key words】** Heart failure; Heart failure with preserved ejection fraction; Angiotensin receptor neprilsin inhibitor; Sacubitril valsartan; LCZ696; Review

心力衰竭是导致全世界死亡率居高不下的重要原因,随着人口老龄化和急性心血管疾病治疗水平的改善,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。射血分数保留的心力衰

竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)作为心力衰竭的一个重要亚型,发病率约占所有心力衰竭的50%<sup>[2]</sup>,且具有不同于射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的临床特点和预后。与HFrEF患者相比,HFpEF患者中女性所占比例更高,平均年龄更大,共患疾病更多,包括高血压、糖尿病、冠状动脉疾病、心房颤动和肥胖等,但缺血性病因相对较少<sup>[3-4]</sup>。此外,HFpEF的死亡率

1.050051 河北省石家庄市,河北省人民医院心脏中心

2.050017 河北省石家庄市,河北医科大学研究生院

\*通信作者:齐晓勇,主任医师,教授,博士生导师;

E-mail: hbghxiaoyong\_q@126.com

本文数字出版日期:2021-05-24

虽低于 HF<sub>r</sub>EF,但其住院率呈逐年增长趋势<sup>[5-6]</sup>,增加了心力衰竭治疗的负担。目前 HF<sub>p</sub>EF 的治疗主要针对其症状、危险因素及合并症,尚未发现有效改善患者不良预后及死亡率的药物,仅有利尿剂作为指南的 I 类推荐药物用于明显液体滞留的患者<sup>[7]</sup>。因此, HF<sub>p</sub>EF 在改善临床预后及降低死亡率方面仍存在一定挑战。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 是参与心力衰竭神经体液调节的核心和关键,也是治疗的重要靶点和方向。传统的 RAAS 抑制剂包括血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 和盐皮质激素受体拮抗剂。以上药物在 HF<sub>r</sub>EF 患者中作为基础用药广泛应用,但在 HF<sub>p</sub>EF 患者中改善预后并不显著<sup>[8]</sup>。近年来发现了一类既能抑制 RAAS,又能增强利钠肽作用的新型药物——血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI),其抗心力衰竭的作用优于传统的 RAAS 抑制剂。ARNI 目前在症状性的 HF<sub>r</sub>EF 患者中具有较强的适应证,可用于替代 ACEI/ARB 进一步降低死亡率和心力衰竭住院率<sup>[9-10]</sup>,但在 HF<sub>p</sub>EF 中的疗效尚不明确。因此,本文总结了 ARNI 治疗 HF<sub>p</sub>EF 的作用机制和研究进展。

## 1 HF<sub>p</sub>EF 的发生机制

心力衰竭的发生与交感神经系统和 RAAS 的激活密切相关<sup>[11]</sup>。血管紧张素 II 通过调节醛固酮分泌促进水钠重吸收增加心脏前负荷,同时收缩全身血管增加外周阻力和后负荷,而长期的压力和容量负荷均可引起心室肥大和病理性重构<sup>[12]</sup>。HF<sub>p</sub>EF 的主要发生机制是左心室舒张功能障碍和充盈压升高。引起舒张功能障碍的主要原因是心机的主动松弛功能障碍和心肌肥厚重塑引起的僵硬增加<sup>[13]</sup>。而左心室肥厚和室壁僵硬可使心室顺应性降低,导致左心室充盈压增加;同时动脉血管硬化,心肌收缩力代偿性增强,可进一步升高充盈压<sup>[14]</sup>。HF<sub>p</sub>EF 的发生还可能与心房功能异常、肺动脉高压、心血管储备能力下降及年龄等因素有关<sup>[15]</sup>。

从分子学机制来看,环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) - 蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 介导的信号通路在 HF<sub>p</sub>EF 中发挥重要作用。cGMP 可由一氧化氮激活可溶性鸟苷酸环化酶或利钠肽激活膜结合的颗粒鸟苷酸环化酶产生,通过 cGMP 依赖性的 PKG 发挥作用。PKG 广泛存在于血管平滑肌细胞和上皮细胞中,心肌细胞也有少量存在,通过介导心肌钙蛋白 I 型、L 型钙离子通道和肌联蛋白等蛋白质磷酸化,促进左心室舒张,并抑制心肌肥厚和重塑<sup>[16-17]</sup>。HF<sub>p</sub>EF 常合并高血压、糖尿病等疾病,导致内皮功能障碍和全身炎症状态,炎症进一步诱导冠状动脉微血管

内皮细胞氧化应激,降低心肌细胞一氧化氮的生物利用度及 PKG 的活性,诱导心肌细胞肥大,心肌僵硬增加,从而引起舒张功能障碍及心室重塑<sup>[18]</sup>。

## 2 ARNI 的作用机制

2.1 利钠肽系统 利钠肽系统包含心房利钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 三种主要的肽类。ANP 和 BNP 的主要作用是促进肾脏利尿利钠,降低心脏前负荷和外周血管交感神经张力,同时抑制肾素、醛固酮分泌,而 CNP 的主要作用是舒张血管<sup>[19]</sup>。利钠肽降解需要的关键酶是脑啡肽酶,而脑啡肽酶抑制剂可以增加利钠肽的水平,从而增强利钠肽利尿利钠、舒张血管的作用。此外,脑啡肽酶还参与其他物质的降解,包括缓激肽、P 物质、血管紧张素 I 和血管紧张素 II 等<sup>[20]</sup>,因此抑制脑啡肽酶会同时增加其他各类底物的浓度,从而增强各底物肽类在全身的广泛作用。在此基础上,脑啡肽酶抑制剂联合使用 RAAS 抑制剂在心力衰竭的治疗中协同效果更佳。

2.2 RAAS RAAS 参与心力衰竭的发生与发展,其中血管紧张素 II 起着至关重要的作用。由肝脏释放的血管紧张素原在肾素的作用下转化为血管紧张素 I,然后在血管紧张素转换酶的作用下转换为血管紧张素 II。血液循环中的血管紧张素 II 可增加醛固酮水平,通过促进水钠重吸收和收缩全身血管,增加心脏的前后负荷,引起左心室病理性重构<sup>[11]</sup>。因此,抑制血管紧张素 II 的生成是逆转心室重构的治疗靶点,而 ACEI 和 ARB 是目前临床上公认的抑制 RAAS 的有效药物。首个 ACEI 结合脑啡肽酶抑制剂的药物奥马曲拉,已被证实可降低慢性心力衰竭患者的死亡或住院风险<sup>[21]</sup>,但因其血管性水肿的发生率显著升高而无法应用于临床。基于 ARB 类药物对缓激肽的代谢干扰作用较小,不易引起血管性水肿,随后出现了 ARB 联合脑啡肽酶抑制剂的药物——ARNI。

2.3 沙库巴曲缬沙坦钠 沙库巴曲缬沙坦钠作为首个 ARNI 类药物,是由 ARB 类药物缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂的前体药物 AHU377 (沙库巴曲) 1 : 1 结合而成的新型复合物,AHU377 在体内可迅速代谢为活性产物 LBQ567 (脑啡肽酶抑制剂),与缬沙坦共同发挥双重抑制的作用<sup>[22]</sup>。口服沙库巴曲缬沙坦钠后可迅速降低脑啡肽酶的活性,增加利钠肽浓度,其中主要是 ANP<sup>[23]</sup>,通过增强利尿利钠、舒张血管,进一步降低心脏的前后负荷,延缓心肌纤维化及重塑的发生。ARB 不仅降低了醛固酮水平,还可以部分抵消脑啡肽酶抑制剂引起的血管紧张素 II 水平的升高。此外,沙库巴曲缬沙坦钠可明显增加血液循环中 cGMP 的水平<sup>[24]</sup>,通过增强 HF<sub>p</sub>EF 发生机制中的 cGMP-PKG 信号通路,改

善心肌僵硬程度, 延缓心肌肥厚和重塑。研究表明, LCZ696 (早期研究中沙库巴曲缬沙坦钠的名称) 中的沙库巴曲成分能够直接调节心肌成纤维细胞中的 PKG 信号, 抑制心肌成纤维细胞转化相关基因程序的表达, 减少成纤维细胞的活化和增殖, 从而改善压力超负荷引起的心肌纤维化<sup>[25]</sup>。

### 3 临床研究中的获益

**3.1 ARNI 与高血压** LCZ696 作为首个 ARNI, 最早在高血压患者中展现了优于 ARB 的治疗效果, 一项 1 328 例轻中度高血压患者参与的 II 期临床试验中, LCZ696 较缬沙坦降低平均舒张压的作用更显著, 且具有良好的耐受性和安全性<sup>[26]</sup>。在原发性高血压病患者中, 与奥美沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦钠短期内降低血压和平均动脉压的效果更显著, 24 h 动态血压降幅始终较高; 长期降压效果也优于奥美沙坦, 安全性和耐受性良好<sup>[27]</sup>。在老年收缩期高血压和盐敏感性高血压患者中沙库巴曲缬沙坦钠的降压效果更为显著<sup>[28-29]</sup>。

高血压患者随着年龄增长和病程的延长, 大动脉僵硬增加, 心室肥厚, 可发展为高血压性心脏病。而与 HF<sub>r</sub>EF 相比, HF<sub>p</sub>EF 合并高血压的比例更高<sup>[30]</sup>。目前 HF<sub>p</sub>EF 的治疗主要针对症状和合并症的防治, ARNI 有望通过降低血压来改善 HF<sub>p</sub>EF 患者的心室功能, 其可能的作用机制是通过降低大动脉硬度, 降低外周血管扩张引起的反射波峰, 从而降低中心动脉压, 进一步抑制心肌肥厚和纤维化。

**3.2 ARNI 与 HF<sub>p</sub>EF** ARNI 在 HF<sub>p</sub>EF 中的有效性和安全性也进行了 II 期临床随机对照试验——PARAMOUNT 研究<sup>[31]</sup>, 该试验入选了 301 例年龄 ≥ 40 岁、射血分数 ≥ 45%、美国纽约心脏病协会 (NYHY) 分级 II ~ III 级的慢性心力衰竭患者, 将其随机分配到 LCZ696 组和缬沙坦组进行 36 周的口服药物治疗, 结果显示, 在治疗 12 周后, 口服 LCZ696 组较缬沙坦组可明显降低 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 的水平; 在随访 36 周时, 通过超声心动图测量的两组左心房宽度、左心房容积及左心房容积指数均有显著差异, 表明 LCZ696 可改善 HF<sub>p</sub>EF 患者左心房大小从而逆转心脏重构; 在安全性方面, LCZ696 组和缬沙坦组的不良事件和停药率均无明显差异, 提示 LCZ696 有良好的安全性和耐受性。进一步探索研究发现, 在随访 36 周时, LCZ696 组患者估测肾小球滤过率下降少于缬沙坦组, 而尿蛋白与肌酐的比值显著升高, 表明 LCZ696 对 HF<sub>p</sub>EF 患者的肾脏具有保护作用<sup>[32]</sup>。JHUND 等<sup>[33]</sup>研究发现, 有 55% 的心力衰竭患者基线高敏肌钙蛋白 T (hsTnT) 升高 (>0.014 μg/L), LCZ696 治疗 36 周后 hsTnT 的水平较缬沙坦治疗降低 14%, 提示 LCZ696 可改善 HF<sub>p</sub>EF 患者的心肌损伤。

PARAGON - HF 研究<sup>[34]</sup>是 ARNI 对 HF<sub>p</sub>EF 患病率和死亡率影响的 III 期临床随机对照试验, 该试验入选了 4 822 例年龄 ≥ 50 岁、射血分数 ≥ 45%、NYHY 分级 II ~ IV 级的慢性心力衰竭患者, 随机分配到沙库巴曲缬沙坦钠组和缬沙坦组进行治疗, 中位随访时间 35 个月, 研究结果显示, 在因心力衰竭住院和心血管死亡的复合事件上, 沙库巴曲缬沙坦钠与缬沙坦相比无明显优势, 但预设亚组分析显示在女性和射血分数 ≤ 57% 的人群中使用沙库巴曲缬沙坦钠可明显获益, 而心血管死亡率、全因死亡率以及心力衰竭总住院率在两组间无显著差别; 然而, 沙库巴曲缬沙坦钠组有 15% 的患者在随访 8 个月时 NYHY 分级得到明显改善, 改善率高于缬沙坦组 (12%), 肾功能恶化发生率显著低于缬沙坦组 (1.4% 与 2.7%); 在安全性方面, 沙库巴曲缬沙坦钠组低血压和血管性水肿的发生率高于缬沙坦组, 而肌酐水平升高和高钾血症的发生率较低。事后分析发现近期因心力衰竭住院的患者入组后处于临床进展的高风险期, 可能从沙库巴曲缬沙坦钠中获益, 从而降低因心力衰竭再次住院和心血管死亡的风险<sup>[35]</sup>。CUNNINGHAM 等<sup>[36]</sup>进一步研究发现, 基线 NT-proBNP 水平对 HF<sub>p</sub>EF 患者的预后风险有强烈的预测意义, 且沙库巴曲缬沙坦钠治疗后的 NT-proBNP 水平较缬沙坦组显著降低。

我国李东野教授团队针对 ARNI 在逆转心脏重塑方面的疗效进行了 Meta 分析, 检索后共纳入 20 个研究, 包含 10 175 例患者, 结果发现, ARNI 可以改善 HF<sub>r</sub>EF 患者的心脏功能, 包括改善 NYHY 分级和 6 min 步行试验距离; 此外, ARNI 在逆转心脏重塑方面的作用优于 ACEI 和 ARB, 显著改善 HF<sub>r</sub>EF 患者的左心室射血分数、左心室内径及容积; 而在 HF<sub>p</sub>EF 患者中, ARNI 仅能改善左心室质量指数和左心房容积<sup>[37]</sup>。另有学者经 Meta 分析发现, 在心力衰竭合并慢性肾脏病的患者中, 与 RAAS 抑制剂相比, ARNI 可显著增加估测肾小球滤过率, 降低血压和 NT-proBNP 的水平, 在心血管和肾脏方面均可获益<sup>[38-39]</sup>。

我国学者石宇杰等<sup>[40]</sup>开展的单中心小样本研究结果发现, 在优化心力衰竭治疗的基础上, 加用沙库巴曲缬沙坦钠与对照组相比能够有效改善 HF<sub>p</sub>EF 患者的临床症状, 降低 NT-proBNP 水平, 并显著降低患者的心力衰竭再住院率。此外, 郝珍等<sup>[41]</sup>对 48 例 HF<sub>p</sub>EF 患者进行 6 个月的随访观察, 结果发现口服沙库巴曲缬沙坦钠较 ACEI/ARB 治疗的总有效率高, 且显著改善 6 min 步行试验距离, 降低 NT-proBNP 水平, 减少心血管不良事件, 具有较好的近期临床疗效和安全性。

### 4 小结

ARNI 通过抑制 RAAS 和增强利钠肽系统在 HF<sub>p</sub>EF 中发挥利尿利钠、舒张血管及改善心脏前后负荷的作

用,可能直接参与 HFpEF 发生机制中的 cGMP-PKG 信号通路的调节,并可通过降压来改善动脉僵硬,从而延缓心肌纤维化和重塑。临床试验已证实 ARNI 在改善 HFpEF 患者的心肾功能和逆转心脏重构等方面优于传统的 RAAS 抑制剂,但在改善死亡率和住院率等不良预后方面仍缺乏有力的证据。目前仍有大量的临床随机对照试验正在开展,以期 ARNI 在 HFpEF 中的应用提供更多的证据。

作者贡献:高曼进行文章的构思与设计,论文撰写;高曼、白文楼、成思瑶进行文献检索和整理;齐晓勇负责文章的质量控制和审校,对文章整体负责,监督管理。本文无利益冲突。

#### 本文文献检索策略:

本文以“心力衰竭,射血分数保留,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,沙库巴曲缬沙坦钠,LCZ696,诺欣妥”为中文关键词检索中国知网和万方数据知识服务平台,以“heart failure, preserved ejection fraction, angiotensin receptor neprilsin inhibitor, sacubitril valsartan, LCZ696, entresto”为英文关键词检索 PubMed 和 Web of Science 数据库,检索时间为自建库至 2020-05-30。文献纳入标准:(1)与血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、LCZ696 或沙库巴曲缬沙坦钠相关文献;(2)疾病与心力衰竭相关文献。文献排除标准:(1)动物实验;(2)综述、海报和会议摘要等文献。

#### 参考文献

- [1] METRA M, TEERLINK J R. Heart failure [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10106): 1981-1995. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31071-1.
- [2] DUNLAY S M, ROGER V L, REDFIELD M M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14 (10): 591-602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- [3] CHIONCEL O, LAINSCAK M, SEFEROVIC P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1574-1585. DOI: 10.1002/ehf.813.
- [4] TROMP J, TENG T H, TAY W T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (1): 23-36. DOI: 10.1002/ehf.1227.
- [5] Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (14): 1750-1757. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr254.
- [6] STEINBERG B A, ZHAO X, HEIDENREICH P A, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes [J]. *Circulation*, 2012, 126 (1): 65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATI
- [7] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [8] WINTRICH J, KINDERMANN I, UKENA C, et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109 (9): 1079-1098. DOI: 10.1007/s00392-020-01633-w.
- [9] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [10] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
- [11] VERGARO G, AIMO A, PRONTERA C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 296: 91-97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.040.
- [12] SHEARER F, LANG C C, STRUTHERS A D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (4): 459-467. DOI: 10.1038/clpt.2013.135.
- [13] ZILE M R, BAICU C F, GAASCH W H. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (19): 1953-1959. DOI: 10.1056/NEJMoa032566.
- [14] SHIBATA S, HASTINGS J L, PRASAD A, et al. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 110 (4): 964-971. DOI: 10.1152/japophysiol.00826.2010.
- [15] 柴珂, 王华, 杨杰孚. 射血分数保留性心力衰竭的病理生理机制和治疗进展 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (9): 921-923. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.022.
- [16] TSAI E J, KASS D A. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 122 (3): 216-238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.009.
- [17] TAKIMOTO E. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes [J]. *Circ J*, 2012, 76 (8): 1819-1825. DOI: 10.1253/circj.ej-12-0664.
- [18] PAULUS W J, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (4): 263-271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [19] LEVIN E R, GARDNER D G, SAMSON W K. Natriuretic

- peptides [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (5): 321-328. DOI: 10.1056/NEJM199807303390507.
- [20] STEPHENSON S L, KENNY A J. Metabolism of neuropeptides. Hydrolysis of the angiotensins, bradykinin, substance P and oxytocin by pig kidney microvillar membranes [J]. *Biochem J*, 1987, 241 (1): 237-247. DOI: 10.1042/bj2410237.
- [21] PACKER M, CALIFF R M, KONSTAM M A, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106 (8): 920-926. DOI: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
- [22] HUA Y, WANG I, LIU B, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: pharmacology, pharmacokinetics and clinical development [J]. *Futur Cardiol*, 2017, 13 (2): 103-115. DOI: 10.2217/fca-2016-0057.
- [23] NOUGUÉ H, PEZEL T, PICARD F, et al. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (5): 598-605. DOI: 10.1002/ejhf.1342.
- [24] MOCHEL J P, TENG C H, PEYROU M, et al. Sacubitril/valsartan (LCZ696) significantly reduces aldosterone and increases cGMP circulating levels in a canine model of RAAS activation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 128: 103-111. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.11.037.
- [25] BURKE R M, LIGHTHOUSE J K, MICKELSEN D M, et al. Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12 (4): e005565. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565.
- [26] RUILOPE L M, DUKAT A, BÖHM M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9722): 1255-1266. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 61966-8.
- [27] HUO Y, LI W, WEBB R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, 8-week study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21 (1): 67-76. DOI: 10.1111/jch.13437.
- [28] WILLIAMS B, COCKCROFT J R, KARIO K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (3): 411-420. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
- [29] WANG T D, TAN R S, LEE H Y, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (1): 32-41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484.
- [30] CHIONCEL O, LAINSCAK M, SEFEROVIC P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1574-1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- [31] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9851): 1387-1395. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
- [32] VOORS A A, GORI M, LIU L C, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17 (5): 510-517. DOI: 10.1002/ejhf.232.
- [33] JHUND P S, CLAGGETT B L, VOORS A A, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7 (6): 953-959. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427.
- [34] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [35] VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, DESAI A S, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (3): 245-254. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.003.
- [36] CUNNINGHAM J W, VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8 (5): 372-381. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.002.
- [37] WANG Y W, ZHOU R, LU C, et al. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (13): e012272.
- [38] KANG H N, ZHANG J H, ZHANG X T, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: a meta-analysis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173444. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173444.
- [39] CHEN X G, JIN C N, XIE L, et al. LCZ696 and preservation of renal function in heart failure: a meta-analysis of 6 randomized trials [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21 (1): 113-118. DOI: 10.31083/j.rm.2020.01.2.
- [40] 石宇杰, 王剑飞, 韩运峰, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数保留心力衰竭的疗效研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12 (1): 83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.01.21.
- [41] 郝珍, 李巍, 于洪伟, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对左心室射血分数保留心力衰竭患者的近期疗效 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35 (6): 503-507. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.06.004.

(收稿日期: 2021-01-13; 修回日期: 2021-04-09)

(本文编辑: 张小龙)

· 医学循证 ·

# 首荟通便胶囊治疗慢性便秘的疗效可能优于西医常规治疗：基于随机对照试验的系统评价



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

王天园<sup>1,2</sup>, 陈朝霞<sup>1,2</sup>, 王彦博<sup>3</sup>, 胡晶<sup>1,2</sup>, 冯硕<sup>1,2</sup>, 张会娜<sup>1,2</sup>, 李博<sup>1,2\*</sup>

**【摘要】** 背景 受到社会因素影响,慢性便秘成了常见的胃肠动力疾病,对患者生活质量造成较大影响。慢性便秘的常规治疗药物多为导泻剂,可能存在药物依赖及不良反应情况,中医药运用整体观念治疗慢性便秘具有一定优势,但目前关于首荟通便胶囊治疗慢性便秘的研究少见。**目的** 系统评价首荟通便胶囊治疗慢性便秘的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普网、万方数据知识服务平台,检索时间均从建库至2020-05-25。检索收集关于首荟通便胶囊治疗慢性便秘的随机对照试验,提取第一作者姓名、发表时间、样本量、研究对象年龄、干预措施、疗程、结局指标(排便频率、临床有效率、排便困难程度、便秘发生率、不良反应发生情况)等信息。采用Cochrane风险偏倚评估工具,对纳入研究进行质量评价。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入3篇文献,241例患者,研究质量普遍偏低。Meta分析结果显示,试验组改善排便频率的效果[SMD=0.73, 95%CI(0.31, 1.15), P=0.0006]、临床有效率[RR=1.20, 95%CI(1.07, 1.34), P=0.002]、改善排便困难程度的效果[SMD=0.50, 95%CI(-0.01, 1.00), P=0.06]优于对照组。试验组便秘发生率(9%)低于对照组(48%)(P<0.05)。3篇文献均报道了不良反应发生情况,但均报道无不良反应发生。**结论** 首荟通便胶囊联合西医常规治疗慢性便秘的临床疗效可能优于西医常规治疗,其可能会改善患者排便频率与排便困难程度,且不良反应发生率较低,具有良好的有效性与安全性。但现有临床研究数量较少,质量偏低,为了进一步验证上述结论,还需开展更多高质量的临床随机对照试验,且选择国际公认的结局指标进行研究。

**【关键词】** 便秘;慢性便秘;首荟通便胶囊;Meta分析;有效性;安全性;系统评价

**【中图分类号】** R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.514

王天园,陈朝霞,王彦博,等.首荟通便胶囊治疗慢性便秘的疗效可能优于西医常规治疗:基于随机对照试验的系统评价[J].中国全科医学,2021,24(23):2972-2977.[www.chinagp.net]

WANG T Y, CHEN Z X, WANG Y B, et al. The curative effect of Shouhui Tongbian Capsules in the treatment of chronic constipation may be better than conventional treatment in western medicine: a systematic review based on randomized controlled trials [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 2972-2977.

## The Curative Effect of Shouhui Tongbian Capsules in the Treatment of Chronic Constipation may be Better than Conventional Treatment in Western Medicine: a Systematic Review Based On Randomized Controlled Trials WANG

Tianyuan<sup>1,2</sup>, CHEN Zhaoxia<sup>1,2</sup>, WANG Yanbo<sup>3</sup>, HU Jing<sup>1,2</sup>, FENG Shuo<sup>1,2</sup>, ZHANG Huina<sup>1,2</sup>, LI Bo<sup>1,2\*</sup>

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China

3. Beijing General Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Beijing 100027, China

\*Corresponding author: LI Bo, Associate chief physician; E-mail: libo@bjzhongyi.com

WANG Tianyuan and CHEN Zhaoxia are co-first authors

**【Abstract】** **Background** Chronic constipation has become a common gastrointestinal motility disease, which may be associated with negative effect of some social factors, exerting a great impact on the life quality of patients. Most common treatments are laxatives, which may lead to drug dependence and adverse reactions. Comparatively speaking, TCM treatment using holistic approach for chronic constipation has certain advantages. But there is no research on Shouhui Tongbian Capsules for chronic constipation. **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Shouhui Tongbian Capsules in treating

基金项目:国家“十三五”重大新药创制专项课题——“创新药物全过程临床评价示范性技术平台建设”(2019ZX09734001),国家自然科学基金资助项目(81774146)

1.100010北京市,首都医科大学附属北京中医医院 2.100010北京市中医研究所 3.100027北京市,武警北京总队医院

\*通信作者:李博,副主任医师;E-mail:libo@bjzhongyi.com

注:王天园与陈朝霞为共同第一作者

本文数字出版日期:2021-06-06

chronic constipation. **Methods** Literature retrieval was performed through databases of PubMed, EMBase, The Cochrane Library, CNKI, SinoMed, CQVIP and Wanfang Data from inception to May 25, 2020 to select randomized controlled trials (RCT) investigating the efficacy and safety of Shouhui Tongbian Capsules in the treatment of chronic constipation. Data extraction was performed, including the first author's name, publication time, sample size, sample age, intervention measures, course of treatment, and outcome indices (defecation frequency, clinical response rate, defecation difficulty, incidence of constipation, occurrence of adverse reactions). The quality of the included studies was evaluated using the Cochrane risk-of-bias tool. Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3. **Results** In all, three RCT were included, involving 241 patients. All were evaluated with relatively low quality. Meta-analysis demonstrated that the improvement in bowel movement frequency [SMD=0.73, 95%CI (0.31, 1.15), P=0.000 6], and defecation difficulty [SMD=0.50, 95%CI (-0.01, 1.00), P=0.06] and clinical response rate [RR=1.20, 95%CI (1.07, 1.34), P=0.002] in experimental group were superior to those in the control group. Moreover, the frequency of constipation in experimental group (9%) was lower than that of control group (48%). All these RCT studied the safety of treatment, but no adverse effects were identified. **Conclusion** Compared to routine western medicine treatment alone, its combination with Shouhui Tongbian Capsules improves defecation frequency and difficulty in chronic constipation patients more significantly, indicating that the combination therapy has better efficacy. Furthermore, the incidence of adverse reactions related to the combination therapy is low, indicating that the therapy has good safety. However, due to limited number and low quality of included RCT, more high-quality clinical RCT are needed to verify the above conclusion. As for outcome indices, internationally recognized ones are recommended.

**【Key words】** Constipation; Chronic constipation; Shouhui Tongbian Capsules; Meta-analysis; Effectiveness; Security; Systematic review

随着社会节奏的日益加快,人们日常生活方式产生了巨大改变,人口老龄化现象不断加剧,消化道系统疾病成为影响人们健康生活的常见疾病,其中,便秘是较为高发的一类疾病<sup>[1]</sup>。便秘是一种(组)症状,表现为排便困难和/或排便次数减少、粪便干硬。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、肛门直肠堵塞感、排便费时和需辅助排便。排便次数减少指每周排便少于3次。慢性便秘的病程至少为6个月<sup>[2]</sup>。

慢性便秘是胃肠功能紊乱常见表现之一,全球慢性便秘患病率估计为14%<sup>[3]</sup>。慢性便秘更常见于女性、老年人和社会经济地位较低的人群<sup>[4]</sup>。一些西方国家如法国、巴西、哥伦比亚、伊朗的慢性便秘患病率分别为22.4%、26.9%、21.7%、22.9%<sup>[5]</sup>,中国慢性便秘患病率为6%,相对于西方国家低<sup>[6]</sup>。慢性便秘的并发症包括痔疮、粪块嵌塞、大便失禁、直肠脱垂和肠扭转等,为急性心脑血管疾病的诱发因素,与痴呆、结直肠癌等发病有密切联系<sup>[7]</sup>。长期便秘还会对患者的心理造成影响,产生不安等紧张情绪,导致焦虑,严重降低患者生活质量<sup>[8]</sup>。

根据引起便秘的原因不同将便秘分为原发性便秘和继发性便秘。常见慢性便秘的继发因素有药物、神经及肌肉系统疾病、内分泌或代谢疾病、器质性狭窄、肠神经病变等<sup>[9]</sup>。引起原发性便秘的因素很多,包括地域性、文化程度、性格、心理状况等<sup>[10]</sup>。

现有慢性便秘的常规治疗药物主要为渗透性泻剂、刺激性泻剂等,但渗透性泻剂在改善粪便性状和肠道传输时间方面仍存在争议,而长期使用刺激性泻剂容易出现吸收不良、药物依赖、和电解质紊乱,部分患者反复就医或滥用泻药,增加了医疗费用<sup>[11]</sup>。中医药疗法以辨证论治为理论指导,运用整体观念治疗慢性便秘,不良反应较小,有其独特的优势<sup>[12]</sup>。

#### 本研究创新点:

慢性便秘的发病较为普遍,增加了心脑血管疾病的诱发风险,且泻药支出造成一定经济负担。慢性便秘常规治疗用药主要为泻剂类,容易导致患者出现药物依赖、电解质紊乱等问题。中医药治疗慢性便秘有其独特的优势,目前对首荟通便胶囊治疗慢性便秘的有效性和安全性的系统评价少见,本文采用Meta分析的方法,对首荟通便胶囊治疗慢性便秘的有效性和安全性进行综合评价后发现,首荟通便胶囊联合西医常规治疗慢性便秘的临床疗效可能优于单纯西医常规治疗,可能会有效改善患者排便频率与排便困难程度,降低化疗后便秘发生率,并且对于化疗后便秘可以预防性用药,不良反应发生率较低,具有良好的有效性与安全性。但现有临床试验样本量较小,质量较低,结局指标应考虑应用国际公认的直接指标、不利指标。以上结论还需更多高质量的临床随机对照试验证实。

首荟通便胶囊成分为何首乌、芦荟、决明子、枸杞子、阿胶、人参、白术、枳实,具有养阴益气、泻通通便的功效,根据临床试验结果表明,首荟通便胶囊可以有效治疗慢性便秘,显著改善便秘症状<sup>[12-14]</sup>,但目前对首荟通便胶囊的有效性和安全性的系统评价少见。因此,本文采用Meta分析的方法,对首荟通便胶囊治疗慢性便秘的有效性和安全性进行综合评价,为临床应用提供证据。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计类型 随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 年龄与种族不限,符合2019年《中国慢性便秘专家共识意见》<sup>[2]</sup>中慢性便秘的诊断标准,慢性便秘的

诊断主要基于症状：主要症状包括排便次数减少、粪便干硬、排便费力、排便时肛门直肠梗阻或堵塞感、需要手法辅助排便、排便不尽感。也可借鉴功能性便秘罗马IV标准<sup>[15]</sup>：符合下列2项或2项以上症状：（1）1/4（25%）以上的排便感到费力；（2）1/4（25%）以上的排便为干球粪或硬粪（Bristol 粪便性状量表1~2型）；（3）1/4（25%）以上的排便有不尽感；（4）1/4（25%）以上的排便有肛门直肠梗阻/堵塞感；（5）1/4（25%）以上的排便需要手法辅助（如用手指协助排便、盆底支持）；（6）每周自发排便（spontaneous bowel movement, SBM）少于3次。

1.1.3 干预措施 试验组使用首荟通便胶囊药物治疗，对照组采用西医常规治疗（包括饮食调理、口服乳果糖口服液等）。

1.1.4 结局指标 （1）主要结局指标：排便频率<sup>[16]</sup>；（2）次要结局指标：临床有效率、排便困难程度、便秘发生率、不良反应发生情况。

1.2 排除标准 （1）非RCT；（2）数据不全或无法提取数据的研究；（3）重复发表的研究。

1.3 检索策略 计算机检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（SinoMed）、维普网、万方数据知识服务平台，检索时间均从建库至2020-05-25。中文检索词包括：首荟通便胶囊、便秘、慢性便秘、原发性便秘、特发性便秘、功能性便秘、功能性排便障碍、便秘型肠易激综合征、继发性便秘、药物性便秘、随机。英文检索词包括：shouhuitongbian capsule, Shouhui Tongbian Capsules, constipation, dyschezia, colonic inertia, chronic constipation, primary constipation, idiopathic constipation, functional constipation, functional defecation disorder, irritable bowel syndrome with constipation, secondary constipation, drug constipation, randomized。根据各数据库的特点，采取主题词并用自由词或用上述检索词在全文、主题、题目、关键词等进行综合检索。

1.4 文献筛选与资料数据提取 由两名研究者根据文献纳排标准独立进行文献筛选，结合本研究纳入文献的特点，制订文献信息提取表，主要包括以下信息：第一作者姓名、发表

时间、样本量、研究对象年龄、干预措施、疗程、结局指标。意见不一致时通过咨询第三方评价者意见，并与其他研究者共同讨论决定。

1.5 偏倚风险评价 根据Cochrane Handbook 5.3.0提供的文献评价标准<sup>[17]</sup>对所纳入的研究进行偏倚风险评价，包括随机序列的产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结局和其他偏倚。每个条目如果满足即为低风险，不满足即为高风险，文献中无充足信息判定即为偏倚风险不明。偏倚风险评价由两名研究者独立进行，意见不一致时与其他研究者共同讨论决定。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量选用相对危险度（relative risk, RR）及其95%可信区间（confidence interval, CI）表示。纳入的研究采用Q检验（检验水准 $\alpha=0.05$ ）结合 $I^2$ 判断异质性大小。若 $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.10$ 认为无明显异质性，采用固定效应模型；若 $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.10$ 认为存在异质性，需要对异质性来源进行分析；临床异质性不明显时，采用随机效应模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献的检索与筛选 根据检索策略检索出相关文献18篇，阅读全文根据纳排标准筛选最终纳入3篇文献<sup>[12-14]</sup>，具体文献筛选过程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征 本研究共纳入3篇文献<sup>[12-14]</sup>，均为RCT，3个试验共纳入241例受试者（表1）。

2.3 纳入文献质量评价 文献均提及随机，其中2篇文献<sup>[12, 14]</sup>说明了随机方法，均为随机数字表法；1篇文献<sup>[13]</sup>未提及随机方法。文献均未设计分配隐藏方法，均未对研究者和受试者施盲，均未对研究结局进行盲法评价；研究结局数据均具有完整性；文献均未选择性报告研究结局，均未提及及其他偏倚情况。纳入研究方法学质量评价见表2。偏倚风险评价，见图2。偏倚风险总结，见图3。

### 2.4 Meta分析

2.4.1 排便频率 共纳入2篇文献<sup>[12-13]</sup>报道排便频率，共

表1 纳入文献的基本特征  
Table 1 Basic characteristics of the included studies

| 第一作者                | 发表时间<br>(年) | 样本量<br>(试验组/对照组) | 平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁) |            | 干预措施            |        | 疗程      | 结局指标 |
|---------------------|-------------|------------------|-----------------------------|------------|-----------------|--------|---------|------|
|                     |             |                  | 试验组                         | 对照组        | 试验组             | 对照组    |         |      |
| 张树彬 <sup>[12]</sup> | 2020        | 40/40            | 65.8 ± 3.9                  | 67.5 ± 4.3 | 首荟通便胶囊 + 乳果糖口服液 | 乳果糖口服液 | 14 d    | ①②③⑤ |
| 周佳宝 <sup>[13]</sup> | 2019        | 49/49            | 67.6 ± 8.7                  | 68.2 ± 9.2 | 首荟通便胶囊 + 乳果糖口服液 | 乳果糖口服液 | 4周      | ①②③⑤ |
| 高春会 <sup>[14]</sup> | 2019        | 32/31            | -                           | -          | 首荟通便胶囊          | 饮食调理   | 化疗结束第3天 | ②④⑤  |

注：-表示无此项数据；①为排便频率，②为临床有效率，③为排便困难程度，④为便秘发生率，⑤为不良反应发生情况

表2 纳入文献的方法学质量评价  
Table 2 The methodological quality of of the included studies

| 第一作者                | 随机序列的产生 | 分配隐藏  | 对研究者和受试者施盲  | 研究结局的盲法评价  | 结局数据的完整性 | 选择性报告研究结局  | 其他偏倚 |
|---------------------|---------|-------|-------------|------------|----------|------------|------|
| 张树彬 <sup>[12]</sup> | 随机数字表法  | 未分配隐藏 | 未对研究者和受试者施盲 | 没有进行结局盲法评价 | 结局数据完整   | 未选择性报告研究结果 | 未提及  |
| 周佳宝 <sup>[13]</sup> | 未提及     | 未分配隐藏 | 未对研究者和受试者施盲 | 没有进行结局盲法评价 | 结局数据完整   | 未选择性报告研究结果 | 未提及  |
| 高春会 <sup>[14]</sup> | 随机数字表法  | 未分配隐藏 | 未对研究者和受试者施盲 | 没有进行结局盲法评价 | 结局数据完整   | 未选择性报告研究结果 | 未提及  |

178 例患者。异质性检验结果显示,  $P=0.17$ ,  $I^2=46\%$ , 存在临床异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组改善排便频率的效果优于对照组, 差异有统计学意义 [  $SMD=0.73$ ,  $95\%CI (0.31, 1.15)$ ,  $P=0.0006$  ], 见图 4。

2.4.2 临床有效率 共纳入 3 篇文献 [12-14] 报道临床有效率, 共 241 例患者。试验组 121 例, 临床有效率 91.7% (111/121)。对照组 120 例, 临床有效率 76.7% (92/120)。异质性检验结果显示,  $P=0.97$ ,  $I^2=0$ , 无临床异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组临床有效率优于对照组, 差异有统计学意义 [  $RR=1.20$ ,  $95\%CI (1.07, 1.34)$ ,  $P=0.002$  ], 见图 5。

2.4.3 排便困难程度 共纳入 2 篇文献 [12-13] 报道排便困难程度, 共 178 例患者。异质性检验结果显示,  $P=0.09$ ,  $I^2=65\%$ , 无临床异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组改善排便困难程度的效果优于对照组, 差异无统计学意义 [  $SMD=0.50$ ,  $95\%CI (-0.01, 1.00)$ ,  $P=0.06$  ], 见图 6。

2.4.4 便秘发生率 1 篇文献 [14] 报道了便秘发生率, 选取经过多周期化疗, 既往化疗期间均出现便秘的患者, 进行化疗后出现便秘情况的 RCT。试验组便秘发生率 (9%) 低于对照组 (48%), 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

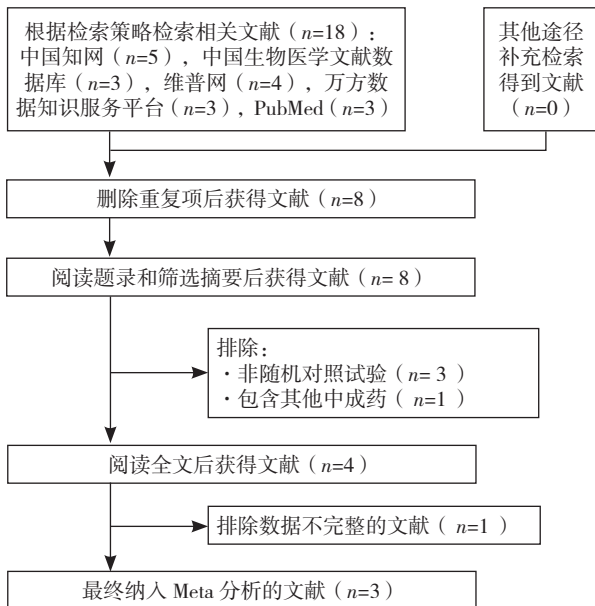


图 1 文献筛选流程图  
Figure 1 Flow chart of literature selection

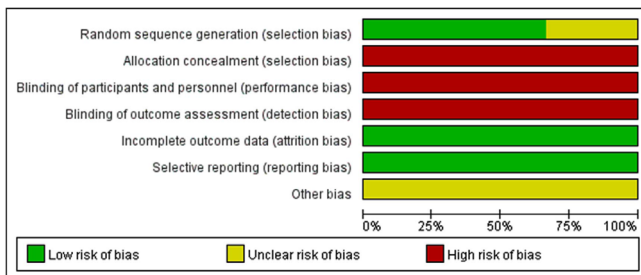


图 2 纳入文献偏倚风险图  
Figure 2 Risk of bias graph of included studies

2.4.5 不良反应发生情况 共纳入 3 篇文献 [12-14] 报道不良反应发生情况, 但均报道无不良反应发生。

### 3 讨论

慢性便秘是世界范围内常见慢性胃肠道病, 在普通人群中具有较高的患病率, 慢性便秘虽不会危及生命, 但却是一些心脑血管疾病的诱发因素, 长期便秘会对患者身体和心理健产生一定程度的影响 [18]。WALD 等 [19] 进行了一项多国联合性研究, 共收集 13 879 份有效调查问卷, 结果显示有 20%~40% 患者虽然使用了大量缓泻剂, 但仍然存在便秘症状。因此, 优化对慢性便秘患者的干预措施, 能为临床提供更有有效的治疗方案。

首荟通便胶囊成分为何首乌、芦荟、决明子、枸杞子、阿胶、人参、白术、枳实, 其中何首乌、芦荟润肠通便、泻肝清热; 决明子、枸杞子滋养肝肾、利水通便; 阿胶、人参益气养血、补中益气; 白术、枳实补气健脾、行气消积祛湿; 诸药配伍, 共奏养阴益气、泻浊通便的功效。药理学研究显示, 何首乌

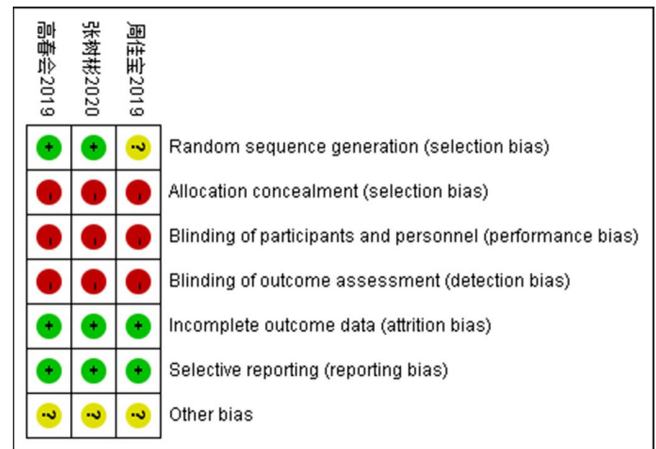


图 3 纳入文献偏倚风险总结图  
Figure 3 Risk of bias summary for each included study

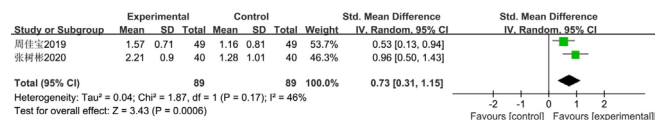


图 4 两组排便频率比较的森林图  
Figure 4 Forest plot of defecation frequency between the two groups

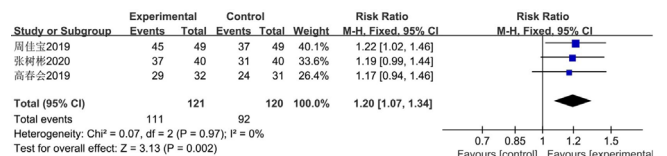


图 5 两组临床有效率比较的森林图  
Figure 5 Forest plot of clinical response rate between the two groups

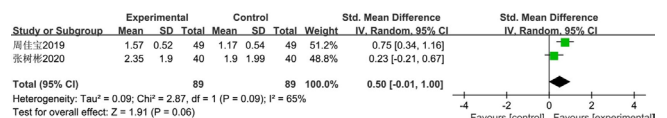


图 6 两组排便困难程度比较的森林图  
Figure 6 Forest plot of defecation difficulty between the two groups

润肠通便,因其含有结合性蒽醌衍生物,促进肠蠕动,能产生泻下作用<sup>[20]</sup>。芦荟、决明子中芦荟大黄素刺激肠壁蠕动,同时可改变渗透压,有利于排出肠道内废物,达到刺激性缓泻作用<sup>[21]</sup>。白术有调节水液代谢的作用<sup>[22]</sup>。

3.1 本研究的主要发现 本研究结果显示,(1)首荟通便胶囊联合西医常规治疗慢性便秘的临床疗效可能优于西医常规治疗;(2)与西医常规治疗相比,首荟通便胶囊联合西医常规治疗可能会有效改善患者的排便情况,增加其排便频率;(3)与西医常规治疗相比,首荟通便胶囊联合西医常规治疗可能会减轻患者排便困难程度;(4)与西医常规治疗相比,首荟通便胶囊治疗可能降低化疗后的便秘发生率,提示可能会对肿瘤患者化疗后便秘有预防作用;(5)纳入的研究均未报道有不良反应发生。

3.2 异质性分析 本研究结果显示,排便困难程度各研究结果间存在较大异质性( $I^2=65%$ ),可能是因为结局指标采用评分方式,存在主观性,且主要结局指标的各评分指标标准不一,一项研究依据视觉模拟评分法(VAS)对患者排便时困难程度进行评价,0~10分痛苦程度逐渐增加<sup>[12]</sup>;一项研究并未说明评价依据方法,只写出排便困难程度:无需用力可自然排便(0分),需用力才能排出(1分),努力用力才能排出(2分),需要按摩肛周甚至用手抠(3分)<sup>[13]</sup>。另外,纳入的研究选取的治疗疗程也不统一,分别为28d、14d、化疗结束第3天,相差较多,一定程度上增加了临床异质性。

### 3.3 研究的局限性

3.3.1 研究对象 本研究纳入的患者虽均符合慢性便秘诊断标准,但患者可能伴随其他基础疾病,患者年龄范围也存在差异。张树彬等<sup>[12]</sup>研究对象为肝、胆、胰肿瘤化疗后便秘患者,年龄为60~80岁;周佳宝等<sup>[13]</sup>研究对象为老年功能性便秘患者,年龄为60~80岁;高春会等<sup>[14]</sup>研究对象为胃、大肠、食管肿瘤化疗后便秘患者,年龄为45~70岁。类型不一,可能会对结果分析产生影响。

3.3.2 干预措施 本研究纳入的对照组干预措施类型不一,同为西医常规治疗,但治疗方式上存在差异,如有的西医常规治疗采用乳果糖口服液治疗<sup>[12-13]</sup>,有的通过饮食调理治疗<sup>[14]</sup>,可能会对分析结果产生影响。

本研究纳入的3项研究质量偏低,随机方法方面,3项研究中有1项<sup>[13]</sup>未提及随机方法,在分配隐藏的实施、结局评价者的设盲、研究结局的盲法评价方面3项研究均未提及,可能有偏倚影响。

3.3.3 结局指标 结局指标的各评分指标标准不一,纳入的研究中,结局指标同为排便频率,一项研究评分标准为具体天数<sup>[12]</sup>,一项研究评分标准为转化后的分数<sup>[13]</sup>。纳入的研究中,即使均用转化后的分数作为评分指标,各研究的评分方法也不统一。对于结局指标排便困难程度,一项研究依据VAS<sup>[12]</sup>,一项研究并未说明评价依据方法<sup>[13]</sup>。这些均可能会对结果分析产生影响。纳入的研究在结局指标的选择上,几乎没有选择国际公认的结局指标如首次排便时间、粪便性状,而选用临床有效率这种主观结局指标较多。对于客观指

标便秘发生率,只有一项研究提及了放化疗后胃、大肠、食管肿瘤患者便秘发生率<sup>[12]</sup>。首荟通便胶囊中的何首乌为毒性中药,3项研究中均报道无不良反应发生情况,但只有叙述没有具体地进行不良反应发生率的统计分析。

3.4 对未来研究的启示 建议今后开展大样本RCT,研究者应严谨设计试验方案并严格保证实施的质量,还应参考Cochrane风险偏倚评估工具,提升研究方法学的质量。尽量统一疗效判定的标准,并使用国际标准。制订较为统一的评价标准,如疼痛类指标的VAS、粪便性状评估采用Bristol粪便分级等。建议选取首次排便时间作为主要疗效指标,考虑选取放化疗后胃、大肠、食管肿瘤患者发生便秘的预防作用作为结局指标,选择排便频率、粪便性状评估、排便困难程度、排便发生率等客观指标为首选结局指标。还应加入对于不良反应发生率的统计,使得研究结果更加完整可靠。

3.5 结论 首荟通便胶囊联合西医常规治疗慢性便秘的临床疗效可能优于单纯西医常规治疗,可能有效改善患者排便频率与排便困难程度,降低化疗后便秘发生率,且不良反应发生率较低,具有良好的有效性与安全性,提示临床医生治疗慢性便秘可以考虑西医常规治疗联用首荟通便胶囊,并且对于化疗后便秘可以预防性用药,但现有临床研究数量较少,质量偏低,还需更多高质量的临床RCT证实,建议统一用国际公认的结局指标进一步验证上述结论。

作者贡献:王天园、陈朝霞进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,结果的分析与解释,论文的撰写;王彦博、张会娜进行数据收集;王彦博、胡晶、冯硕、张会娜进行数据整理;王彦博、胡晶、冯硕进行统计学处理;王天园、李博进行论文的修订;李博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] 刘洋. 慢性便秘的病因与治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(10): 1496-1499. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2014.10.025. <http://paper.cqshic.com/paper.aspx?id=164939>.
- [2] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学分组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9): 577-598. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1432.2019.09.001. <http://rs.yiigle.com/CN311367201909/1163448.htm>.
- [3] SUARES N C, FORD A C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(9): 1582-1591; quiz1581, 1592. DOI: 10.1038/ajg.2011.164.
- [4] CAMILLERI M, FORD A C, MAWE G M, et al. Chronic constipation[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17095. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.06.017.
- [5] SCHMIDT F M Q, DE GOUVEIA SANTOS V L C. Prevalence of constipation in the general adult population[J]. J Wound Ostomy Cont Nurs, 2014, 41(1): 70-76. DOI: 10.1097/O1.

- WON.0000438019.21229.b7.
- [6] ZHAO Y F, MA X Q, WANG R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34 (8): 1020-1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x.
- [7] COSTILLA V C, FOXX-ORENSTEIN A E. Constipation: understanding mechanisms and management [J]. *Clin Geriatr Med*, 2014, 30 (1): 107-115. DOI: 10.1016/j.cger.2013.10.001.
- [8] 肖飞, 翟莉, 唐庆, 等. 便通胶囊治疗慢性便秘的作用机制分析 [J]. *世界中医药*, 2016, 11 (12): 2802-2803. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.072.
- XIAO F, ZHAI L, TANG Q, et al. Mechanism analysis of the chronic constipation treatment with Biantong capsule [J]. *World Chinese Medicine*, 2016, 11 (12): 2802-2803. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.072.
- [9] 王佩佩, 罗雯, 禹铮, 等. 慢性便秘的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (3): 370-374. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.03.020.
- WANG P P, LUO W, YU Z, et al. Research progress of chronic constipation [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20 (3): 370-374. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.03.020.
- [10] 史红, 周铭心. 便秘的病因研究 [J]. *新疆中医药*, 2007, 25 (3): 107-111. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3931.2007.03.058. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFD2007&filename=XJZY200703057&v=%25mmd2FLyg2jj2IXHtSWtLm84h%25mmd2FRixWiALsqdD%25mmd2BhCyJ%25mmd2BGBQfhrQKC2twHvdK4UL%25mmd2FGdqW7>.
- [11] 梁佩玲, 罗嘉樑, 刘新迎, 等. 中医药治疗慢性功能性便秘临床研究 [J]. *光明中医*, 2019, 34 (14): 2112-2114. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2019.14.004.
- LIANG P L, LUO J L, LIU X Y, et al. Clinical study on traditional Chinese medicine in the chronic functional constipation [J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2019, 34 (14): 2112-2114. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2019.14.004.
- [12] 张树彬, 刘炫廷, 张贞喜, 等. 首荟通便胶囊预防肝胆胰恶性肿瘤化疗后便秘的疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2020, 15 (5): 764-767. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.05.018.
- ZHANG S B, LIU X T, ZHANG Z X, et al. Observation on the efficacy of Shouhui Tongbian capsule in preventing constipation after chemotherapy for hepatobiliary and pancreatic malignant tumors [J]. *World Chinese Medicine*, 2020, 15 (5): 764-767. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.05.018.
- [13] 周佳宝, 周锦花. 首荟通便胶囊治疗老年功能性便秘的疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (S2): 149-151. <http://www.cqvip.com/QK/91169X/2019S02/00002FKK47307JP167507JPX6JR.html>.
- [14] 高春会, 梁平, 史淑萍, 等. 首荟通便胶囊预防肿瘤化疗所致便秘的临床观察 [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17 (4): 86-87. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.04.028.
- GAO C H, LIANG P, SHI S P, et al. Clinical observation of Shouhuitongbian capsule in preventing constipation caused by tumor chemotherapy [J]. *Chinese Journal of Geriatric Care*, 2019, 17 (4): 86-87. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.04.028.
- [15] QUINN D N, PFEIL S A. Gastroenterology [J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2002, 19 (1): 23-42. DOI: 10.1016/S0891-8422 (03) 00079-X.
- [16] LI Y, ZHENG H, ZENG F, et al. Use acupuncture to treat functional constipation: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2012, 13: 104. DOI: 10.1186/1745-6215-13-104.
- [17] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [18] 崔金国. 慢性便秘治疗药物的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31 (4): 557-561. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.035.
- CUI J G. Research progress on drugs in treatment of chronic constipation [J]. *Drugs Clin*, 2016, 31 (4): 557-561. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.035.
- [19] WALD A, SCARPIGNATO C, MUELLER-LISSNER S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28 (7): 917-930. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x.
- [20] 梅雪, 刘刘勤, 陈小云, 等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39 (1): 122-131. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.024.
- MEI X, YU L Q, CHEN X Y, et al. Advances in studies on the chemical components and pharmacological activities of Radix Polygoni multiflori [J]. *Drug Evaluation Research*, 2016, 39 (1): 122-131. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.024.
- [21] 李牧, 杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31 (9): 765-768. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.09.027.
- LI M, DU Z M. Research progress on pharmacological effects of Aloe-emodin [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2015, 31 (9): 765-768. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.09.027.
- [22] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展 [J]. *中医药信息*, 2018, 35 (6): 101-106. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180189. [http://zyyxx.hljucm.net/ch/reader/view\\_abstract.aspx?file\\_no=20181012001&flag=1](http://zyyxx.hljucm.net/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20181012001&flag=1).
- (收稿日期: 2021-01-02; 修回日期: 2021-03-11)
- (本文编辑: 杨允利)

· 医学循证 ·

# 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小： 基于随机对照试验的荟萃分析



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

彭磊<sup>1</sup>, 蒙春杨<sup>1</sup>, 李金泽<sup>2</sup>, 李云祥<sup>1\*</sup>, 李进铭<sup>3\*</sup>, 赵攀<sup>1</sup>, 韦堂墙<sup>1</sup>, 伍季<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 吉西他滨 (GEM) 和丝裂霉素 (MMC) 均为经尿道膀胱肿瘤电切术 (TURBT) 后治疗非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 的化疗药物, 目前对于两种药物的临床疗效和毒副作用差异尚无定论。目的 评估两种药物治疗 TURBT 后 NMIBC 的有效性与安全性。方法 计算机系统检索 PubMed, EMBase, Web of Science, The Cochrane Library, 中国知网 (CNKI), 万方数据知识服务平台, 中国生物医学文献数据库, 维普网 (检索时限为建库至 2020-10-01) 中关于 GEM 和 MMC 治疗 TURBT 后的 NMIBC 的随机对照试验 (RCT), 提取第一作者、发表年份、研究设计类型、证据等级、年龄、样本量、肿瘤生长情况、肿瘤 WHO 分级、TNM 分期、药物灌注剂量、肿瘤复发情况 (术后 1 年肿瘤复发率或术后 2 年肿瘤复发率)、灌注后的不良事件 (AE) [膀胱刺激征、血尿、肝肾功能损害, 其他并发症 (皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等)] 等资料, 检索年限为数据库建立到 2020-10-01。根据 TURBT 后用药情况分为 GEM 组、MMC 组, 并对两组患者的术后 1 年、2 年肿瘤复发率及灌注化疗后 AE 发生率进行 Meta 分析。结果 累计纳入 7 篇 RCT, 共 484 例患者, 经 Jadad 量表评估均为高质量研究。Meta 分析结果显示, 两组患者术后 1 年肿瘤复发率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.86, 95%CI (0.29, 2.56), P=0.17]; GEM 组术后 2 年肿瘤复发率 [OR=0.37, 95%CI (0.23, 0.59), P=0.01]、灌注化疗后总 AE 发生率 [OR=0.28, 95%CI (0.18, 0.43), P=0.01]、膀胱刺激征发生率 [OR=0.30, 95%CI (0.17, 0.54), P=0.04]、其他并发症 (皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等) 发生率 [OR=0.46, 95%CI (0.24, 0.88), P=0.01] 低于 MMC 组, 两组患者术后血尿发生率 [OR=0.52, 95%CI (0.21, 1.26), P=0.22] 和肝肾功能损害发生率 [OR=0.51, 95%CI (0.29, 0.85), P=0.16] 比较, 差异无统计学意义。结论 GEM 拥有更低的术后肿瘤复发率和毒副作用发生率, 是安全且有效的抗肿瘤化疗药物。

**【关键词】** 膀胱肿瘤; 非肌层浸润性膀胱癌; 吉西他滨; 丝裂霉素; 膀胱灌注化疗; 安全性; 有效性; Meta 分析

**【中图分类号】** R 737.14 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.201

彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小: 基于随机对照试验的荟萃分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2978-2984. [www.chinagp.net]

PENG L, MENG C Y, LI J Z, et al. Gemcitabine has a lower recurrence rate and less side effects than mitomycin for non-muscular invasive bladder cancer after TURBT: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2978-2984.

**Gemcitabine Has a Lower Recurrence Rate and Less Side Effects than Mitomycin for Non-muscular Invasive Bladder Cancer after TURBT: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials** PENG Lei<sup>1</sup>, MENG Chunyang<sup>1</sup>, LI Jinze<sup>2</sup>, LI Yunxiang<sup>1\*</sup>, LI Jinming<sup>3\*</sup>, ZHAO Pan<sup>1</sup>, WEI Tangqiang<sup>1</sup>, WU Ji<sup>1</sup>

1.Department of Urology, Nanchong Central Hospital/the Second Clinical Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2.Department of Urology, West China Hospital of Sichuan University/Institute of Urology, Chengdu 610041, China

3.Department of Urology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

\*Corresponding authors: LI Yunxiang, Chief physician; E-mail: liyunxiang369@126.com

LI Jinming, Attending physician; E-mail: ljm1012@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81900617); 四川省科技计划项目 (2020YFS0320); 四川省卫生健康委员会科研课题 (20PJ305); 南充市科技项目 (19SXHZ0333)

1.637000 四川省南充市中心医院 川北医学院第二临床学院泌尿外科 2.610041 四川省成都市, 四川大学华西医院泌尿外科 泌尿外科研究所 3.637000 四川省南充市, 川北医学院附属医院泌尿外科

\*通信作者: 李云祥, 主任医师; E-mail: liyunxiang369@126.com

李进铭, 主治医师; E-mail: ljm1012@qq.com

本文数字出版日期: 2021-06-10

**【Abstract】 Background** Gemcitabine and mitomycin are both chemotherapy drugs for non-muscular invasive bladder cancer (NMIBC) after transurethral resection of bladder tumor (TURBT). However, no final conclusion has been reached on these two drugs in terms of differences in clinical efficacy and safety. **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of gemcitabine versus mitomycin in the treatment of NMIBC after TURBT. **Methods** Published randomized controlled studies (RCT) comparing gemcitabine and mitomycin for NMIBC after TURBT were searched in databases of PubMed, EMBase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, SinoMed, and CQVIP from inception to 2020-10-01, and enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. Data of included RCT were extracted, including the first author, publication year, design, level of evidence, sample age, sample size, tumor growth, WHO classification, TNM staging, drug infusion dosage, cancer recurrence (recurrence within one and two years after surgery), and chemotherapy perfusion-related adverse events (bladder irritation, hematuria, liver and kidney damage, rash, nausea and vomiting, suprapubic pain). The patients were divided into GEM group and MMC group according to the drug use after TURBT. Meta-analysis of recurrence within one and two years after surgery and incidence of chemotherapy perfusion-related adverse events was performed in two groups. **Results** A total of seven RCT were included, involving 484 patients, with high quality rated by the Jadad Scale. Meta-analysis showed no statistically significant difference in one-year recurrence rate between the two groups of patients [OR=0.86, 95%CI (0.29, 2.56), P=0.17]. But gemcitabine group gained more benefits in reducing the two-year recurrence rate [OR=0.37, 95%CI (0.23, 0.59), P=0.01]. Furthermore, gemcitabine group demonstrated lower overall incidence of chemotherapy perfusion-related adverse events [OR=0.28, 95%CI (0.18, 0.43), P=0.01], lower incidence of bladder irritation [OR=0.30, 95%CI (0.17, 0.54), P=0.04] as well as lower incidence of other complications (rash, nausea and vomiting, suprapubic pain) [OR=0.46, 95%CI (0.24, 0.88), P=0.01]. There were no statistically significant intergroup differences in the incidence of postoperative hematuria [OR=0.52, 95%CI (0.21, 1.26), P=0.22] and liver and kidney damage [OR=0.51, 95%CI (0.29, 0.85), P=0.16]. **Conclusion** Gemcitabine may be more effective and safe for NMIBC after TURBT, owing to its better effects on lowering the recurrence rate and incidence of adverse events.

**【Key words】** Urinary bladder neoplasms; Non-muscular invasive bladder cancer; Gemcitabine; Mitomycin; Bladder infusion chemotherapy; Security; Effectiveness; Meta-analysis

膀胱癌 (bladder cancer, BC) 是侵袭性极强的泌尿系恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。全球每年约有 55 万新增的 BC 患者, 20 万人因此死亡<sup>[3]</sup>。除某些特殊的职业暴露外, 吸烟是罹患膀胱癌的主要原因, 随着女性吸烟率的增高, 女性患膀胱癌的归因风险已明显升高<sup>[4-5]</sup>。非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscular invasive bladder cancer, NMIBC) 约占初发膀胱恶性肿瘤的 70%, 经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 广泛普及于临床, 是治疗 NMIBC 的标准术式。浅表性膀胱肿瘤术后复发率较高, 正确选择术后膀胱内灌注化疗 (bladder infusion chemotherapy, BIC) 药物, 规律及时化疗不仅是预防膀胱癌复发的重要措施, 更能明显提高患者术后生存质量, 延长患者总体生存时间<sup>[6]</sup>。

丝裂霉素 (mitomycin, MMC) 是常用的 BIC 药物<sup>[7]</sup>。近年来, 吉西他滨 (gemcitabine, GEM) 也在局部进展和转移性晚期膀胱癌的治疗中取得良好效果<sup>[8-9]</sup>。MMC 和 GEM 均是影响 DNA 完整性的细胞毒剂, 其分别通过诱导 DNA 损伤、干扰 DNA 修复或形成损伤诱导的 DNA 复合物来影响肿瘤细胞的复制, 从而抑制肿瘤的生长<sup>[10]</sup>。选择控制肿瘤复发效果好且安全有效的灌注药物对于临床意义重大, 目前对于两种药物间的临床疗效和毒副作用差异尚无定论。本文通过系统检索国际上已发表的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 评估两种药物治疗 TURBT 后 NMIBC 的有效性与安全性, 为临床用药提供更好的循证医学依据。

#### 本文创新点:

吉西他滨 (GEM) 和丝裂霉素 (MMC) 均是治疗非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 的常用化疗药物, 但是两者在肿瘤控制效果与毒副作用的研究上还缺乏循证医学证据, 本文从循证医学角度出发, 使用系统评价和荟萃分析的方法, 发现使用 GEM 进行灌注的 NMIBC 患者的 2 年复发率、总体并发症发生率更低, 而在 1 年复发率、血尿、肝肾功能损害等并发症上, GEM 组与 MMC 组间无统计学差异, 因此使用 GEM 和 MMC 均是有效的膀胱灌注化疗药物, 且 GEM 引起的并发症更少。

#### 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 计算机系统检索 PubMed, EMBase, Web of Science, The Cochrane Library, 中国知网 (CNKI), 万方数据知识服务平台, 中国生物医学文献数据库 (CBM), 维普网 (VIP), 时间设定为从数据库建立到 2020-10-01, 文献语种设定为英文和中文。中文检索词: “丝裂霉素” “吉西他滨” “膀胱灌注” “化疗” “膀胱恶性肿瘤” “膀胱癌” “非浸润性膀胱癌” “随机对照试验”。英文检索词: “Mitomycin” “Gemcitabine” “Bladder perfusion” “Bladder infusion chemotherapy” “Bladder tumor” “Bladder cancer” “Non-muscular invasive bladder cancer” “Non-invasive bladder cancer” “Randomized controlled trial” “RCT”。对所纳入的

研究中的参考文献和重要的会议、硕博论文也进行手工检索。

**1.2 纳入、排除标准** 将对比了 GEM 和 MMC 治疗 TURBT 后 NMIBC 的研究纳入本研究中, 根据 Cochrane 系统评价手册推荐的 PICO 原则筛选文献。纳入标准: (1) RCT; (2) 研究对象: 经病理活检确诊为 NMIBC, 并进行了 TURBT 的初发或复发 BC 患者, 且随访时间  $\geq 1$  年; (3) 干预措施: 在 TURBT 后使用 GEM 行 BIC 为 GEM 组, 使用 MMC 为 MMC 组; (4) 结局指标应包括患者的肿瘤复发情况、毒副作用等。排除标准: (1) 前瞻性非 RCT 研究、回顾性研究、病案分析、评论、信函综述或书籍; (2) 合并其他系统性疾病或转移性恶性肿瘤、除 TURBT 外同期还施行了其他手术; (3) 研究数据不可获取, 无所需指标数据, 试验数据不全的研究; (4) 研究数据来源于动物实验、理论实验、计算机实验。

**1.3 所纳入文献的证据质量评价与结局指标的证据级别** 所纳入的原始研究均为 RCT, 故使用改良的 Jadad 量表对文献质量进行评分, 量表总计 7 分, 由随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出和退出组成, 独立对各个部分进行评分, 得分超过 4 分可视为高质量研究。对最终所得的 Meta 分析结果使用 GRADEpro 3.2 版本进行证据质量评级, 高等级质量的结局指标使用  $\oplus\oplus\oplus\oplus$  表示, 而  $\oplus\circ\circ\circ$  则表示极低质量的证据。此步骤由两名研究员单独完成, 并通过第三位研究员的介入来核对并解决有争议之处。

**1.4 数据提取** 使用标准的 Excel 表格对所纳入的研究进行独立的数据提取和录入。所提取的数据应包含基线数据和结局指标两类, 基线数据应包括: 第一作者、发表年份、研究设计类型、证据等级、年龄、样本量、肿瘤生长情况、肿瘤 WHO 分级、TNM 分期、药物灌注剂量等。结局指标应包括: 肿瘤复发情况 (术后 1 年肿瘤复发率或术后 2 年肿瘤复发率), 发生不良事件 (adverse events, AE) 的类型 (膀胱刺激征、血尿、肾功能损害、皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等其他并发症)。

**1.5 统计学方法** 使用 Stata 16.0 (StataCorp LP, University City, Texas, USA) 进行数据的统计学合并及最终的元分析。 $I^2$  和  $Q$  检验来评估各指标所纳入的研究间的异质性, 当  $I^2 < 50\%$ ,  $P \geq 0.10$  时可认为各研究间异质性显著<sup>[11]</sup>, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 反之采用固定效应模型进行 Meta 分析。根据所提取的数据类型, 采用比值比 (odds ratio, OR) 对二分类变量进行评价, 并给出所得 OR 的 95% 可信区间 (confidence interval, CI); 对异质性过高的研究结果 ( $I^2 < 75\%$ ) 进行敏感性分析和亚组分析, 以降低研究间的异质性, 使最终荟萃分析结果更具循证医学意义。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果及纳入研究的基本情况** 最终有 7 篇 RCT 被纳入 Meta 分析中, 其中包括 1 篇英文研究<sup>[12]</sup>, 6 篇中文研究<sup>[13-18]</sup>。图 1 展示了文献检索及纳入、排除流程; 各研究的基线情况详见表 1; 基于 Jadad 量表的文献质量评分, 其中 5 分以上 (包含 5 分) 的研究共计 4 项, 见表 2。

### 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 Meta 分析结果的证据等级评价** 将所得的 Meta 分析结

果导入到 GRADEpro 软件中进行证据等级评价, 提示术后 1 年肿瘤复发率、肾功能损害、其他毒副作用为低质量证据; 术后 2 年肿瘤复发率、膀胱刺激征、血尿为中等质量证据; 总体毒副作用为高质量证据, 见表 3。

**2.2.2 术后 1 年肿瘤复发率** 2 篇文献<sup>[13, 15]</sup> 报道了两组患者的术后 1 年肿瘤复发率, 共 84 例患者被纳入此项分析中。各研究间存在同质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.595$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者术后 1 年肿瘤复发率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=0.86$ ,  $95\%CI (0.29, 2.56)$ ,  $P=0.17$ ], 见图 2。

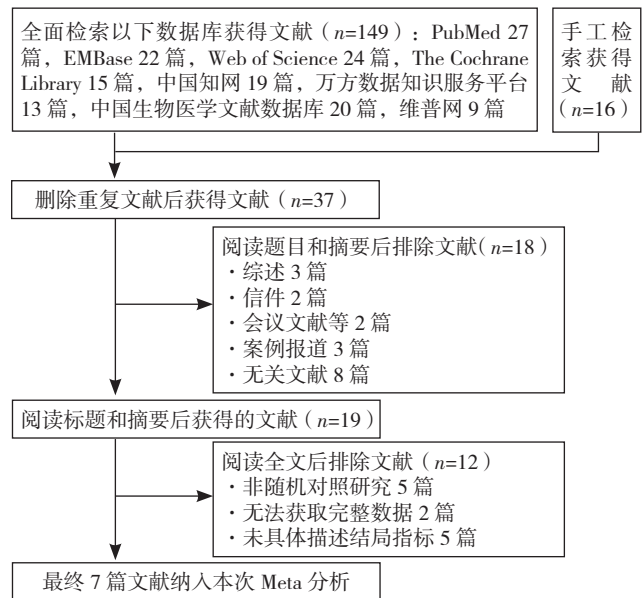


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of RCTs selection and enrollment

表 2 纳入文献的 Jadad 质量评分

Table 2 The Jadad score of included RCTs

| 第一作者                  | 发表年份 | 随机序列产生 | 随机化隐藏 | 盲法 | 撤出与退出 | 得分 (分) |
|-----------------------|------|--------|-------|----|-------|--------|
| ADDEO <sup>[12]</sup> | 2009 | 2      | 2     | 1  | 1     | 6      |
| 董雪成 <sup>[13]</sup>   | 2016 | 2      | 1     | 1  | 0     | 4      |
| 林涛 <sup>[14]</sup>    | 2016 | 1      | 2     | 2  | 0     | 5      |
| 张小红 <sup>[15]</sup>   | 2015 | 1      | 2     | 1  | 0     | 4      |
| 周文俊 <sup>[16]</sup>   | 2017 | 1      | 2     | 1  | 0     | 4      |
| 周浴 <sup>[17]</sup>    | 2013 | 1      | 2     | 1  | 1     | 5      |
| 朱华平 <sup>[18]</sup>   | 2019 | 2      | 2     | 1  | 0     | 5      |

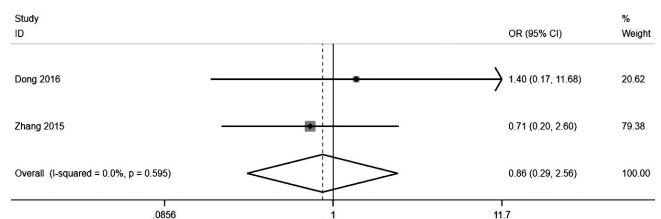


图 2 两组术后 1 年肿瘤复发率 Meta 分析的森林图

Figure 2 Forest plot of one-year recurrence rate in gemcitabine and mitomycin groups of non-muscular invasive bladder cancer patients after transurethral resection of bladder tumor

2.2.3 术后2年肿瘤复发率 5 篇文献<sup>[12, 14, 16-18]</sup>记录了患者术后2年肿瘤复发率,共纳入患者400例。经异质性检验,提示各研究间存在可接受的异质性( $I^2=0, P=0.511$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,GEM组术后2年肿瘤复发率低于MMC组,差异有统计学意义〔 $OR=0.37, 95\%CI(0.23, 0.59), P=0.01$ 〕,见图3。

2.2.4 AE 所纳入的7篇文献<sup>[12-18]</sup>均对患者行BIC后的总AE发生率进行了报道,共涉及484例患者。由于所纳入的研究间具有可接受的异质性( $I^2=18.9\%, P=0.286$ ),选择随机效应模型进行Meta分析,结果显示,GEM组灌注化疗后总AE发生率低于MMC组,差异有统计学意义〔 $OR=0.28, 95\%CI(0.18, 0.43), P=0.01$ 〕,见图4。

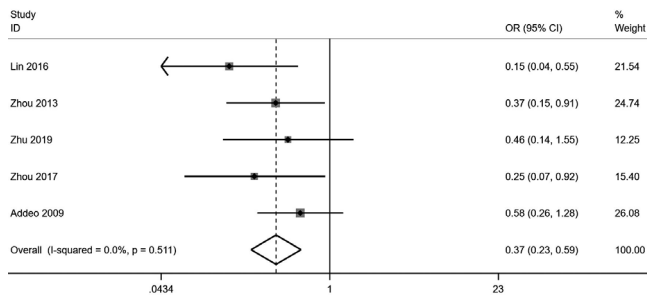


图3 两组术后2年肿瘤复发率Meta分析的森林图

Figure 3 Forest plot of two-year recurrence rate in gemcitabine and mitomycin groups of non-muscular invasive bladder cancer patients after transurethral resection of bladder tumor

2.2.5 亚组分析 根据并发症的类型:膀胱刺激征、血尿、肝肾功能损害、其他并发症(包括皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等)进行亚组分析,根据异质性检验结果( $I^2=25.0\%、0、47.8\%、11.8\%, P=0.255、0.798、0.166、0.322$ )选用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,两组血尿〔 $OR=0.52, 95\%CI(0.21, 1.26), P=0.22$ 〕、肝肾功能损害发生率〔 $OR=0.51, 95\%CI(0.29, 0.85), P=0.16$ 〕比较,差异均无统计学意义( $P<0.05$ );GEM组膀胱刺激征〔 $OR=0.30, 95\%CI(0.17, 0.54), P=0.04$ 〕和其他并发症(皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等)发生率〔 $OR=0.46, 95\%CI(0.24, 0.88), P=0.01$ 〕低于MMC组,差异均有统计学意义,见图5。

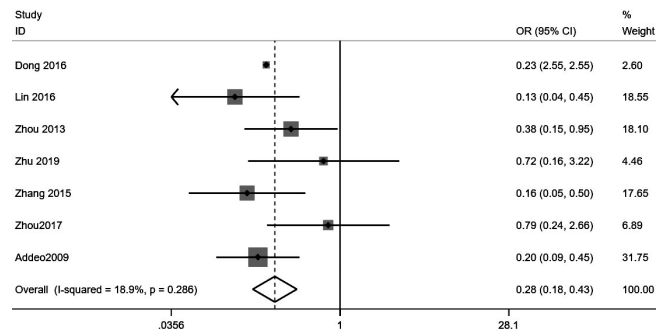


图4 两组术后灌注化疗后总不良事件发生率Meta分析的森林图

Figure 4 Forest plot of the overall incidence of adverse events in gemcitabine and mitomycin groups of non-muscular invasive bladder cancer patients after transurethral resection of bladder tumor

表1 纳入文献的基本情况

Table 1 Baseline data for RCTs included in the meta-analysis

| 第一作者                  | 发表年份 | 证据等级 | 年龄(岁)       |             | 样本量   |       | 肿瘤生长情况 |    | 肿瘤 WHO 分级               |    |    | TNM 分期                  |    |    | 药物灌注剂量                         |                             | 结局指标       |
|-----------------------|------|------|-------------|-------------|-------|-------|--------|----|-------------------------|----|----|-------------------------|----|----|--------------------------------|-----------------------------|------------|
|                       |      |      | GEM 组       | MMC 组       | GEM 组 | MMC 组 | 单发     | 多发 | G1                      | G2 | G3 | Tis                     | Ta | T1 | GEM 组                          | MMC 组                       |            |
| ADDEO <sup>[12]</sup> | 2009 | 1b   | 64.9±10.5   | 67.9±10.2   | 54    | 55    | 63     | 46 | 25                      | 55 | 29 | 1                       | 10 | 45 | 2 000 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | 40 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | ②③④<br>⑥⑦  |
| 董雪成 <sup>[13]</sup>   | 2016 | 1b   | 61.2±4.1    |             | 12    | 16    | 37     | 8  | NA                      | NA | NA | NA                      | NA | NA | 1 000 mg+40 ml NS, qw, 8 次后 qm | 20 mg+40 ml NS, qw, 8 次后 qm | ①⑦         |
| 林涛 <sup>[14]</sup>    | 2016 | 1b   | 61 (55, 75) |             | 42    | 42    | NA     | NA | 40                      | 27 | 17 | 3                       | 24 | 21 | 1 000 mg+40 ml NS, qw, 8 次后 qm | 30 mg+40 ml NS, qw, 8 次后 qm | ②③④<br>⑤⑦  |
| 张小红 <sup>[15]</sup>   | 2015 | 1b   | 51.26±13.42 | 51.64±12.39 | 27    | 29    | 37     | 19 | 13                      | 41 | 2  | 1                       | 10 | 45 | 1 000 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | 40 mg+40 ml NS, qw, 8 次后 qm | ①③④<br>⑤⑥⑦ |
| 周文俊 <sup>[16]</sup>   | 2017 | 1b   | 69.18±10.9  | 69.55±12.07 | 33    | 38    | NA     | NA | GEM 组 低级别 26 例; 高级别 8 例 |    |    | MMC 组 低级别 31 例; 高级别 7 例 |    |    | 1 000 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | 20 mg+30 ml NS, qw, 8 次后 qm | ②⑦         |
| 周浴 <sup>[17]</sup>    | 2013 | 1b   | 60 (55, 91) | 58 (40, 82) | 40    | 40    | 54     | 17 | 50                      | 0  | 26 | 4                       | 21 | 55 | 2 000 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | 40 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | ②③④<br>⑥⑦  |
| 朱华平 <sup>[18]</sup>   | 2019 | 1b   | 56 (43, 84) | 54 (42, 81) | 28    | 28    | NA     | NA | NA                      | NA | NA | NA                      | NA | NA | 1 000 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | 40 mg+50 ml NS, qw, 8 次后 qm | ②③<br>④⑦   |

注: GEM=吉西他滨, MMC=丝裂霉素, RCT=随机对照试验; 1b为根据牛津大学循证医学证据分级, 单个RCT证据质量为1b; NA为数据不可获取或不可用, NS为0.9%氯化钠溶液, qw为每周一次, qm为每月一次; ①为术后1年复发, ②为术后2年复发, ③为膀胱刺激征, ④为血尿, ⑤为肝肾功能损害, ⑥为皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等其他并发症, ⑦为总不良事件发生率

### 3 讨论

即使专业的临床医师,对NMIBC患者实施TURBT也仅能够达到肉眼无瘤化,术后需根据病理检查结果选择合适的灌注化疗药物,来彻底杀灭术中遗留的残余肿瘤组织和降低因手术操作游离在膀胱内的肿瘤细胞发生种植转移的概率<sup>[19]</sup>。通常NMIBC患者均能从规范的手术和术后化疗中明显获益,但仍旧无法避免约50%以上的患者在术后2~5年内进展性复发,且其中10%左右患者处于较晚期的级别和阶段。从远期角度看,NMIBC仍是复发率高的难治性恶性肿瘤<sup>[20]</sup>。

对于高危的NMIBC患者,TURBT联合术后卡介苗(bacille calmette-guérin, BCG)灌注虽在临床常被推荐为一线疗法,但约半数以下的患者在术后灌注无效及因BCG引起的广泛毒副作用使其在临床的应用受到限制<sup>[21-22]</sup>。MMC现已逐渐替代BCG治疗NMIBC,但不能消除灌注后引起的膀胱刺激征、血尿、化学性膀胱炎等缺点,解决上述毒副作用的发生使患

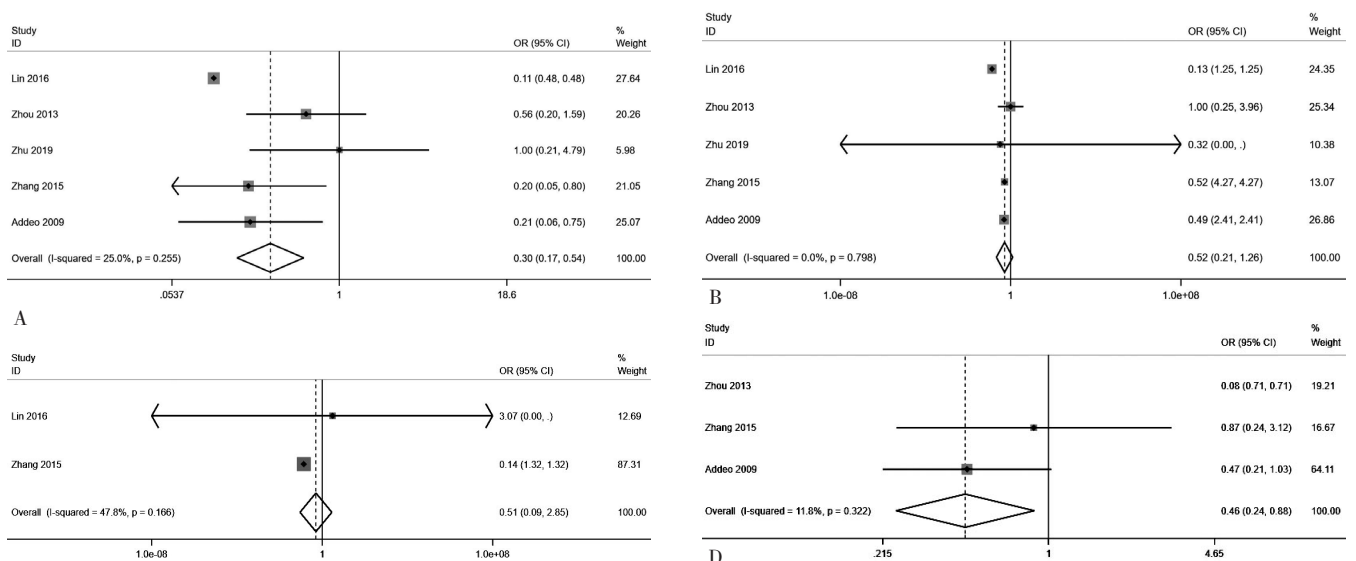
者获益是泌尿外科医师面临的挑战。GEM作为脂溶性抗肿瘤药物,更容易在肿瘤细胞内达到有效的药物浓度,由于其血浆药物浓度低,患者的耐受性也相应更好<sup>[23]</sup>。本研究通过纳入已发表包含484例患者的7篇RCT,采用Meta分析的方法,对GEM和MMC治疗TURBT后NMIBC的有效性与安全性进行深入的探讨,以提供循证医学证据。

本研究结果显示,在术后肿瘤复发情况中,两组术后1年肿瘤复发率并无统计学差异,该结果建立在两篇研究之上<sup>[13, 15]</sup>,且研究间结论相反,追溯其来源可明确各研究间对MMC的使用剂量并不相同,董雪成等<sup>[13]</sup>使用20 mg MMC作为基础灌注剂量而获得了更低的术后1年肿瘤复发率,对临床上针对不同类型的患者选择合适的药物剂量以获得更好的临床效果有一定启示。但所纳入的研究过少,样本量较小,两组样本量不对称可能是造成上述结果的主要原因,且不同医疗机构对于患者术后的辅助治疗及灌注药物保留时间、体

表3 荟萃分析结果在GRADEpro软件中所显示的证据级别  
Table 3 Evidence level of included RCT in the meta-analysis using GRADEpro software

| 结局指标                  | 证据质量评估                          |      |      |      |     |      |      | 样本量(例) |         | 效应值<br>OR(95%CI) | 文献质量 |
|-----------------------|---------------------------------|------|------|------|-----|------|------|--------|---------|------------------|------|
|                       | 纳入文献数量                          | 设计类型 | 偏倚风险 | 不一致性 | 间接性 | 不精确性 | 其他因素 | GEM    | MMC     |                  |      |
| 术后1年肿瘤复发率             | 2 <sup>[13, 15]</sup>           | RCT  | N    | N    | S   | S    | NA   | 7/39   | 9/45    | 0.86(0.29, 2.56) | ⊕⊕○○ |
| 术后2年肿瘤复发率             | 5 <sup>[12, 14, 16-18]</sup>    | RCT  | N    | S    | N   | N    | NA   | 40/196 | 79/201  | 0.37(0.23, 0.59) | ⊕⊕⊕○ |
| 膀胱刺激征                 | 5 <sup>[12, 14-15, 17-18]</sup> | RCT  | N    | S    | N   | N    | NA   | 18/191 | 50/194  | 0.30(0.17, 0.54) | ⊕⊕⊕○ |
| 血尿                    | 5 <sup>[12, 14-15, 17-18]</sup> | RCT  | S    | N    | N   | N    | NA   | 7/191  | 14/194  | 0.52(0.21, 1.26) | ⊕⊕⊕○ |
| 肝肾功能损害                | 2 <sup>[14-15]</sup>            | RCT  | S    | S    | N   | N    | NA   | 1/69   | 3/71    | 0.51(0.09, 2.85) | ⊕⊕○○ |
| 其他并发症(皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等) | 3 <sup>[12, 15, 17]</sup>       | RCT  | S    | S    | N   | N    | NA   | 21/121 | 37/124  | 0.46(0.24, 0.88) | ⊕⊕○○ |
| 总并发症                  | 7 <sup>[12-18]</sup>            | RCT  | N    | N    | N   | N    | NA   | 52/236 | 113/248 | 0.28(0.18, 0.43) | ⊕⊕⊕⊕ |

注: N为无相关风险, S为存在一定相关风险, NA为选项不适用; ⊕表示高等级质量文献, ○表示低等级质量文献



注: A为膀胱刺激征, B为血尿, C为肝肾功能损害, D为其他并发症(包括皮疹、恶心呕吐、耻骨上疼痛等)

图5 两组术后灌注化疗后不良事件发生率Meta分析的森林图

Figure 5 Forest plot of adverse events (A: bladder irritation; B: hematuria; C: liver and kidney damage; D: rash, nausea and vomiting, suprapubic pain) in gemcitabine and mitomycin groups of non-muscular invasive bladder cancer patients after transurethral resection of bladder tumor

位的变化和保持均是造成该结果的因素,故对此结果应谨慎对待。GEM 组术后 2 年肿瘤复发率要明显低于 MMC 组,且结果有统计学意义,这与既往研究结果相符<sup>[12, 24]</sup>。在较长的肿瘤学预后随访中,GEM 是有效的抗肿瘤药物,能够使患者在术后生存时间上获益。

AE 发生率是评估抗肿瘤药物安全性的重要指标,在灌注化疗后总 AE 发生率上,GEM 组低于 MMC 组,与所纳入研究的结论相符。从亚组分析的结果可知,接受 GEM 化疗的患者发生膀胱刺激征、耻骨上疼痛、恶心呕吐、皮疹等 AE 的可能性更低,而发生血尿、肝肾功能损害的概率与 MMC 组相比并无统计学差异。GEM 是有效的嘧啶类抗代谢药物,拥有相比其他化疗药物更小的毒性<sup>[21]</sup>,Meta 分析结果从统计学角度印证了这个结论,尤其是在膀胱刺激征、耻骨上疼痛等主观的毒副作用上,GEM 减轻了患者的痛苦。由于抗肿瘤药物作用于上皮细胞的机制,在 GEM 或 MMC 使用后,少数患者会出现一过性血尿症状,但在 2~3 周内可自行恢复,对患者的生活影响并不显著<sup>[25]</sup>。在报道了肝肾功能损害的两项研究中<sup>[14-15]</sup>,可见两种化疗药物对肝肾功能的影响均较小。但由于缺乏其他研究对照且纳入的样本量较局限,Meta 分析结果应由进一步的高质量研究来验证。

GEM 在不同危险分层的 NMIBC 患者的治疗中均有令人满意的表现。MESSING 等<sup>[26]</sup>将 215 例低度恶性的 NMIBC 患者随机分为两组,分别予以 GEM 单药化疗和 0.9% 氯化钠溶液进行对照并随访 4 年,结果提示 GEM 组和 0.9% 氯化钠溶液对照组的 4 年肿瘤复发率分别为 34% 和 54%。在周浴等<sup>[17]</sup>对 80 例高危 NMIBC 进行的中位随访 21.2 个月的 RCT 中,GEM 组和 MMC 组的肿瘤复发率分别为 35.9% 和 60.0%,且 GEM 组肿瘤复发率高于 MMC 组( $P < 0.05$ )。同时也有研究证明,对于 BCG 治疗失败的高危型 NMIBC,GEM 也展现出良好的疗效。GACCI 等<sup>[27]</sup>对 19 例 BCG 难治性 T1G3 的膀胱癌分别选择了 GEM 和 BCG 进行膀胱灌注化疗并随访至少 27 个月,GEM 组与 BCG 组的总生存率分别为 100% 和 80%。GEM 在治疗不同阶段的 NMIBC 均有重要价值,对于 BCG 难治型的 NMIBC 患者,GEM 是潜在的替代疗法。

尽管此 Meta 分析有着严格的纳入、排除标准和统计学处理,但仍然存在一定的局限性:(1) 样本量不足,在分析个别指标时所纳入的样本量和研究相对较少,使结果证据力度较低;(2) 灌注后患者的体位、膀胱灌注时间,患者其他的辅助治疗是不可控制的混杂因素;(3) 纳入的研究虽然均是 RCT,但仍缺乏高质量、大样本的 RCT,结果说服力弱;(4) 所纳入研究多为单一国家单中心研究,缺乏一定代表性。

综上所述,基于目前的循证医学证据,选择 GEM 进行膀胱内灌注化疗可明显降低 NMIBC 复发率,在灌注后毒副作用方面,GEM 和 MMC 均可引起化疗相关的毒副作用,但 GEM 所产生的毒副作用发生率更低,使患者的接受性更高,是安全有效的抗肿瘤化疗药物。对于低危的 NMIBC,使用 MMC 进行 BIC 仍是重要的治疗手段,但 MMC 可能会引起更多的膀胱刺激征、消化道反应和疼痛等其他毒副作用,临床医师需根据患者的基础情况进行化疗药物选择。此项 Meta 分析的结

论需要更大样本量、设计更严谨的多中心 RCT 来证明。

作者贡献:李云祥、伍季进行文章的构思与设计;彭磊进行研究的实施与可行性分析,撰写论文;蒙春杨进行数据收集、整理;李金泽进行统计学处理,结果的分析与解释;韦堂墙进行论文的修订;赵攀负责文章的质量控制及审核;李云祥、李进铭对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends [J]. *Eur Urol*, 2017, 71 (1): 96-108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
- [2] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a Review [J]. *Jama*, 2020, 324 (19): 1980-1991. DOI: 10.1001/jama.2020.17598.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [4] CUMBERBATCH M G K, JUBBER I, BLACK P C, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018 [J]. *Eur Urol*, 2018, 74 (6): 784-795. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
- [5] JANISCH F, SHARIAT S F, SCHERNHAMMER E, et al. The interaction of gender and smoking on bladder cancer risks [J]. *Curr Opin Urol*, 2019, 29 (3): 249-255. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000602.
- [6] 刘建萍, 龚志勇. 卡介苗膀胱灌注新进展 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35 (11): 933-938. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.11.019.  
LIU J P, GONG Z Y. Update progression of Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2020, 35 (11): 933-938. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.11.019.
- [7] 陈学建, 夏振和, 陈茂章, 等. 四种化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌经尿道膀胱肿瘤切除术复发的成本-效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (19): 2188-2190. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.07.017.  
CHEN X J, XIA Z H, CHEN M Z, et al. Cost-effectiveness analyses of four drugs as prophylaxis for recurrence in patients with superficial bladder tumors by bladder instillation after TURBT [J]. *Chinese General Practice*, 2012, 15 (19): 2188-2190. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.07.017.
- [8] CHEN L, HU W F, LI G H, et al. Efficacy of bladder perfusion of alternating hydroxycamptothecin and gemcitabine combined with low-dose tuberculin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer after TURBT [J]. *J BUON*, 2019, 24 (4): 1652-1658.
- [9] 杨华伟, 唐汇龙, 龙鑫, 等. 经尿道刀口定向钬激光与直射钬激光膀胱肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱肿瘤的疗效比

- 较 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35 (11): 878-881, 886. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.11.007.
- YANG H W, TANG H L, LONG L, et al. Comparison of efficacy between turning holmium laser en-bloc resection of bladder tumor and holmium laser en-bloc resection of bladder tumor in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Journal of Clinical Urology, 2020, 35 (11): 878-881, 886. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.11.007.
- [10] MULTHOFF G, HABL G, COMBS S E. Rationale of hyperthermia for radio (chemo) therapy and immune responses in patients with bladder cancer: biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging [J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32 (4): 455-463. DOI: 10.3109/02656736.2016.1152632.
- [11] HIGGINS J P, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. BMJ, 2003, 327 (7414): 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- [12] ADDEO R, CARAGLIA M, BELLINI S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance [J]. J Clin Oncol, 2009, 28 (4): 543-548. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8199.
- [13] 董雪成, 宋利东, 张帆. TUR-Bt 术后不同化疗药物膀胱灌注预防肿瘤复发的效果分析 [J]. 浙江创伤外科, 2016, 22 (1): 109-110. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTMV3UzlwMjEwNTE0Eg96amNzd2syMDE3MDEwNTAAcGdyNG5uMTR2>.
- [14] 林涛, 孙立江. 不同化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效比较 [J]. 中外医疗, 2016, 35 (34): 118-119, 127. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.34.118.
- LIN T, SUN L J. Different intravesical chemotherapy drugs prevention efficacy of superficial bladder cancer recurrence compare [J]. China & Foreign Medical Treatment, 2016, 35 (34): 118-119, 127. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.34.118.
- [15] 张小红, 谭靖, 姚鲲, 等. 抗肿瘤药物灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的临床效果研究 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17 (7): 1043-1045. [http://rs.yiigle.com/resource\\_static.jsp?contentId=894715](http://rs.yiigle.com/resource_static.jsp?contentId=894715).
- [16] 周文俊, 范波, 王竞, 等. 丝裂霉素与吉西他滨膀胱灌注预防 TURBT 术后复发的疗效对比 [J]. 中国保健营养, 2017, 27 (19): 19-20. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2017.19.022. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zghjyy-kp201719022>.
- [17] 周浴, 李云飞, 张少峰, 等. 辅助性吉西他滨膀胱灌注治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的临床研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7 (20): 9162-9165. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.20.035.
- ZHOU Y, LI Y F, ZHANG S F, et al. The clinical study of adjuvant intravesical gemcitabine treatment for high risk non-muscle invasive bladder cancer [J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7 (20): 9162-9165. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.20.035.
- [18] 朱华平, 陶志兴. 吉西他滨与丝裂霉素膀胱灌注预防膀胱癌术后复发效果比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12 (22): 66-67. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.22.034. <http://202.98.152.143;9017/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2019&filename=PLHY201922035&v=29w7zrgLW6peg%25mmd2B89oQQwu8MTTb%25mmd2FeIc%25mmd2B04d4LMN2JxJ9wQk0dtGz4ZcMx19YuXQ3T>.
- [19] TSE J, SINGLA N, GHANDOUR R, et al. Current advances in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28 (9): 757-770. DOI: 10.1080/13543784.2019.1655730.
- [20] PEYTON C C, CHIPOLLINI J, AZIZI M, et al. Updates on the use of intravesical therapies for non-muscle invasive bladder cancer: how, when and what [J]. World J Urol, 2019, 37 (10): 2017-2029. DOI: 10.1007/s00345-018-2591-1.
- [21] KAMAT A M, COLOMBEL M, SUNDI D, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG [J]. Nat Rev Urol, 2017, 14 (4): 244-255. DOI: 10.1038/nrurol.2017.16.
- [22] SHELLEY M D, JONES G, CLEVES A, et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review [J]. BJU Int, 2012, 109 (4): 496-505. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10880.x.
- [23] 孙士成, 刘锐, 赵虎, 等. 非肌层浸润性膀胱癌电切术后吉西他滨与丝裂霉素膀胱灌注疗效对比 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29 (23): 3238-3239. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2016.23.038. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTMV3UzlwMjEwNTE0EhB5GxseXNqMjAxNjZmDQxGghrZDUzcm9tbQ%3D%3D>.
- [24] DI LORENZO G, PERDONÀ S, DAMIANO R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial [J]. Cancer, 2010, 116 (8): 1893-1900. DOI: 10.1002/encr.24914.
- [25] KAMAT A M, HAHN N M, EFSTATHIOU J A, et al. Bladder cancer [J]. Lancet, 2016, 388 (10061): 2796-2810. DOI: 10.1016/s0140-6736 (16) 30512-8.
- [26] MESSING E M, TANGEN C M, LERNER S P, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 319 (18): 1880-1888. DOI: 10.1001/jama.2018.4657.
- [27] GACCI M, BARTOLETTI R, CAI T, et al. Intravesical gemcitabine in BCG-refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study [J]. Urol Int, 2006, 76 (2): 106-111. DOI: 10.1159/000090870.

(收稿日期: 2021-03-02; 修回日期: 2021-05-28)

(本文编辑: 杨允利)

· 前沿进展 ·

## 原发性 IgA 肾病的治疗进展

于柏松, 刘冰\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 原发性 IgA 肾病是最普遍的原发性肾小球肾炎, 其病理特点为 IgA 沉积在肾小球系膜细胞区。随着对原发性 IgA 肾病的逐渐认识, 发现其并不是一种良性肾脏疾病, 大约在 20 年内, 30%~40% 的原发性 IgA 肾病发展至终末期肾病, 需要肾脏替代治疗。因此, 原发性 IgA 肾病需要有效精准的治疗延缓疾病进展。本文主要对原发性 IgA 肾病治疗的相关研究进行综述, 发现目前支持治疗成为原发性 IgA 肾病的主要治疗方式, 另外扁桃体切除、激素、免疫抑制剂等治疗方式在一定情况下也可以用于原发性 IgA 肾病的治疗, 近年来又出现了多种新型治疗方法为原发性 IgA 肾病的治疗提供了更多选择。

**【关键词】** 肾小球肾炎, IGA; 治疗; 综述

**【中图分类号】** R 692.31 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.156

于柏松, 刘冰. 原发性 IgA 肾病的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2985-2991. [www.chinagp.net]

YU B S, LIU B. Advances in the treatment of primary IgA nephropathy [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2985-2991.

### Advances in the Treatment of Primary IgA Nephropathy YU Baisong, LIU Bing\*

Department of Nephrology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

\*Corresponding author: LIU Bing, Chief physician, Professor; E-mail: liubingzhuren@126.com

**【Abstract】** Primary IgA nephropathy is the most common type of primary glomerulonephritis, with pathological features of mesangial deposition of IgA. With increasingly intensive understanding of primary IgA nephropathy, it is found that it is not a benign kidney disease. In about 20 years, 30%~40% of primary IgA nephropathy develops into end-stage renal disease, requiring kidney replacement therapy. Therefore, primary IgA nephropathy needs effective and precise treatment to delay its progression. This article mainly reviews the advances in the treatment of primary IgA nephropathy: supportive therapy has become the main treatment. Besides, tonsillectomy, hormone therapy, immunosuppressive therapy and other treatments can be used under certain circumstances. Recently emerged treatments can also be used as treatment options for choice.

**【Key words】** Glomerulonephritis, IGA; Therapy; Review

原发性 IgA 肾病是世界范围内最普遍的原发性肾小球肾炎, 可进展为终末期肾病<sup>[1]</sup>。原发性 IgA 肾病是以 IgA 沉积在肾小球系膜区, 导致系膜区损害为特点<sup>[2]</sup>, 并需要除外继发性因素 (慢性感染、血管炎、慢性肝脏疾病等)<sup>[3-4]</sup>。目前支持治疗是治疗原发性 IgA 肾病的基石, 在最大支持治疗基础上, 若尿蛋白仍 >1 g/d, 才使用激素治疗; 而对于免疫抑制剂治疗原发性 IgA 肾病证据仍不充足。本文就原发性 IgA 肾病治疗相关研究进行综述, 为治疗原发性 IgA 肾病提供更多选择。

### 1 非免疫治疗

#### 1.1 支持治疗

1.1.1 生活方式 可以从饮食起居方面延缓原发性 IgA 肾病进展。首先, 有研究表明低盐饮食可以强化肾素-血管紧张

素 (RAS) 抑制剂降低尿蛋白的作用, 并可以降低血压从而使肾小球超微结构受损减小<sup>[5]</sup>。其次, 一项对四川省人民医院收治的原发性 IgA 肾病患者进行回顾性分析, 发现原发性 IgA 肾病患者中超重 [体质指数 (BMI) 为 25.0~<28.0 kg/m<sup>2</sup>] 发生肾间质纤维化是正常体质量 (BMI 为 18.5~<25.0 kg/m<sup>2</sup>) 的 2.28 倍 ( $P=0.034$ ); 肥胖 (BMI  $\geq 28.0$  kg/m<sup>2</sup>) 发生肾间质纤维化是正常体质量的 3.43 倍 ( $P=0.039$ )<sup>[6]</sup>, 而锻炼尤其对于男性来说可减慢原发性 IgA 肾病进展<sup>[7]</sup>。由此可见, 减重和锻炼在治疗原发性 IgA 肾病中起到积极作用。最后, 吸烟和饮酒是肾脏损伤的危险因素。一项研究表明吸烟在原发性 IgA 肾病中可损伤微血管导致肾脏疾病进展, 而且肾功能下降速度与吸烟剂量呈正比<sup>[8]</sup>。但是 HUANG 等<sup>[7]</sup>对原发性 IgA 肾病在 10 年内发展为终末期肾功能衰竭 (ESRF) 的患者进行回顾性病例对照研究, 发现吸烟与疾病进展间无明显直接关系, 但是可能由于关系较小, 故不能排除吸烟与原发性 IgA 肾病进展有关; 同时该研究发现饮酒时间越长, 原发性 IgA 肾病发生 ESRF 的风险越高。因此, 戒烟、限酒同样有益于

050000 河北省石家庄市, 河北省人民医院肾内科

\*通信作者: 刘冰, 主任医师, 教授;

E-mail: liubingzhuren@126.com

本文数字出版日期: 2021-01-15

减慢原发性 IgA 肾病进展。另外睡眠时间过长或过短均会增加致死率,以 7 h 睡眠为宜<sup>[9]</sup>。在一项韩国研究中,调整混杂因素如高血压、高血脂、糖尿病等后,发现与睡眠时间为 7 h 的人群相比,睡眠时间过短或过长均会增加尿蛋白/肌酐水平<sup>[10]</sup>。并且一项荟萃分析显示睡眠时间较少的人群,可以明显增加蛋白尿<sup>[11]</sup>。而原发性 IgA 肾病是以蛋白尿等为临床特点,如果控制不佳,会进展为慢性肾脏病。因此,在原发性 IgA 肾病患者中,同样需要控制睡眠时间,避免睡眠时间过少或过多。

**1.1.2 RAS 抑制剂** RAS 抑制剂可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,具有降低血压的作用;在蛋白尿性肾病中,不仅具有降低血压作用,还能降低肾小球内压从而减少尿蛋白,此时服药剂量在保证血压水平的情况下,需达到最大服用剂量。既往多项研究表明 RAS 抑制剂通过降低尿蛋白延缓原发性 IgA 肾病进展,正因为如此,目前已经成为治疗原发性 IgA 肾病一线方案。一项荟萃分析表明血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 能够有效降低尿蛋白 ( $P<0.000\ 01$ ) 和降低血压 ( $P=0.002$ ),并且对于肾功能如肌酐、估算肾小球滤过率 (eGFR) 无显著影响<sup>[12]</sup>。然而,有些患者单用 RAS 抑制剂不能有效降低尿蛋白,那么是否可以 ACEI 联合 ARB 进行治疗呢? 一项荟萃分析结果显示二者联合较单独服用能够更好地降低尿蛋白,且对肌酐的变化无显著影响<sup>[13]</sup>。但是目前仍无明确推荐二者联合治疗原发性 IgA 肾病。因此单独服用 ACEI 或 ARB 治疗原发性 IgA 肾病无可厚非,但是二者联合治疗仍需进行更多的研究。

**1.2 鱼油** 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 肾小球疾病临床实践指南表明经 3 个月积极支持治疗,尿蛋白仍  $>1\text{ g/d}$ , 建议鱼油治疗 (2D)<sup>[14]</sup>。

**1.3 骨化三醇** RAS 抑制剂用于治疗尿蛋白  $>0.5\text{ g/d}$  的原发性 IgA 肾病患者,但当出现中度尿蛋白 ( $1\sim 3\text{ g/d}$ ) 时,仅使用 RAS 抑制剂可能无法有效降低尿蛋白,此时需要加用激素或免疫抑制剂进行治疗<sup>[15-16]</sup>。然而,激素或免疫抑制剂均有一些不可避免的不良反应,如严重感染、异常糖代谢等。对于不能耐受激素或免疫抑制剂的患者,骨化三醇可以协助 RAS 抑制剂降低尿蛋白,并延缓肾脏进展。LIU 等<sup>[17]</sup> 在中国西京医院开展的随机对照试验纳入 345 例尿蛋白  $1\sim 3\text{ g/d}$  的原发性 IgA 肾病患者,结果发现缬沙坦联合活性维生素 D 较单用缬沙坦能更加有效地降低尿蛋白,且两者的不适感、外周水肿等不良反应并无统计学差异。一项荟萃分析表明骨化三醇可以有效降低非肾病性范围蛋白尿为表现的原发性 IgA 肾患者的尿蛋白水平<sup>[18]</sup>。因此需行进一步试验并结合临床指导骨化三醇的应用。

**1.4 扁桃体切除** 扁桃体炎通过加强 IgA 产生,导致原发性 IgA 肾病的发生<sup>[19]</sup>,当扁桃体切除后 IgA 水平下调,降低终末期肾病的发生率和实现长期的缓解率<sup>[20]</sup>。一项日本研究发现给予扁桃体切除较未给予扁桃体切除的原发性 IgA 肾患者的肌酐升高和透析发生率低,同时需要额外治疗(如激素、RAS 抑制剂)少<sup>[21]</sup>。2001 年在日本首先由 HOTTA 等<sup>[22]</sup> 提出扁桃体切除联合激素冲击 (TSP) 治疗原发性 IgA

肾病,后来被广泛接受,目前已经成为治疗原发性 IgA 肾病的标准疗法。KONDO 等<sup>[23]</sup> 在日本开展的一项回顾性研究,纳入 118 例原发性 IgA 肾病患者,将原发性 IgA 肾病按照日本临床分级分为 3 级,分别为 C-GRADE I 级 (尿蛋白  $<0.5\text{ g/d}$ ), C-GRADE II 级 [尿蛋白  $\leq 0.5\text{ g/d}$ , eGFR  $\leq 60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ], C-GRADE III 级 [尿蛋白  $>0.5\text{ g/d}$ , eGFR  $<60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ], 均给予 TSP 治疗,结果发现 C-GRADE I 级患者的临床缓解 (CR, 镜下红细胞  $\leq 5$  个,蛋白尿  $\pm$ ) 率为 73.4%, C-GRADE II 级患者的 CR 率为 39.0%, C-GRADE III 级患者的 CR 率为 30.8%, 该研究说明 TSP 可能是治疗 C-GRADE I 级原发性 IgA 肾病最好的方法,并且发现 RAS 抑制剂对于 TSP 治疗原发性 IgA 肾病起到负向作用。另一项研究也证实了早期 RAS 抑制剂联合 TSP 治疗原发性 IgA 肾病对于 CR 无明显作用<sup>[24]</sup>。KUMON 等<sup>[25]</sup> 研究将 C-GRADE III 级原发性 IgA 肾病患者随机分配到 TSP 组、口服泼尼松龙组和保守治疗组,结果发现 TSP 组减少血尿效果优于泼尼松龙组,降低尿蛋白则优于保守治疗组, TSP 组能更好地改善原发性 IgA 肾病的预后,而泼尼松龙组与保守治疗组在减少血尿、降低尿蛋白方面未见明显差异,并且 TSP 组不良事件发生率低于泼尼松龙组,该研究说明 TSP 可用于治疗原发性 IgA 肾病伴慢性肾功能不全 (即 C-GRADE III 级)。另一项研究结果同样表明 TSP 较单纯口服泼尼松龙能更加有效地降低尿蛋白<sup>[26]</sup>。那么当采用 TSP 方案治疗原发性 IgA 肾病时,扁桃体结合几次 TSP 治疗效果较好呢? 研究表明扁桃体切除结合 3 次 TSP 治疗较 1 次或 2 次治疗具有更好的结果<sup>[27]</sup>。

在日本以外地区开展扁桃体切除治疗原发性 IgA 肾病的研究较少。一项在中国进行的单中心、随机对照试验表明,扁桃体切除联合药物治疗较单纯药物治疗可显著降低血清中 IgA 水平和 IgA/C3 水平,且能提高血尿和蛋白尿的 CR 率,降低复发率<sup>[20]</sup>。而在欧洲进行的一项大型临床试验研究 (VALIGA) 发现,扁桃体切除治疗原发性 IgA 肾病不能有效降低尿蛋白<sup>[28]</sup>。因此,在不同的种族,扁桃体切除治疗原发性 IgA 肾病并不完全适用,遗传因素导致原发性 IgA 肾病占有一定比例<sup>[29]</sup>。一项荟萃分析显示扁桃体切除使原发性 IgA 肾病达到 CR 有显著意义,并能够有效降低终末期肾病发生率,但是该研究纳入中国和非亚洲地区的研究仅有 5 项,并不能有效说明扁桃体切除在世界范围内用于治疗原发性 IgA 肾病是绝对有效的<sup>[30]</sup>。所以,需要更多在日本以外地区的研究进一步证明扁桃体切除用于治疗原发性 IgA 肾病的普遍性。

## 2 糖皮质激素 / 免疫抑制剂

2012 年 KDIGO 指南推荐当给予最大支持治疗仍存在持续性蛋白尿时,可给予激素治疗,但由于激素存在较多的不良反应,因此在使用激素治疗原发性 IgA 肾病具有高风险进展患者中仍存在争议。RAUEN 等<sup>[31]</sup> 进行 STOP-IgAN 研究,纳入经积极支持治疗后尿蛋白仍  $>0.75\text{ g/d}$ , 但  $<3.50\text{ g/d}$ , eGFR 为  $30\sim 90\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ , 且具有高风险进展的患者,分为免疫抑制剂组 [eGFR  $>60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$  给予激素加支持治疗, eGFR 为  $30\sim 59\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$  给

予环磷酸序贯硫唑嘌呤联合激素、支持治疗)和对照组,经过3年研究发现,免疫抑制剂组完全缓解率达到17%,而对照组仅为5%〔完全缓解定义为尿蛋白/肌酐 $<0.2\text{ g/g}$ 和eGFR下降 $<5\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 〕,但免疫抑制剂组较对照组不能有效延缓eGFR下降,同时不良事件的发生率明显升高。LYU等<sup>[32]</sup>开展了激素治疗原发性IgA肾病的相关研究( TESTING 研究),该研究纳入了经至少3个月的支持治疗如控制血压和应用RAS抑制剂后,尿蛋白仍 $>1\text{ g/d}$ ,eGFR在 $20\text{--}120\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,将其分为甲泼尼龙组和对照组,结果显示甲泼尼龙组终末期肾病、死于肾脏疾病、eGFR下降40%的发生率为5.9%,对照组为15.9%,并且甲泼尼龙组可以显著降低尿蛋白,但甲泼尼龙组的不良事件发生率为14.7%,显著高于对照组的3.2%,不良事件主要为感染,因此较早地停止试验,所以未能得出确切的激素治疗原发性IgA肾病的潜在益处。上述两个大型临床试验研究仍不能得出经积极支持治疗后的原发性IgA肾病高风险进展人群可积极应用激素治疗的结论。

目前常用的免疫抑制剂环磷酸胺、霉酚酸酯和硫唑嘌呤等,免疫抑制剂单一用药并不能有效治疗原发性IgA肾病,且不良事件发生率较高<sup>[33]</sup>。2012年KDIGO指南不建议激素联合环磷酸胺或硫唑嘌呤用于治疗原发性IgA肾病,除非用在新月体伴急性肾损伤患者,同时也不建议应用霉酚酸酯<sup>[14]</sup>。

### 3 新型治疗方法

3.1 atacept/belimumab/瓜那苄 扁桃体切除是侵入性手术,对于高龄、基础条件较差、急性肾炎等患者不适合行该手术,因此寻求非手术治疗同样重要。近年来研究发现原发性IgA肾病患者的扁桃体单核细胞(TMC)可以产生更多的诱导增殖配体(APRIL),而APRIL又可以产生更多的IgA<sup>[34]</sup>,参与原发性IgA肾病的发病。另外,B细胞激活因子(BAFF)通过激活肾小球系膜细胞中的肿瘤坏死因子受体相关因子6( TRAF6)/核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )信号通路也参与了原发性IgA肾病的发病<sup>[35]</sup>。而atacept是BAFF/APRIL双重抑制剂,belimumab是BAFF抑制剂,两者可以下调APRIL、BAFF水平<sup>[36]</sup>,进而下调IgA水平。瓜那苄(guanabenz)可以结合GADD34,诱导TMC凋亡<sup>[37]</sup>,同样也可以减少IgA产生。所以当不能进行手术时,可以通过atacept/belimumab/瓜那苄抑制上述途径来延缓原发性IgA肾病发生和进展。

3.2 利妥昔单抗/硼替佐米 B淋巴细胞可能参与半乳糖缺乏的IgA1(Gd-IgA1)和抗Gd-IgA1抗体的产生过程,因此考虑利妥昔单抗可以用于治疗原发性IgA肾病<sup>[38]</sup>。LAFAYETTE等<sup>[39]</sup>进行试验研究,选取34例病理诊断为原发性IgA肾病患者,病理显示 $<50\%$ 肾小球纤维化或肾间质纤维化,尿蛋白 $>1\text{ g/d}$ ,eGFR $<90\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 。随机分为两组分别进行支持治疗(对照组)和支持联合利妥昔单抗双重治疗(利妥昔单抗组),结果发现两组尿蛋白水平无统计学差异,利妥昔单抗组eGFR低于对照组。因为产生Gd-IgA1的浆细胞可能来自骨髓,导致其失去了 $\text{CD}_{19}^{+}$ 表达,尽管利妥昔单抗组外周血B淋巴细胞( $\text{CD}_{19}^{+}$ )下降,但无明显治疗效果;另外,血清中Gd-IgA1和抗Gd-IgA1抗体与对

对照组比较未见明显差异,这也可能是利妥昔单抗无效的原因之一。利妥昔单抗组中不良事件较多,比如轻度感染等。该研究证实暂不支持利妥昔单抗治疗上述纳入标准阶段的原发性IgA肾病。未来可研究利妥昔单抗通过耗竭B淋巴细胞来治疗早期原发性IgA肾病或通过延长随访时间观察利妥昔单抗治疗原发性IgA肾病是否有效。

正如上述机制描述一样,B淋巴细胞产生Gd-IgA1抗体,那么通过抑制抗体产生细胞(APC)产生Gd-IgA1可能是一种治疗方式,而硼替佐米可以抑制浆细胞(一种APC)。HARTONO等<sup>[40]</sup>对硼替佐米治疗原发性IgA肾病开展研究,纳入24h尿蛋白 $>1\text{ g}$ ,eGFR $>30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的9例患者给予硼替佐米治疗,经过1年随访,其中3例患者完全缓解(尿蛋白 $<0.3\text{ g/d}$ ),停药后随访5年未复发,1例患者实现部分缓解和3例患者对治疗没有反应,同时还发现当患者肾功能正常且牛津分型T为0分时,应用硼替佐米效果较好。但是该研究纳入的样本较少,还需进一步开展大规模研究以明确疗效,有望成为原发性IgA肾病的早期有效治疗方案。

3.3 布地奈德 研究证据表明黏膜免疫系统参与原发性IgA肾病的发病<sup>[41-42]</sup>。在原发性IgA肾病中,位于Peyer斑块的黏膜B淋巴细胞,产生Gd-IgA1,形成抗Gd-IgA1 IgG抗体,进而导致免疫复合物沉积在肾小球系膜细胞,导致细胞增生、炎症和纤维化<sup>[43-45]</sup>。因此通过抑制黏膜B淋巴细胞激活和Peyer斑块增殖,减少Gd-IgA1产生也可以成为治疗原发性IgA肾病的一种方式<sup>[46]</sup>。Peyer斑块在回肠远端密度最高,可在此处定点释放布地奈德。于是FELLSTRÖM等<sup>[47]</sup>纳入了病理诊断为原发性IgA肾病,24h尿蛋白 $>0.75\text{ g}$ ,eGFR $>45\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ,并且给予积极RAS抑制剂布地奈德靶向释放剂(TRF-布地奈德)治疗的患者,分为TRF-布地奈德16mg/d组、TRF-布地奈德8mg/d组和对照组,在尿蛋白/肌酐方面,TRF-布地奈德16mg/d组较基础值下降了27.3%,TRF-布地奈德8mg/d组较基础值下降了21.5%,而对照组较基础值却增加了2.7%。TRF-布地奈德两组的eGFR均保持稳定,而对照组的eGFR却显著下降,但3组不良事件发生率未见明显差异。在一项回顾性研究中发现,在原发性IgA肾病高风险患者中,TRF-布地奈德较全身应用激素能够更好地减少尿蛋白和血尿,并可以稳定eGFR,同时发现应用TRF-布地奈德发生的不良事件较少且较轻<sup>[48]</sup>。

3.4 促肾上腺皮质激素( ACTH) ZAND等<sup>[49]</sup>针对尿蛋白 $>1\text{ g/d}$ 且eGFR $>30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的进展性原发性IgA肾病患者给予ACTH治疗12个月后,尿蛋白水平从2.6g/d下降至1.3g/d( $P=0.02$ ),同时血清蛋白显著升高,没有患者发展至终末期肾病〔如透析或eGFR $<15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 等〕。但目前关于ACTH治疗原发性IgA肾病的研究较少,对于是否在不耐受激素治疗时给予ACTH治疗仍需进一步开展相关研究。

3.5 羟氯喹 羟氯喹是一种有效的免疫抑制剂,但是目前应用羟氯喹治疗原发性IgA肾病仍然较少。为进一步研究羟氯喹在原发性IgA肾病中发挥的作用,LIU等<sup>[50]</sup>纳入使用

RAS 抑制剂 3 个月但尿蛋白仍在 0.75~3.50 g/d 且 eGFR>30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 的原发性 IgA 肾病患者, 根据 eGFR 给予不同剂量羟氯喹进行治疗的为羟氯喹组, 给予支持治疗的为对照组。治疗 6 个月后, 经自身前后对照发现羟氯喹组尿蛋白较基础下降 48.4%, 对照组较基础升高 10.0% ( $P<0.001$ ), 同时发现羟氯喹可优化 RAS 抑制剂效果并能够安全地降低尿蛋白。GAO 等<sup>[51]</sup> 发现羟氯喹联合氯沙坦较单独服用氯沙坦能够实现更高的 CR 率 (完全缓解限定尿蛋白 <0.3 g/d, 部分缓解尿蛋白较基础值下降超过 50%); 另外, 羟氯喹降低尿蛋白与 Lee 分级无关, 且并未出现眼损伤等不良反应。同样 YANG 等<sup>[52]</sup> 进行的相似研究表明在 RAS 抑制剂基础上加用羟氯喹可以有效且安全地降低原发性 IgA 肾病患者的尿蛋白。YANG 等<sup>[53]</sup> 研究团队进行了另一项研究, 当给予 RAS 抑制剂治疗后尿蛋白仍不能降至 1.0 g/d 以下时需给予激素治疗, 由于激素治疗有严重的不良反应, 所以在 RAS 抑制剂治疗的基础上比较羟氯喹与激素治疗原发性 IgA 肾病的效果, 发现 6 个月后羟氯喹组较激素组治疗在降低尿蛋白方面处于轻微劣势 [-48.5% (-62.6%, -31.4%) 与 -62.9% (-81.1%, -34.9%),  $P=0.006$ ], 但是当两组进行至少 3 个月充分 RAS 抑制剂治疗后, 在降尿蛋白方面并无明显差异 [-48.5% (-62.6%, -31.4%) 与 -58.8% (-73.2%, -26.5%),  $P=0.17$ ]; 并且羟氯喹组较激素组不良反应明显减少。

目前有动物实验发现青蒿素和羟氯喹联合治疗原发性 IgA 肾病有效。BAI 等<sup>[54]</sup> 选取 90 只雄性 Sprague-Dawley 鼠进行实验, 结果显示青蒿素联合羟氯喹治疗较单独使用青蒿素或羟氯喹更能有效减少尿尿; 羟氯喹治疗可以通过调节 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群分化, 使 Th1 亚群干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 上调, Th2 亚群白介素 (IL)-4 和 Th17 亚群 IL-17 下调, 减少免疫复合物在系膜区的沉积, 从而改善肾脏病理。随后 BAI 等<sup>[55]</sup> 进行另一项动物实验, 发现青蒿素联合羟氯喹治疗可以增加外泌体分泌, 进而抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 途径, 减轻炎症, 达到抗炎作用。青蒿素和羟氯喹联合治疗原发性 IgA 肾病目前仅在动物实验上证明有效, 仍需进行临床试验研究进一步评估其有效性和安全性。

因此, 当患者不能耐受激素或因使用激素出现严重不良反应时, 可以尝试羟氯喹联合 RAS 抑制剂治疗原发性 IgA 肾病。

3.6 补体阻断剂 肾活检发现在系膜细胞处 C3、properdin、C4d、甘露聚糖结合凝集素 (MBL) 和 C5b-9 沉积, 而没有 C1q 沉积, 说明替代补体途径和凝集素途径参与了原发性 IgA 肾病发病, 但经典途径并没有参与其中<sup>[56-57]</sup>。甘露聚糖相关凝集素结合丝氨酸蛋白酶-2 (MASP-2) 是激活凝集素途径的一种关键效应酶, 可通过抑制 MASP-2 进而抑制凝集素途径参与原发性 IgA 肾病发病。于是 LAFAYETTE 等<sup>[58]</sup> 对 MASP-2 抑制剂 Narsoplimab 开展相关研究, 将纳入的尿蛋白 >1 g/d 且 eGFR>30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 的原发性 IgA 肾病患者分为两亚组, 亚组 1 在开始给予 Narsoplimab 治疗前应用至少 12 周激素, 并在 Narsoplimab 治疗前 4 周继续给予原来剂量的激素, 接下来 4 周激素逐渐减量并维持  $\leq 6$  mg; 亚组 2 为至少 3 个月没有接受激素治疗的原发性 IgA

肾病患者, 分别给予 Narsoplimab 和 5% 葡萄糖治疗并进行比较。两亚组疗程为 12 周, 随访到 18 周, 结果发现两亚组应用 Narsoplimab 未造成明显的不良反应, 且可以有效降低尿蛋白。因此, Narsoplimab 有望成为对其他治疗效果欠佳的原发性 IgA 肾病患者的一线方案。

#### 4 中医疗法

雷公藤广泛用于治疗原发性 IgA 肾病, 但是具体机制仍不清楚。既往一项荟萃分析显示雷公藤通过免疫抑制作用治疗原发性 IgA 肾病<sup>[59]</sup>。近年来, 发现雷公藤可以通过上调轻链 3 (LC3, 一种自噬活动性有关的标志物) 和下调 mTOR (抑制自噬活动), 促进足细胞自噬, 减少其凋亡<sup>[60]</sup>, 还通过上调卵泡树突状细胞分泌蛋白 (FDC-SP), 抑制扁桃体产生 IgA<sup>[19]</sup>, 上述机制可能成为雷公藤治疗原发性 IgA 肾病的又一依据。昆仙胶囊作为雷公藤类新药, 主要成分包括昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子和菟丝子, 具有祛风除湿, 补肾通络作用。昆明山海棠的主要成分是雷公藤甲素, 具有免疫抑制与抗炎作用, 而淫羊藿、枸杞子和菟丝子则具有补肾养血、强筋健骨的功效, 并可减少昆明山海棠对肝肾及性腺的毒性, 达到增效减毒的作用<sup>[61]</sup>。曾佳丽等<sup>[62]</sup> 对昆仙胶囊治疗原发性 IgA 肾病大鼠进行研究, 发现该药可以通过抑制肾小球系膜细胞增殖起到减少尿蛋白和保护肾功能的作用, 进而延缓原发性 IgA 肾病进展。因此, 可用雷公藤及其新药治疗原发性 IgA 肾病。

陈香美院士团队发现黄葵在早期原发性肾小球肾炎具有降尿蛋白作用, 为进一步明确黄葵在原发性 IgA 肾病中的作用进行相关研究, 纳入病理诊断为原发性 IgA 肾病, eGFR>45 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 且尿蛋白 0.5~3.0 g/d 的患者, 分别给予黄葵胶囊和氯沙坦钾片治疗, 发现黄葵组在降低尿蛋白方面不劣于氯沙坦钾片组, 同时两组 eGFR 未见明显下降<sup>[63]</sup>。因此, 当患者不能耐受 RAS 抑制剂时, 可以选择黄葵作为替代治疗。百令胶囊可用于治疗慢性肾脏病患者, 并且有研究显示百令胶囊联合缬沙坦较单用缬沙坦在原发性 IgA 肾病治疗中能够更好地降低尿蛋白, 且两组不良事件发生率无明显差异<sup>[64]</sup>。目前益气清肠中草药复方制剂联合免疫抑制剂用于治疗原发性 IgA 肾病的研究正在进行临床试验<sup>[65]</sup>, 期待其研究结果能够带来原发性 IgA 肾病新的中医药治疗方法。

#### 5 结语与展望

原发性 IgA 肾病是一种慢性进展性肾病, 最后可能导致终末期肾病并需要肾脏替代治疗。治疗原发性 IgA 肾病以支持治疗为基础, 如不能有效控制尿蛋白, 需要加用糖皮质激素进行治疗; 而免疫抑制剂和新型药物利妥昔单抗治疗原发性 IgA 肾病的证据尚不充分; 仍需要进一步研究促肾上腺皮质激素、羟氯喹、青蒿素和中药等治疗以明确疗效。未来要更加准确地了解原发性 IgA 肾病发病机制, 才能更加精准地治疗原发性 IgA 肾病, 延缓肾脏进展, 减少社会负担。

作者贡献: 于柏松负责文章的设计、构思, 文献收集、整理, 撰写论文; 刘冰负责文章的修改、指导, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

### 本文文献检索策略:

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网等数据库,检索 IgA 肾病治疗相关文献,检索时间从数据库建库至 2020-07-10,检索的关键词为“IgA nephropathy”“pathogenesis of IgA nephropathy”“therapy of IgA nephropathy”“targeted therapy of IgA nephropathy”,共检索到 337 篇文献,按纳排标准最终纳入 65 篇文献。文献纳入标准:(1)时间在 2015 年 1 月—2020 年 7 月高时效性文献优先录入,对于较为经典的观点可适当放宽时间限制;(2)研究设计严谨,数据较为完整,说服力强;(3)权威性,代表性强,文章论点、论据可靠,结果可靠。文献排除标准:(1)阅读文章题目及摘要,与本文相关性差;(2)排除重复性研究;(3)研究结果数据缺失,结论说服力差。

### 参考文献

- [1] PENFOLD R S, PRENDECKI M, MCADOO S, et al. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11: 137-148. DOI: 10.2147/IJNRD.S129227.
- [2] MESTECKY J, NOVAK J, MOLDOVEANU Z, et al. IgA nephropathy enigma [J]. *Clin Immunol*, 2016, 172: 72-77. DOI: 10.1016/j.clim.2016.07.011.
- [3] ROLLINO C, VISCHINI G, COPPO R. IgA nephropathy and infections [J]. *J Nephrol*, 2016, 29 (4): 463-468. DOI: 10.1007/s40620-016-0265-x.
- [4] SAHA M K, JULIAN B A, NOVAK J, et al. Secondary IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (4): 674-681. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.030.
- [5] SUZUKI T, MIYAZAKI Y, SHIMIZU A, et al. Sodium-sensitive variability of the antiproteinuric efficacy of RAS inhibitors in outpatients with IgA nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 2009, 72 (4): 274-285. DOI: 10.5414/cnp.72274.
- [6] WU C, WANG A Y, LI G, et al. Association of high body mass index with development of interstitial fibrosis in patients with IgA nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19 (1): 381. DOI: 10.1186/s12882-018-1164-2.
- [7] HUANG P P, SHU D H, SU Z, et al. Association between lifestyle, gender and risk for developing end-stage renal failure in IgA nephropathy: a case-control study within 10 years [J]. *Ren Fail*, 2019, 41 (1): 914-920. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1635029.
- [8] PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, YOUNG E W, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44 (1): 94-111. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.023.
- [9] KRIPKE D F, GARFINKEL L, WINGARD D L, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59 (2): 131-136. DOI: 10.1001/archpsyc.59.2.131.
- [10] YU J H, HAN K, KIM N H, et al. U-shaped association between sleep duration and urinary albumin excretion in Korean adults: 2011-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2): e0192980. DOI: 10.1371/journal.pone.0192980.
- [11] CHEUNG PASITPORN W, THONGPRAYOON C, GONZALEZ-SUAREZ M L. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (6): 991-996. DOI: 10.1093/ndt/gfw072.
- [12] JI Y, YANG K, XIAO B, et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (3): 3689-3695. DOI: 10.1002/jcb.27648.
- [13] ZHAO Y, FAN H, BAO B Y. Efficacy and safety of renin-angiotensin aldosterone system inhibitor in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48 (9): 1577-1588.
- [14] Chapter 10: immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2 (2): 209-217. DOI: 10.1038/kisup.2012.23.
- [15] GLASSOCK R J. Glomerular disease: targeted steroid therapy for IgA nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (7): 390-392. DOI: 10.1038/nrneph.2017.65.
- [16] RASCHE F M, KELLER F, RASCHE W G, et al. Why, when and how should immunosuppressive therapy considered in patients with immunoglobulin A nephropathy? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186 (2): 115-133. DOI: 10.1111/cei.12823.
- [17] LIU X W, WANG B, LI L, et al. Comparison of the effects of valsartan plus activated vitamin D versus valsartan alone in IgA nephropathy with moderate proteinuria [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52 (1): 129-136. DOI: 10.1007/s11255-019-02329-5.
- [18] DENG J, ZHENG X, XIE H, et al. Calcitriol in the treatment of IgA nephropathy with non-nephrotic range proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Nephrol*, 2017, 87 (1): 21-27. DOI: 10.5414/CN108915.
- [19] LI H, YANG X, YAO G, et al. Triptolide inhibits tonsillar IgA production by upregulating FDC-SP in IgA nephropathy [J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35 (6): 599-608. DOI: 10.14670/HH-18-190.
- [20] YANG D Y, HE L Y, PENG X F, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial [J]. *Ren Fail*, 2016, 38 (2): 242-248. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1128251.
- [21] HIRANO K, MATSUZAKI K, YASUDA T, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (5): e194772. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4772.
- [22] HOTTA O, MIYAZAKI M, FURUTA T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38 (4): 736-743. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27690.
- [23] KONDO N, MORIYAMA T, TACHIKAWA M, et al.

- Tonsillectomy plus steroid pulse therapy is the most effective treatment in adult patients with C-Grade I IgA nephropathy, and the weight of the extracted palatine tonsils and Yamamoto scale have no significant correlation with the effects of this treatment [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46 (5): 764-771. DOI: 10.1016/j.anl.2019.01.003.
- [24] KOHAGURA K, ARIMA H, MIYASATO H, et al. Add-on effect of angiotensin receptor blockade (candesartan) on clinical remission in active IgA nephropathy patients treated with steroid pulse therapy and tonsillectomy: a randomized, parallel-group comparison trial [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43 (3): 780-792. DOI: 10.1159/000489914.
- [25] KUMON S, MORIYAMA T, KAMIYAMA T, et al. The impact of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24 (4): 295-306. DOI: 10.1007/s10157-019-01828-0.
- [26] KATAFUCHI R, KAWAMURA T, JOH K, et al. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20 (2): 244-252. DOI: 10.1007/s10157-015-1159-2.
- [27] TAKADA D, HOSHINO J, FUJII T, et al. Association between renal outcome and the number of steroid pulse therapies after tonsillectomy in patients with IgA nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23 (3): 335-341. DOI: 10.1007/s10157-018-1642-7.
- [28] FEEHALLY J, COPPO R, TROYANOV S, et al. Tonsillectomy in a european cohort of 1 147 patients with IgA nephropathy [J]. *Nephron*, 2016, 132 (1): 15-24. DOI: 10.1159/000441852.
- [29] GHARAVI A G, KIRYLUK K, CHOI M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (4): 321-327. DOI: 10.1038/ng.787.
- [30] DUAN J Y, LIU D W, DUAN G C, et al. Long-term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (1): 103-112. DOI: 10.1007/s11255-016-1432-7.
- [31] RAUEN T, EITNER F, FITZNER C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (23): 2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1415463.
- [32] LYU J, ZHANG H, WONG M G, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (5): 432-442. DOI: 10.1001/jama.2017.9362.
- [33] TIAN L, SHAO X, XIE Y, et al. The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16 (8): 1137-1147. DOI: 10.1517/14656566.2015.1038238.
- [34] TAKAHARA M, NAGATO T, NOZAKI Y, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) induced hyper-production of IgA from tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy [J]. *Cell Immunol*, 2019, 341: 103925. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103925.
- [35] CAO Y, LU G, CHEN X, et al. BAFF is involved in the pathogenesis of IgA nephropathy by activating the TRAF6/NF- $\kappa$ B signaling pathway in glomerular mesangial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21 (2): 795-805. DOI: 10.3892/mmr.2019.10870.
- [36] SAMY E, WAX S, HUARD B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases [J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36 (1): 3-19. DOI: 10.1080/08830185.2016.1276903.
- [37] VIEIRA F G, PING Q, MORENO A J, et al. Guanabenz treatment accelerates disease in a mutant SOD1 mouse model of ALS [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0135570. DOI: 10.1371/journal.pone.0135570.
- [38] BOYD J K, CHEUNG C K, MOLYNEUX K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 81 (9): 833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501.
- [39] LAFAYETTE R A, CANETTA P A, ROVIN B H, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (4): 1306-1313. DOI: 10.1681/ASN.2016060640.
- [40] HARTONO C, CHUNG M, PERLMAN A S, et al. Bortezomib for reduction of proteinuria in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3 (4): 861-866. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.03.001.
- [41] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (25): 2402-2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793.
- [42] LAI K N. Pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8 (5): 275-283. DOI: 10.1038/nrneph.2012.58.
- [43] SMITH A C, MOLYNEUX K, FEEHALLY J, et al. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (12): 3520-3528. DOI: 10.1681/ASN.2006060658.
- [44] SUZUKI H, KIRYLUK K, NOVAK J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (10): 1795-1803. DOI: 10.1681/ASN.2011050464.
- [45] TOMANA M, NOVAK J, JULIAN BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104 (1): 73-81. DOI: 10.1172/JCI5535.
- [46] YEO S C, LIEW A, BARRATT J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*,

- 2015, 20 ( 11 ) : 788-800. DOI: 10.1111/nep.12527.
- [ 47 ] FELLSTRÖM B C, BARRATT J, COOK H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy ( NEFIGAN ) : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial [ J ] . Lancet, 2017, 389 ( 10084 ) : 2117-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736 ( 17 ) 30550-0.
- [ 48 ] ISMAIL G, OBRISCA B, JURUBITA R, et al. Budesonide versus systemic corticosteroids in IgA Nephropathy: a retrospective, propensity-matched comparison [ J ] . Medicine ( Baltimore ), 2020, 99 ( 26 ) : e21000. DOI: 10.1097/MD.00000000000021000.
- [ 49 ] ZAND L, CANETTA P, LAFAYETTE R, et al. An open-label pilot study of adrenocorticotropic hormone in the treatment of IgA nephropathy at high risk of progression [ J ] . Kidney Int Rep, 2020, 5 ( 1 ) : 58-65. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.10.007.
- [ 50 ] LIU L J, YANG Y Z, SHI S F, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial [ J ] . Am J Kidney Dis, 2019, 74 ( 1 ) : 15-22. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.026.
- [ 51 ] GAO R T, WU W, WEN Y B, et al. Hydroxychloroquine alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy [ J ] . Int Urol Nephrol, 2017, 49 ( 7 ) : 1233-1241. DOI: 10.1007/s11255-017-1574-2.
- [ 52 ] YANG Y Z, LIU L J, SHI S F, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in immunoglobulin A nephropathy [ J ] . Am J Nephrol, 2018, 47 ( 3 ) : 145-152. DOI: 10.1159/000487330.
- [ 53 ] YANG Y Z, CHEN P, LIU L J, et al. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study [ J ] . BMC Nephrol, 2019, 20 ( 1 ) : 297. DOI: 10.1186/s12882-019-1488-6.
- [ 54 ] BAI L, LI H, LI J, et al. Immunosuppressive effect of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via regulating the differentiation of CD4+ T cell subsets in rats [ J ] . Int Immunopharmacol, 2019, 70 : 313-323. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.056.
- [ 55 ] BAI L, LI J, LI H, et al. Renoprotective effects of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via suppressing NF-κB signaling and NLRP3 inflammasome activation by exosomes in rats [ J ] . Biochem Pharmacol, 2019, 169 : 113619. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.08.021.
- [ 56 ] MEDJERAL-THOMAS N R, O'SHAUGHNESSY M M. Complement in IgA nephropathy: the role of complement in the pathogenesis, diagnosis, and future management of IgA nephropathy [ J ] . Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27 ( 2 ) : 111-119. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.12.004.
- [ 57 ] FLOEGE J, DAHA M R. IgA nephropathy: new insights into the role of complement [ J ] . Kidney Int, 2018, 94 ( 1 ) : 16-18. DOI: 10.1016/j.kint.2018.03.009.
- [ 58 ] LAFAYETTE R A, ROVIN B H, REICH H N, et al. Safety, tolerability and efficacy of narsoplimab, a novel MASP-2 inhibitor for the treatment of IgA nephropathy [ J ] . Kidney Int Rep, 2020, 5 ( 11 ) : 2032-2041. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.003.
- [ 59 ] CHEN Y Z, GAO Q, ZHAO X Z, et al. Meta-analysis of Tripterygium wilfordii Hook F in the immunosuppressive treatment of IgA nephropathy [ J ] . Intern Med, 2010, 49 ( 19 ) : 2049-2055. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3704.
- [ 60 ] LIANG S, JIN J, SHEN X, et al. Triptolide protects podocytes via autophagy in immunoglobulin A nephropathy [ J ] . Exp Ther Med, 2018, 16 ( 3 ) : 2275-2280. DOI: 10.3892/etm.2018.6480.
- [ 61 ] 刘小燕, 祁爱蓉, 罗登贵, 等. 雷公藤制剂生殖毒性及联用减毒研究进展 [ J ] . 中国中医药信息杂志, 2018, 25 ( 4 ) : 133-135. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.04.030.
- LIU X Y, QI A R, LUO D G, et al. Research progress in reproductive toxicity and detoxification by combined use of tripterygium wilfordii hook [ J ] . Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 25 ( 4 ) : 133-135. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.04.030.
- [ 62 ] 曾佳丽, 姜雪, 余瑾, 等. 昆仙胶囊对 IgA 肾病大鼠的肾保护作用及系膜细胞增殖的影响 [ J ] . 中国现代医生, 2019, 57 ( 31 ) : 38-42.
- ZENG J L, JIANG X, YU J, et al. Renal protection effect of kunxian capsule on rat with IgA nephropathy and its influence on mesangial cell proliferation [ J ] . China Modern Doctor, 2019, 57 ( 31 ) : 38-42.
- [ 63 ] LI P, LIN H, NI Z, et al. Efficacy and safety of Abelmoschus manihot for IgA nephropathy: a multicenter randomized clinical trial [ J ] . Phytomedicine, 76 : 153231. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153231.
- [ 64 ] 张楠, 杨洪涛. 缬沙坦联合百合胶囊对 IgA 肾病患者尿蛋白、尿渗透压的影响及其临床安全性的研究 [ J ] . 西部中医药, 2016, 29 ( 10 ) : 116-118. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2016.10.039.
- ZHANG N, YANG H T. Study on the influence of valsartan and bailing capsule on urine protein and urine osmotic pressure of patients with IgA nephropathy and its clinical safety [ J ] . Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 29 ( 10 ) : 116-118. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2016.10.039.
- [ 65 ] LI S, LI J P. Treatment effects of Chinese medicine ( Yi-Qi-Qing-Jie herbal compound ) combined with immunosuppression therapies in IgA nephropathy patients with high-risk of end-stage renal disease ( TCM-WINE ) : study protocol for a randomized controlled trial [ J ] . Trials, 2020, 21 ( 1 ) : 31. DOI: 10.1186/s13063-019-3989-9.

( 收稿日期: 2020-07-17; 修回日期: 2020-12-31 )

( 本文编辑: 张小龙 )

· 前沿进展 ·

## 淋巴瘤相关静脉血栓的影响因素及风险评估模型的研究进展

杨婧诗<sup>1</sup>, 邹立群<sup>2\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 静脉血栓 (VTE) 是恶性肿瘤的常见并发症, 亦是导致肿瘤患者死亡的第二位非肿瘤致死因素。淋巴瘤是 VTE 发病率较高的肿瘤之一, 然而, 目前针对淋巴瘤相关 VTE 风险的危险因素以及防治方法尚未达到一致共识。因此, 本文将结合最新指南及文献总结, 将淋巴瘤相关 VTE 的影响因素及预测模型作一综述, 分别介绍与淋巴瘤疾病本身、临床检验指标以及抗肿瘤治疗相关的 VTE 危险因素。同时, 将 4 种 VTE 预测模型 (即: Khorana 评分、Ottawa 评分、Michigan 评分以及 ThroLy 评分) 对淋巴瘤 VTE 风险的预测价值进行分析, 为淋巴瘤相关 VTE 的防治提供新的指导。

**【关键词】** 淋巴瘤; 静脉血栓; 影响因素; 预后模型; 综述

**【中图分类号】** R 733 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.600

杨婧诗, 邹立群. 淋巴瘤相关静脉血栓的影响因素及风险评估模型的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2992-2997. [www.chinagp.net]

YANG J S, ZOU L Q. New progression in influencing factors and risk prediction models for lymphoma-associated venous thromboembolism [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2992-2997.

### New Progression in Influencing Factors and Risk Prediction Models for Lymphoma-associated Venous Thromboembolism YANG Jingshi<sup>1</sup>, ZOU Liqun<sup>2\*</sup>

1. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. No.1 Department of Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

\*Corresponding author: ZOU Liqun, Professor, Chief physician; E-mail: hxlcxy@163.com

**【Abstract】** Venous thromboembolism (VTE) is a common complication, and the second leading non-cancer cause of death in cancer patients. Lymphoma is a type of cancer with a high incidence of VTE. However, there is no consensus on the risk factors and prevention methods for lymphoma-associated VTE. To provide the latest guidance on the prevention and treatment of lymphoma-associated VTE, in reviewing the recent guidelines and literature, we overviewed the influencing factors of lymphoma-associated VTE, including types and treatment of lymphoma, clinical laboratory indicators and anti-tumor therapies. Besides that, we also summarized and analyzed the recently developed risk prediction models for lymphoma-associated VTE, including the Khorana Risk Score, Ottawa Score, Michigan Risk Score and ThroLy Lymphoma Score.

**【Key words】** Lymphoma; Venous thromboembolism; Influence factors; Prognostic model; Review

恶性肿瘤相关静脉血栓 (VTE) 是一种严重的并发症, 因其致死率高以及治疗后出血或血栓复发等特点, 逐渐受到研究人员重视<sup>[1]</sup>。淋巴瘤患者亦是 VTE 生成的高危人群。然而, 目前的一些肿瘤相关 VTE 预测模型, 如 Khorana 评分<sup>[2]</sup> (Khorana score, KRS 评分) 以及 ThroLy 评分<sup>[3]</sup> (ThroLy score, TS 评分) 对淋巴瘤相关 VTE 的预测价值欠佳, 不利于对淋巴瘤相关 VTE 的预防。因此, 本文就淋巴瘤相关 VTE 的影响因素及预测模型作一综述, 以期对淋巴瘤相关 VTE 防治有进一步认识。

### 1 淋巴瘤疾病相关 VTE 危险因素

不同淋巴瘤类型, 其 VTE 发生率不同。一般来说, III / IV 期淋巴瘤患者的 VTE 发病率较 I / II 期患者高。高级别侵袭性淋巴瘤的 VTE 发病率较惰性低级别淋巴瘤发病率高。一些高级别的淋巴瘤 VTE 发病率可达到 10% 以上, 而对于一些低级别的淋巴瘤 VTE 发病率则为 5% 以下<sup>[4-5]</sup>。其中, VTE 发病率最高的淋巴瘤类型是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 淋巴瘤。CNS 淋巴瘤的发病率为 59.5%, 致死率为 7%<sup>[6]</sup>。CNS 淋巴瘤发病率最高的原因可能有以下几个方面: (1) CNS 淋巴瘤患者大多因疾病而出现四肢肌力下降以及活动能力下降, 长期制动成为 CNS 淋巴瘤患者 VTE 形成的危险因素之一<sup>[7]</sup>。(2) CNS 淋巴瘤患者会接受高强度的化疗。甲氨蝶呤是 CNS 淋巴瘤治疗的重要化疗药

1.610041 四川省成都市, 四川大学华西临床医学院  
2.610041 四川省成都市, 四川大学华西医院肿瘤一科  
\*通信作者: 邹立群, 教授, 主任医师;  
E-mail: hxlcxy@163.com  
本文数字出版日期: 2021-06-06

物之一, 其作为一种抗叶酸类抗肿瘤药物, 能够通过血-脑脊液屏障。有研究报道, 甲氨蝶呤也是VTE生成的危险因素之一<sup>[8]</sup>。(3) 为了缓解患者的脑水肿症状而使用激素也可能是VTE形成的原因之一<sup>[9]</sup>。

## 2 临床检验指标

**2.1 D-二聚体** D-二聚体是纤溶酶分解纤维蛋白多聚体的产物, 是反映纤维蛋白溶解功能的指标。D-二聚体对于实体肿瘤来说是VTE形成的危险因素<sup>[10]</sup>。此前研究表明, 在肿瘤患者中, D-二聚体升高会增加血液系统肿瘤(包括淋巴瘤及多发性骨髓瘤)VTE风险, 而且与肿瘤患者的不良预后相关<sup>[11-12]</sup>。然而, NEGAARD等<sup>[13]</sup>的研究纳入了48名(51.6%, 48/93)非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者, 主要对其治疗前后的血液标本进行分析, 旨在研究血液系统肿瘤的高凝状态; 该研究认为, 在治疗之前, 淋巴瘤相关的VTE与D-二聚体无关, 但对于治疗之后未缓解的患者, 其D-二聚体水平较治疗后缓解的患者显著增高(中位数为925.3 ng/ml vs 483.7 ng/ml), 提示与D-二聚体相比, 恶性肿瘤疾病本身对淋巴瘤高凝状态的影响更大。

**2.2 平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)** MPV是用来衡量血小板大小的指标, 与血小板的活性密切相关。RUPA-MATYSEK等<sup>[14]</sup>认为血小板活性异常会增加血栓生成风险并提示肿瘤患者的不良预后。两项回顾性研究显示, MPV能够作为霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)以及弥漫大B细胞淋巴瘤<sup>[15]</sup>(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的危险因素。研究发现, MPV ≤ 第25百分位数的HL患者有更高的VTE风险; 对于DLBCL来说, MPV ≤ 第10百分位数, VTE风险越高<sup>[14-16]</sup>。在RIEDL等<sup>[16]</sup>的一项名为维也纳癌症与血栓研究(Vienna Cancer and Thrombosis Study, CATS)中, 将MPV纳入VTE风险因素分析, 研究结果与上述研究大致相同, 认为MPV与VTE风险呈负相关, MPV ≥ 第75百分位数时, VTE风险较低。

**2.3 乳酸脱氢酶与β2-微球蛋白** 乳酸脱氢酶是一种糖酵解酶, 是评估淋巴瘤预后的指标之一, 也是淋巴瘤国际预后指数(IPI)的评估项目之一。YILDIZ等<sup>[17]</sup>回顾性研究认为与非VTE患者相比, VTE患者的乳酸脱氢酶水平处于较高水平。然而, 在LI等<sup>[18]</sup>的一篇关于间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性间变大细胞淋巴瘤的案例报道中认为, 乳酸脱氢酶与VTE风险关系不大。此外, 在YILDIZ等<sup>[17]</sup>的研究中还发现, 另一项与淋巴瘤预后相关的指标β2-微球蛋白可能也与VTE形成相关。PARK等<sup>[19]</sup>的试验认为, 由于β2-微球蛋白是提示淋巴瘤肿瘤负荷的一个可靠指标, 肿瘤负荷增加可导致肿瘤相关促凝因子的激活, 如白介素6、肿瘤坏死因子α可诱导血小板以及凝血因子的激活, 从而导致VTE风险增加。

**2.4 血红蛋白及白细胞计数** VTE是一种富含红细胞的血栓, 与充满血小板的动脉血栓不同, VTE被称为红色血栓。在淋巴瘤相关VTE的研究中发现, 血红蛋白降低是VTE的一个危险因素, 这可能与VTE形成消耗大量红细胞有关<sup>[20]</sup>。但在ZHOU等<sup>[8]</sup>的研究中则认为, 高水平的基线血红蛋白与VTE形成有关, 因此血红蛋白与VTE究竟是呈正相关还是

负相关尚需进一步的研究论证。在KRS评分中将白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$ 作为VTE的危险因素, 而在ThroLy评分中则认为中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ 是VTE的危险因素。但对于淋巴瘤等血液恶性肿瘤来说, 肿瘤本身以及化疗等因素会导致中性粒细胞计数减少或伴发热等症状, 因此, 用白细胞计数或中性粒细胞计数来评判VTE风险是缺乏精准性的。

## 3 抗肿瘤治疗

**3.1 门冬酰胺酶** 淋巴瘤相关VTE风险在淋巴瘤诊断后的前3个月是最高的, 并随着时间的推移而降低<sup>[3]</sup>。这种诊断前期的高VTE风险可能与化疗有关<sup>[3]</sup>。左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-asp)通过消耗循环血液中的门冬酰胺酶, 从而诱导恶性淋巴瘤细胞死亡的方式来治疗淋巴瘤, 特别是NK/T细胞淋巴瘤。另一方面, L-asp可能会破坏asp依赖的蛋白合成, 包括参与凝血系统的蛋白<sup>[21]</sup>, 如抗凝血酶(antithrombin, AT)。门冬酰胺酶引起血栓生成的一个主要作用机制是降低AT的水平。AT是丝氨酸蛋白酶抑制剂的成员之一, 在肝脏内合成, 参与机体的抗凝过程。以人肝细胞癌细胞(HepG2)为实验对象发现, 在细胞培养、老鼠模型以及患者的实验样本中, 受asp影响, AT会在细胞内聚集而释放减少, 由此增加出血和血栓形成的风险<sup>[22]</sup>。LEE等<sup>[23]</sup>对3281例接受过L-asp治疗的淋巴瘤相关恶性肿瘤患者(急性淋巴细胞白血病及恶性淋巴瘤)进行分析, 其中淋巴瘤患者37%(1217/3281), 结果发现淋巴瘤患者在接受L-asp治疗后血栓形成的风险较高; 并且, 对于淋巴瘤患者来说, 年龄是接受L-asp治疗后的淋巴瘤相关VTE患者的一个重要影响因素; 成年淋巴瘤患者VTE风险是儿童淋巴瘤患者的2~3倍。

**3.2 多柔比星及甲氨蝶呤** ZHOU等<sup>[8]</sup>认为多柔比星以及甲氨蝶呤会增加淋巴瘤相关VTE的风险。SANFILIPPO等<sup>[24]</sup>也认为多柔比星会增加相关VTE风险。多柔比星以及甲氨蝶呤是淋巴瘤常用的化疗药物, 这两种化疗药物增加VTE的风险可能与蛋白质C、蛋白质S的水平降低及血小板黏附性增加有关<sup>[25]</sup>。此外, PAREDES等<sup>[26]</sup>以T24/83细胞系为模型探讨化疗药物对细胞表面凝血酶的影响发现, 经甲氨蝶呤处理过的T24/83细胞能够上调组织因子mRNA的表达, 从而增加凝血功能启动的概率。甲氨蝶呤还能增加同型半胱氨酸水平, 同型半胱氨酸是血管损害的敏感性指标, 其水平升高可能会导致血管内皮受损, 从而增加VTE生成的风险。

**3.3 R-CHOP与R-EPOCH** R-CHOP方案以及R-EPOCH方案是NHL的常用治疗方案。两种方案中蒽环类药物是VTE形成的高危因素。然而, DAVID等<sup>[27]</sup>回顾性研究发现, 与R-CHOP方案相比, R-EPOCH方案有更高的浅表VTE生成风险, 而且浅表VTE生成与导管置入相关, 特别是经外周静脉置管(PICC)方式的患者有更高的VTE生成风险, 其原因可能是(1)在该研究队列中, 使用R-CHOP方案治疗的患者没有外周静脉或中心静脉置管(central venous catheterization, CVC), 从而减少了置管带来的相关血栓风险; (2)R-EPOCH方案需要静脉持续灌注时间较长, 患者卧床时间的延长也是血栓形成的一个外在条件。而接受R-CHOP治疗的患者一般在门

诊完成治疗,不需要住院治疗。

**3.4 来那度胺** 来那度胺是一种免疫调节剂,被推荐用于多发性骨髓瘤或骨髓异常综合征的治疗。此外,ARORA等<sup>[28]</sup>研究证明,来那度胺联合利妥昔单抗治疗惰性 NHL 显示出了广泛的应用前景。许多临床试验正在评估来那度胺联合化疗或靶向生物制剂(如利妥昔单抗)联合治疗 B 淋巴细胞来源的 NHL(如滤泡细胞淋巴瘤,套细胞淋巴瘤)的疗效和安全性。另一方面,有研究证实,来那度胺可增加患者的 VTE 风险<sup>[29-31]</sup>。PAL 等<sup>[32]</sup>在体外以及骨髓瘤患者的基础试验中证实了来那度胺会增加血栓风险的观点,其分析认为,来那度胺可以增加组织蛋白酶 G 的水平,组织蛋白酶 G 为一种血小板聚合激动剂,可激活血小板的活性,加速 VTE 的产生。因此,在使用来那度胺治疗期间,需使用阿司匹林这一抗血小板聚集的药物降低 VTE 风险。此外,临床试验研究方面,YAMSHON 等<sup>[33]</sup>综合分析了 28 篇关于含来那度胺治疗的 B 淋巴细胞来源 NHL 的前瞻性研究,包括了患者的一般特征、治疗方案、周期以及 VTE 发生率等数据,结果提示 B 淋巴细胞来源 NHL 患者使用来那度胺治疗后的 VTE 发病率与接受来那度胺治疗后的骨髓瘤患者的 VTE 发病率一致;同时,无论来那度胺单药,或者联合化疗或者生物治疗,均有发生 VTE 的风险;值得关注的是,来那度胺联合生物制剂的风险最低,而单药使用来那度胺治疗发生 VTE 的风险最高。但对于淋巴瘤患者应用来那度胺治疗后的 VTE 预防措施还需进一步的研究。

#### 4 VTE 风险预测

**4.1 KRS 评分** KRS 评分标准奠定了肿瘤相关 VTE 风险评估的基石<sup>[2]</sup>。KRS 评分标准如下:(1)若为胃癌或胰腺癌患者记为 2 分;(2)若为肺、淋巴、妇科、膀胱或睾丸肿瘤患者记为 1 分;(3)若化疗前血小板计数  $\geq 350 \times 10^9/L$  记为 1 分;(4)若白细胞计数  $> 11 \times 10^9/L$  记为 1 分;(5)体质指数 (body mass index, BMI)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  记为 1 分。KRS 评分为 0 分时为血栓低风险,1~2 分时为血栓中风险,3 分及以上为高风险。美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 推荐<sup>[34]</sup>,KRS 评分  $\geq 2$  分的门诊肿瘤患者 VTE 风险较高,需要行 VTE 预防治疗。SANTI 等<sup>[35]</sup>为验证 KRS 评分的 VTE 预测能力,综合分析了 12 项共 1 717 例意大利淋巴瘤患者的前瞻性研究,结果认为 KRS 评分越高,其 VTE 发生率越高,显示出 KRS 评分良好的 VTE 风险预测能力。然而,KRS 评分应用于淋巴瘤患者人群的 VTE 风险预测仍存在的问题。其一,有研究认为,KRS 评分的研究人群是从临床试验或者门诊人群获得的,而对于淋巴瘤患者来说,更多患者需要住院治疗。患者住院期间卧床,体能活动可能有所下降,对于 VTE 的形成也有一定的影响<sup>[36]</sup>。其二,KRS 评分研究人群更侧重于实体瘤人群,而纳入研究的淋巴瘤患者样本量较小,代表性不足。

**4.2 Ottawa 评分** Ottawa 评分是用于评估抗凝治疗后的前 6 个月恶性肿瘤相关 VTE 复发风险的预测模型<sup>[37-38]</sup>。Ottawa 评分原是一项包含 TNM 分期的二分类预测性模型,将 VTE 复发风险人群分为低风险 VTE 复发人群以及高风险 VTE 复发人群,后根据 TNM 分期、肿瘤类别等变量进一步细分形成了改良后的 Ottawa 评分。ALATRI 等<sup>[39]</sup>为对改良后的 Ottawa 评

分效能进行检验,研究纳入了 11 123 例在 VTE 诊断前 6 个月以及 VTE 诊断后 4 周被确认为患有实体肿瘤(皮肤基底细胞癌以及皮肤鳞状细胞癌除外)以及血液恶性肿瘤的患者。其主要评分细则为若为女性患者 +1 分,肺癌患者 +1 分,既往 VTE 患者 +1 分,乳腺癌患者 -1 分,无远处转移的局限性肿瘤 -1 分(实体瘤为 I ~ II 期),血液恶性肿瘤的患者为 0 分;患者在抗凝治疗后出现临床复发的定义为若上述评分  $\leq -1$  分则为低危复发风险,若评分为 0 分则为中危,若评分  $\geq 1$  分则为高危 VTE 复发风险;其中血液系统肿瘤患者占 7.2% (799/11 123),高危患者为 330 例;同时该研究结果提示,改良后 Ottawa 评分并不能精准预测 VTE 复发风险,同时可能会误导临床诊疗方案的实施。

**4.3 Michigan 评分** Michigan 评分<sup>[40]</sup>是专为 PICC 相关 VTE 制定的风险评估标准,其评价标准主要包括:白细胞计数、PICC 导管腔道情况、CVC 和 PICC 是否同时存在、是否为肿瘤患者;根据上述情况对患者进行个体化评分,评分为 1~4 级,1~4 级血栓发生率分别为:0.9%、1.6%、2.7%、4.7%。有文献指出,淋巴瘤相关 VTE 形成可能与 CVC 相关<sup>[41-42]</sup>,但 Michigan 评分对评估淋巴瘤相关 VTE 的价值尚需进一步的大样本前瞻性研究加以验证。

**4.4 TS 评分** TS 评分是 ANTIC 等<sup>[3]</sup>专为淋巴瘤患者设计的血栓生成风险相关模型,其优点在于不仅能够体现淋巴瘤相关 VTE 评分的专有性,同时较其他评分标准有更强的适用性。如 KRS 评分是一项观察性的研究结果,其重点可能更倾向于研究是否有中性粒细胞计数减少及其他 VTE 相关并发症,但对 VTE 发生率的研究较少。其评分细则主要包括一些实验室指标,如血红蛋白及中性粒细胞计数,又如淋巴瘤患者自身因素如 BMI、体能状况,既往有无血栓、心力衰竭、脑卒中史,同时也包括了具有淋巴瘤特色的指标如是否有淋巴结对外受累、纵隔受累等。TS 评分根据分值高低分为低危组(评分为 0~1 分)、中危组(评分为 2~3 分)、高危组(评分为 3 分以上)。然而,RUPA-MATYSEK 等<sup>[43]</sup>对 TS 评分进行了外部验证后发现,TS 评分并不能精准预测淋巴瘤相关 VTE 风险;同时也提到,类似于 BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  这一危险因素,部分淋巴瘤患者因为种族人群或者肿瘤消耗的问题并不能达到此项标准,用 BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  来评价血栓风险其偏倚性较大;该研究还发现,中性粒细胞计数减少 ( $< 1 \times 10^9/L$ ) 这一指标,在淋巴瘤治疗中常用的一些化疗方案如 CHOP (环磷酰胺,吡柔比星,长春新碱,泼尼松)方案,ABVD (吡柔比星,博来霉素,长春新碱,地塞米松)方案均有导致中性粒细胞计数减少的可能,因此,无法辨别中性粒细胞计数减少是化疗导致还是诱发 VTE 的危险因素;同时,该研究数据指出淋巴结对外受累可能也跟 VTE 生成的关系不大。因此,虽然 TS 评分专为淋巴瘤相关 VTE 风险预测,但预测性欠佳。

#### 5 结语

长期以来,肿瘤患者具有较高的 VTE 风险,并且 VTE 是接受化疗的肿瘤患者的主要死亡原因之一<sup>[44]</sup>。然而,最近的研究表明,淋巴瘤也有相当高的 VTE 发生率<sup>[20]</sup>。虽然已有多项研究<sup>[8, 20, 23, 27, 36, 45]</sup>对淋巴瘤相关 VTE 影响因素进行了分析(表 1),但不同的研究纳入的人群及评价体系尚未完

表1 淋巴瘤相关VTE影响因素分析的相关研究  
Table 1 Studies on influencing factors of lymphoma-associated VTE

| 第一作者                         | 研究类型 | 肿瘤类型      | 地区  | 例数     | 影响因素  |
|------------------------------|------|-----------|-----|--------|---|
| ZHOU <sup>[8]</sup>          | 回顾性  | 淋巴瘤       | 美国  | 422    | (1) 女性; (2) 高血清肌酐清除率; (3) 多柔比星或甲氨蝶呤为基础的化疗方案 |
| RUPA-MATYSEK <sup>[20]</sup> | 回顾性  | HL, DLBCL | 波兰  | 428    | (1) DLBCL > HL; (2) 大包块; (3) 不良预后           |
| LEE <sup>[23]</sup>          | 前瞻性  | 淋巴瘤       | 韩国  | 1 217  | (1) 年龄; (2) 左旋门冬酰胺酶为基础的化疗方案                 |
| DAVID <sup>[27]</sup>        | 回顾性  | NHL       | 美国  | 87     | R-EPOCH 方案较 R-CHOP 方案具有更高 VTE 风险            |
| HOHAUS <sup>[36]</sup>       | 回顾性  | 淋巴瘤       | 意大利 | 857    | (1) 中枢受累; (2) 大包块; (3) 体能下降                 |
| MAHAJAN <sup>[45]</sup>      | 回顾性  | NHL       | 美国  | 16 755 | (1) 晚期; (2) 慢性病状态; (3) 年龄 >75 岁; (4) 侵袭性淋巴瘤 |

注: HL= 霍奇金淋巴瘤, DLBCL= 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, NHL= 非霍奇金淋巴瘤, VTE= 静脉血栓

全统一, 研究结果未达到公认、一致的标准, 一些 VTE 风险预测评分也不具有广泛适用性。另一方面, 对于一些大型的前瞻性肿瘤相关 VTE 影响因素的研究, 淋巴瘤常被排除在临床试验之外, 或在 VTE 临床试验中因样本量小而代表性不足。因此, 应开展更多大样本的、前瞻性的临床研究以及淋巴瘤相关 VTE 生成机制的研究, 进一步细化淋巴瘤患者的 VTE 风险, 以便于对淋巴瘤相关 VTE 的防治作出更好地指导。

作者贡献: 杨婧诗、邹立群进行文章的构思与设计, 检索文献, 撰写论文; 邹立群进行论文的修订, 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。

#### 本文文献检索策略:

检索数据库为 PubMed 数据库, 检索关键词: lymphoma, venous thromboembolism, venous thrombosis, influence factors, prognostic model, forecasting。检索时间: 2008 年 1 月—2020 年 2 月。文献纳入标准: (1) 各研究假设和研究方法相似; (2) 有研究开展或发表的年限; (3) 各研究对样本大小有明确规定; (4) 各研究中患者的选择和病例的诊断及其分期有明确标准, 干预和对照的措施明确。排除标准: (1) 重复报告; (2) 存在研究设计缺陷, 质量差; (3) 数据不完整、结局效应不明确; (4) 统计学方法错误且无法修正。

#### 参考文献

- [1] TIMP J F, BRAEKKAN S K, VERSTEEG H H, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- [2] KHORANA A A, KUDERER N M, CULAKOVA E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
- [3] ANTIC D, MILIC N, NIKOLOVSKI S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(10): 1014-1019. DOI: 10.1002/ajh.24466.
- [4] YOKOYAMA K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients [J]. *Keio J Med*, 2015, 64(3): 37-43. DOI: 10.2302/kjm.2014-0017-RE.
- [5] KEKRE N, CONNORS J M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2019, 33: 24-32. DOI: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
- [6] GOLDSCHMIDT N, LINETSKY E, SHALOM E, et al. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma [J]. *Cancer*, 2003, 98(6): 1239-1242. DOI: 10.1002/encr.11623.
- [7] BYUN J M, HONG J, YOON S S, et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolism in Asian patients with primary central nervous system lymphoma undergoing chemotherapy [J]. *Thromb Res*, 2019, 183: 131-135. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.10.002.
- [8] ZHOU X, TEEGALA S, HUEN A, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma [J]. *Am J Med*, 2010, 123(10): 935-941. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.021.
- [9] FARGE D, BOUNAMEAUX H, BRENNER B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): e452-466. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2.
- [10] AY C, VORMITTAG R, DUNKLER D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25): 4124-4129. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7752.
- [11] LEKOVIC D, MILJIC P, MIHALJEVIC B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Thromb Res*, 2010, 126(6): 477-480. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.08.017.
- [12] SAMUELSON BANNOW B T, KONKLE B A. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review [J]. *Thromb Res*, 2018, 163: 138-145. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.037.
- [13] NEGAARD H F S, IVERSEN P O, ØSTENSTAD B, et al. Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(6): 1040-1048. DOI: 10.1160/TH07-09-0541.
- [14] RUPA-MATYSEK J, GIL L, BARANSKA M, et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism in

- patients treated for Hodgkin lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (30): 21190–21200. DOI: 10.18632/oncotarget.25002.
- [15] RUPA-MATYSEK J, GIL L, KROLL-BALCERZAK R, et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism and mortality in patients treated for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (4): 456–464. DOI: 10.1002/hon.2321.
- [16] RIEDL J, KAIDER A, REITTER E M, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (4): 670–678. DOI: 10.1160/TH13-07-0603.
- [17] YILDIZ A, ALBAYRAK M, PALA Ç, et al. The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: a 9-year single-center experience [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26 (2): 386–396. DOI: 10.1177/1078155219851540.
- [18] LI J S, TIAN X D, WANG M J, et al. A primary retroperitoneal anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor thrombosis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 9007–9011. DOI: 10.2147/OTT.S183298.
- [19] PARK H, KIM J W, YOUK J, et al. Serum free light chain difference and  $\beta 2$  microglobulin levels are risk factors for thromboembolic events in patients with AL amyloidosis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (6): 408–414. DOI: 10.1016/j.clml.2018.03.005.
- [20] RUPA-MATYSEK J, GIL L, KAZMIERCZAK M, et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score [J]. *Med Oncol*, 2017, 35 (1): 5. DOI: 10.1007/s12032-017-1065-4.
- [21] JACCARD A, GACHARD N, MARIN B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study [J]. *Blood*, 2011, 117 (6): 1834–1839. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307454.
- [22] DE STEFANO V, ZA T, CIMINELLO A, et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113 (2): 247–261. DOI: 10.1160/TH14-04-0372.
- [23] LEE J H, LEE J, YHIM H Y, et al. Venous thromboembolism following L-asparaginase treatment for lymphoid malignancies in Korea [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (4): 655–661. DOI: 10.1111/jth.13636.
- [24] SANFILIPPO K M, WANG T F, GAGE B F, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. *Thromb Res*, 2016, 143: 86–90. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.008.
- [25] ZANGARI M, SIEGEL E, BARLOGIE B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy [J]. *Blood*, 2002, 100 (4): 1168–1171. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0335.
- [26] PAREDES N, XU L, BERRY L R, et al. The effects of chemotherapeutic agents on the regulation of thrombin on cell surfaces [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120 (2): 315–324. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.03971.x.
- [27] DAVID R J, BARAN A, LOH K P, et al. Complications associated with dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (12): 781–787. DOI: 10.1016/j.clml.2018.08.014.
- [28] ARORA M, GOWDA S, TUSCANO J. A comprehensive review of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Ther Adv Hematol*, 2016, 7 (4): 209–221. DOI: 10.1177/2040620716652861.
- [29] NOWAKOWSKI G S, LAPLANT B, MACON W R, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (3): 251–257. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5714.
- [30] ALBERTSSON-LINDBLAD A, KOLSTAD A, LAURELL A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128 (14): 1814–1820. DOI: 10.1182/blood-2016-03-704023.
- [31] NOWAKOWSKI G S, LAPLANT B, HABERMANN T M, et al. Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study [J]. *Leukemia*, 2011, 25 (12): 1877–1881. DOI: 10.1038/leu.2011.165.
- [32] PAL R, MONAGHAN S A, HASSETT A C, et al. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia [J]. *Blood*, 2010, 115 (3): 605–614. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221077.
- [33] YAMSHON S, CHRISTOS P J, DEMETRES M, et al. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (12): 1429–1438. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016683.
- [34] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (5): 496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
- [35] SANTI R M, CECCARELLI M, BERNOCCO E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 116/TH16-11-0895. DOI: 10.1160/TH16-11-0895.
- [36] HOHAUS S, TISI M C, BARTOLOMEI F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8 (6): 54. DOI: 10.1038/s41408-018-0096-1.
- [37] LOUZADA M L, CARRIER M, LAZO-LANGNER A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification

- of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 448-454. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920.
- [38] DEN EXTER P L, KOOIMAN J, HUISMAN M V. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(5): 998-1000. DOI: 10.1111/jth.12192.
- [39] ALATRI A, MAZZOLAI L, FONT C, et al. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(8): 1630-1636. DOI: 10.1160/TH17-02-0116.
- [40] CHOPRA V, KAATZ S, CONLON A, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10): 1951-1962. DOI: 10.1111/jth.13794.
- [41] LUND J L, ØSTGÅRD L S, PRANDONI P, et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 917-923. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.09.001.
- [42] JASTI N, STREIFF M B. Prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in cancer patients [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(5): 599-616. DOI: 10.1586/17474086.2014.954541.
- [43] RUPA-MATYSEK J, BRZEZNIAKIEWICZ-JANUS K, GIL L, et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 2868-2875. DOI: 10.1002/cam4.1540.
- [44] KHORANA A A, FRANCIS C W, CULAKOVA E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632-634. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
- [45] MAHAJAN A, BRUNSON A, WHITE R, et al. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: an update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(4): 321-325. DOI: 10.1055/s-0039-1688494.
- (收稿日期: 2021-03-01; 修回日期: 2021-05-23)  
(本文编辑: 杨允利)

## · 读者服务 ·

# 《中国全科医学》杂志关于“肿瘤系列研究”征稿启事

为推动肿瘤学科发展, 加强肿瘤诊治经验学术交流, 促进肿瘤机制及药物研究, 提高从事肿瘤方向医师的临床诊治水平以及全科医生对肿瘤研究趋势的认识, 《中国全科医学》面向全国优秀中青年肿瘤研究领域人才征稿, 以期为我国肿瘤学事业发展做出积极贡献!

### 征稿方向:

- (1) 肿瘤基础研究: 肿瘤发生发展的分子生物学研究, 肿瘤转移的生物学研究, 肿瘤流行病学, 肿瘤的一、二级预防等;
- (2) 肿瘤诊断研究: 分子标志物、基因诊断与检测研究, 影像学及分子影像学诊断, 临床病理及分子病理学诊断, 易于推广应用的肿瘤筛查方法, 内镜、超声诊断等;
- (3) 肿瘤治疗与管理: 肿瘤靶向治疗、生物学及免疫学治疗, 肿瘤中西医结合治疗, 肿瘤康复与姑息治疗, 肿瘤疼痛治疗, 肿瘤综合治疗, 肿瘤个体化治疗等。

**撰写要求:** (1) 指南/共识/专家建议: 由学会/协会等学术机构组织、领域内权威的知名专家组织撰写; (2) 专家述评: 领域内知名专家执笔撰写; (3) 原创研究: 设计严谨、结果科学、讨论丰富、文献权威; (4) 综述: 最新资料及数据, 充分反映当前研究最新进展及作者观点。鼓励组织肿瘤系列专题。字数不少于5000字。

**刊出周期:** 符合本刊刊登要求的稿件2周内回复审稿意见。通过录用的稿件, 在本刊收到版面费后1个月内进行网络首发/优先出版, 3个月内安排纸质版出刊, 并与作者共同进行新媒体推广。并与作者共同进行新媒体推广。

**投稿方式:** 请登录本刊官网 [www.chinagp.net](http://www.chinagp.net) 进行在线投稿, 在投稿录入中文文题时标注“肿瘤系列研究”字样, 如“肿瘤系列研究——文题”。

**咨询电话:** 0310-2067858 18501180656

本刊已刊登的肿瘤相关文章, 可作为参考, 扫描二维码获取。



· 方法学研究 ·

# 失志综合征量表 II 的汉化及在癌症患者中的信效度检验



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

欧娜<sup>1</sup>, 胡小萍<sup>2\*</sup>, 蔡三阳<sup>3</sup>, 罗小艳<sup>2</sup>, 聂文洁<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 失志综合征是指由一系列负性生活事件引发的一种心理痛苦的状态, 其是精神心理学科的一个新的诊断, 且与自杀意愿密切相关。失志综合征在癌症患者中发生率高, 有效的评估能对癌症患者自杀意愿作出提前预警和干预。但是, 目前国内缺乏失志综合征评估工具。**目的** 汉化癌症患者失志综合征量表 II (DS- II) 并进行信效度检验。**方法** 2019年8月—2020年1月通过招募来自湖南省衡阳市南华大学附属南华医院住院癌症患者作为研究对象, 采用自编社会人口学和疾病相关信息表 (Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.87)、中文版 DS- II (通过正译、回译、专家审查以及预试验研究形成)、医院焦虑抑郁量表 (HADS)、埃德蒙顿症状评估量表 (ESAS) 进行调查。按照总分的高低对 410 例患者进行排序, 分别筛选出分数排名在前 27% (高分组) 和后 27% (低分组) 的患者, 比较两组间中文版 DS- II 各条目得分有无差异。评价中文版 DS- II 的内容效度、结构效度、效标关联效度、区分效度以及内部一致性。**结果** 高分组和低分组的 16 个条目得分比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各条目得分与总分之间的相关系数为 0.532~0.663 ( $P < 0.05$ )。中文版 DS- II 的总量表内容效度指数 ( $S-CVI$ ) 为 0.94, 条目内容效度指数 ( $I-CVI$ ) 为 0.83~1.00。探索性因子分析结果显示:  $KMO$  值为 0.887, Bartlett's 球形检验  $\chi^2 = 4\ 018.126$ ,  $P < 0.001$ 。采用方差最大正交旋转, 提取特征根  $> 1$  的 2 个公因子, 累积方差贡献率为 61.342%, 各条目载荷值均  $> 0.400$ , 无双载荷现象。因子 1 和因子 2 均包含 8 个条目, 且条目的因子归属与原量表一致。各条目与对应维度之间的相关系数为 0.60~0.86, 两个维度之间的相关系数为 0.15。中文版 DS- II 总分与 HADS 总分 ( $r = 0.581$ ) 及其焦虑 ( $r = 0.443$ )、抑郁 ( $r = 0.655$ ) 子量表呈正相关, 与 ESAS 总分 ( $r = 0.512$ ) 及疼痛 ( $r = 0.393$ )、疲倦 ( $r = 0.266$ )、抑郁 ( $r = 0.497$ )、焦虑 ( $r = 0.418$ ) 子条目也呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 但是中文版 DS- II 总分与 Karnofsky 功能状态评分标准 (KPS) 评分 ( $r = -0.249$ ) 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。中文版 DS- II 的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.877。**结论** 中文版 DS- II 具有良好的心理学测量特性, 可能是评估中国癌症患者失志综合征的可靠工具。

**【关键词】** 失志; 失志综合征; 癌症; 信度; 效度; 量表

**【中图分类号】** R 521 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.516

欧娜, 胡小萍, 蔡三阳, 等. 失志综合征量表 II 的汉化及在癌症患者中的信效度检验 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2998-3004. [www.chinagp.net]

OU N, HU X P, QI S Y, et al. The Chinese Version of the Demoralization Scale- II: development, reliability and validity in Chinese cancer patients [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 2998-3004.

## The Chinese Version of the Demoralization Scale- II: Development, Reliability and Validity in Chinese Cancer Patients

OU Na<sup>1</sup>, HU Xiaoping<sup>2\*</sup>, QI Sanyang<sup>3</sup>, LUO Xiaoyan<sup>2</sup>, NIE Wenjie<sup>1</sup>

1. School of Nursing, University of South China, Hengyang 421001, China
2. Department of Nursing, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421000, China
3. Department of Geriatric Rehabilitation, the Second People's Hospital of Hengyang, Hengyang 421000, China

\*Corresponding author: HU Xiaoping, Chief superintendent nurse, Associate professor; E-mail: huxiaoping7726@163.com

**【Abstract】** **Background** Demoralization syndrome is a kind of psychological pain caused by a series of negative life events. It is a new psychiatric diagnosis, and closely related to suicidal ideation. It has a high incidence in cancer patients, but relevant effective evaluation may be an early warning indicator for intervention. However, there is a lack of assessment tools for demoralization syndrome in China. **Objective** To develop a Chinese version of the Demoralization Scale- II (DS- II) and test its reliability and validity. **Methods** From August 2019 to January 2020, 410 cancer inpatients from Affiliated

1.421001 湖南省衡阳市, 南华大学护理学院 2.421000 湖南省衡阳市, 南华大学附属南华医院护理部 3.421000 湖南省衡阳市第二人民医院老年康复科

\*通信作者: 胡小萍, 主任护师, 副教授; E-mail: huxiaoping7726@163.com

本文数字出版日期: 2021-03-17

Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan Province were recruited and investigated with a self-compiled questionnaire named Socio-demographic and Disease-related Information (Cronbach's  $\alpha=0.87$ ), Chinese version of the DS- II (formed by forward and backward translation, expert review and pre-testing research), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS). Item scores of the DS- II were compared between high and low score groups (the top-ranked and bottom-ranked 27% of patients). The content validity, construct validity, convergence validity, discrimination validity and internal consistency of the Chinese version of DS- II were evaluated. **Results** Two groups showed significant differences in the score of each of the 16 items of the DS- II ( $P<0.05$ ). The item-total correlation coefficients of the DS- II ranged from 0.532 to 0.663 ( $P<0.05$ ). The items of the scale had adequate content validity ( $I-CVI=0.83-1.00$ ,  $S-CVI=0.94$ ). Exploratory factor analysis showed that  $KMO$  value was 0.887, Bartlett spherical test  $\chi^2=4\ 018.126$ ,  $P<0.001$ . Two common factors with an eigenvalue greater than 1 were extracted by varimax rotation, which could explain 61.342% of the total variation. The load value of each item was more than 0.400, without double load. Both factors 1 and 2 contain 8 items, and the factor attribution of the item is consistent with the original scale. The item-domain correlation coefficients ranged from 0.60 to 0.86, and the inter-domain correlation coefficient was 0.15. The total score of the Chinese version of DS- II was positively correlated with the total score ( $r=0.581$ ), and the anxiety ( $r=0.443$ ) and depression ( $r=0.655$ ) subscales scores of the HADS, and also positively correlated with the total score of the ESAS ( $r=0.512$ ) and its items including pain ( $r=0.393$ ), tiredness ( $r=0.266$ ), depression ( $r=0.497$ ) and anxiety ( $r=0.418$ ), but was negatively correlated with the score of KPS ( $r=-0.249$ ,  $P<0.05$ ). The Cronbach's coefficient of the Chinese version of DS- II was 0.877. **Conclusion** The Chinese version of DS- II has good psychometric properties, which may be a reliable tool for evaluating demoralization syndrome in Chinese cancer patients.

**【Key words】** Demoralization; Demoralization syndrome; Cancer; Reliability; Validity; Scale

癌症是全球各种疾病中导致患者死亡的第二大死因, 2018年全球癌症新发病例数达1 810万例, 死亡例数约为960万例<sup>[1]</sup>。中国是一个癌症高发大国, 据2014年世界卫生组织(WHO)和国际肿瘤研究署(IARC)发布的全球肿瘤报告指出: 中国癌症发病人数约占全球癌症总发病人数的22%, 并且在184个国家和地区中, 癌症发病率排名为第68位, 位于中等偏上水平<sup>[2]</sup>。癌症患者因疾病治疗、社会家庭环境、经济条件、疾病认知等多种因素导致心理问题高发, 有研究指出, 癌症患者精神心理疾病的发病率是普通人群的3倍<sup>[3-4]</sup>。而失志综合征作为精神心理学科一个新的诊断, 近二十多年里肿瘤心理学家们对其的关注度与日俱增<sup>[5]</sup>。

失志综合征是指由一系列负性生活事件引发的一种心理痛苦的状态, 表现为一段时间内持续无法应对, 从而出现无助感、无望感、无意义感以及自尊受损<sup>[6-7]</sup>, 其常发生于患有癌症或终末期疾病的患者中。而据以往的研究结果显示, 失志综合征在以上患者中的发病率高低不一, 其发病率为13.3%~33.3%<sup>[5, 8]</sup>, 有主要是因为不同研究采用的评估工具不同。现有用于评估失志综合征的工具: 心身研究诊断标准结构化访谈(Structured Interview for the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research, DCPR)<sup>[9-10]</sup>、主观应对无能问卷(Subjective Incompetence Scale, SIS)<sup>[11]</sup>、简短失志量表(The Short Demoralization Scale, SDS)<sup>[12]</sup>、失志量表(The Demoralization Scale, DS)<sup>[13]</sup>以及DS的改良量表(The DS-II)<sup>[14-15]</sup>。

DCPR是一种需要由专业医生来进行评估的半结构化访谈问卷, 用于评估患者在一个月及以上时间是否出现了自认为没有达到自己或他人的期望、无法应对的紧急情况、以及经历过无助、绝望和/或放弃的感觉<sup>[9-10]</sup>。DCPR对评估人员资质要求较高。SIS是由患者根据过去一周的情况进行与无

法应付及绝望有关的不利情况的自我评价<sup>[11]</sup>, 主要是对患者的主观无能感作评估, 而主观无能感只是失志综合征的主要特征, 两概念并不完全相等, 所以用SIS评估患者失志综合征的灵敏度欠佳。SDS是一个包含了5个维度(失去生命的意义、沮丧、气馁、无助和失败感)10个条目的评估失志综合征的工具<sup>[11]</sup>。但是, SDS目前只在西班牙语中得到有效的心理学验证, 其稳定性有待进一步验证。DS<sup>[13]</sup>是一个专门用于评估癌症患者失志综合征的量表彭丽媛, 被世界多国翻译成多种语言, 包括意大利语<sup>[16]</sup>、西班牙语<sup>[17]</sup>、德语<sup>[18]</sup>、匈牙利语<sup>[19]</sup>、爱尔兰语<sup>[20]</sup>以及汉语<sup>[21]</sup>, 但是这些研究在进行DS的心理学测量时发现了该量表的因子结构存在争议, 除此之外, DS也没有检测重测信度、其区分效度也不足。基于此, ROBINSON等<sup>[14]</sup>于2016年对DS作出了改良和重新验证。

DS-II是DS的改良版, DS-II由2个维度(意义和目的、痛苦和应对能力)16个条目组成<sup>[14-15]</sup>。DS-II总分为0~32分, 总分 $\leq 9$ 分为轻度失志, 10~19分为中度失志,  $\geq 20$ 分为重度失志<sup>[22]</sup>。DS-II的重测信度为0.88, 内部一致性为0.80<sup>[14]</sup>, Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.89。另外, DS-II与心理痛苦的相关系数为0.73, 其还能区分出差异为2分的两组不同症状水平高低的失志患者<sup>[15]</sup>。总的来说, 该量表具有良好的信效度并具有高度的灵敏度和特异度, 且因子结构稳定, 同时DS-II的缩减也增加了患者自我报告的依从性。因此, DS-II是目前最适合用于评估癌症患者失志综合征的工具。

失志综合征的基本特征是丧失生命意义和生存意志<sup>[23]</sup>, 其对癌症患者的自杀意愿有重要的预测作用。据研究显示, 癌症患者自杀意愿的增加与其失志综合征的严重程度呈显著相关<sup>[24]</sup>。失志综合征对癌症患者的应对方式、生活质量有很大的负面影响, 如邓莉莎等<sup>[25]</sup>研究表明, 患有失志综合征的癌症患者更容易采取屈服的应对方式, 其生活质量也更低。

此外,患有失志综合征的癌症患者也更易出现尊严丧失<sup>[26]</sup>。然而,失志综合征是一种可治疗的精神心理疾病,对其评估可能有助于干预措施的开展,从而减弱其对患者的负面影响。

我国对失志综合征的研究起步较晚,目前暂无国内学者研制的失志综合征评估工具。鉴于DS- II在评估失志综合征上的优越性,本研究旨在引进英文版DS- II并将其汉化,并对其进行信度和效度的验证。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2019年8月—2020年1月招募来自湖南省衡阳市南华大学附属南华医院住院癌症患者为研究对象,并按照中文版DS- II总分的高低对其进行排序,分别筛选出分数排名在前27%(高分组)和后27%(低分组)的患者。纳入标准:(1)病理学检查已确诊为癌症;(2)≥18周岁;(3)自愿参加此次访谈并签署知情同意书;(4)无精神疾患或完全失语,能够接受调查和评估;(5)非保护性医疗患者。排除标准:身体或心理上无回答能力。本研究获得了南华大学附属南华医院临床研究伦理委员会的批准(批号:2020-KY-40)。

### 1.2 研究工具

1.2.1 社会人口学和疾病相关信息表 本研究自编社会人口学和疾病相关信息表,经初步验证,该表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.87,具有较高的信度。社会人口学资料包括研究对象的性别、年龄、职业状态、受教育程度、婚姻状态等。疾病相关信息包括Karnofsky功能状态评分标准(KPS)评分、疾病诊断、是否转移、主要治疗方式、患病时长、有无伴随其他疾病。

1.2.2 中文版DS- II 本研究据美国矫形外科医师学会循证医学委员会(American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence Based Medicine Committee, AAOS)推荐的指南<sup>[27]</sup>进行量表的翻译和跨文化调适。具体流程包括:(1)正译和回译:选取两名具有医学和非医学专业文化背景且均熟悉英汉双语的翻译者将英文版DS- II翻译成中文;同样条件的另外两名翻译者将中文版回译成英文,并将回译后的英文版与原英文版进行等价性评定。(2)专家审查:组建专家团队包括肿瘤医学专家2名、肿瘤护理专家2名、心理学专家2名对翻译版本与源语言量表进行语意等价、习语等价、经验等价、概念等价上的审查,经讨论并达成一致意见后,得到终稿前的量表版本。(3)预试验:采取目的抽样方法抽取衡阳市一所三甲医院30例住院癌症患者进行预试验,参与者均会被询问他们对终稿前量表版本的指导语、条目和回答方式的理解,分别用“清楚”和“不清楚”进行评判。如评判为不清楚,则要求参与者给出具体理由或修改意见,参与者意见为“清楚”至少达到80%以上,如有20%以上的参与者认为量表某处为“不清楚”时,则需要对该处进行再次修改。经预试验后的版本即为中文版DS- II,共2个维度,包含16个条目,条目选项为Likert 3级评分法,计分范围为0~2分。DS- II量表总分为0~32分,量表总分≤9分为轻度失志,10~19分为中度失志,≥20分为重度失志。

1.2.3 医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression

Scale, HADS) HADS用来测量研究对象的情绪困扰,共含2个维度、14个条目,其中有7个条目测量焦虑,另外7个条目测量抑郁。条目选项采取Likert 4级评分法,从低到高分别计0~3分。焦虑和抑郁子量表的评分标准为:0~7分属无症状;8~10分提示为轻度患者;11~15分提示为中度患者;15分以上提示为重度患者。HADS应用在中国住院患者中的信效度良好,HADS总体、焦虑亚量表及抑郁亚量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数分别为0.879、0.806、0.806。

1.2.4 埃德蒙顿症状评估量表(The Edmonton Symptom Assessment System, ESAS) ESAS主要用于评估癌症患者常见的躯体和心理症状,包括10个既定症状和1个可选症状,分别为:疼痛、疲倦、恶心、抑郁、焦虑、嗜睡、食欲、睡眠、幸福感、呼吸急促和其他。各症状均采用0~10分的数字评分法,0表示无症状,10表示所能想象到的最严重程度,患者选择一个最能代表自己主观感受的数字,数字越大表示症状越严重,1~3分为轻度,4~6分为中度,7~9分为重度。ESAS在中国癌症患者中验证后的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.72<sup>[28]</sup>。

1.3 样本量估计 根据国际量表设计原则,工具中的1个条目对应5~10个样本,以英文版DS- II的16个条目计算,需160例样本。考虑到样本回收中遗失和无效的量表,再将其扩大20%。扩大后需样本192例。又因为验证性因子分析需要与探索性因子分析有不同的样本来源,且使用结构方程进行验证性因子分析最低样本量不少于200例,故共抽样需达到400例。

1.4 数据收集 首先,研究者向患者介绍了本研究的目的,并获得其知情同意。其次,患者按要求填写调查问卷,其基本信息由研究人员通过住院病历获取。研究对象花了5~15 min填写问卷,填写过程中,如果其对某些问题不理解,可以向数据收集者求助。为了防止数据收集者与患者之间的沟通产生偏差,进行了标准化解释。填写完毕后,数据收集者会对问卷进行检查,以防数据遗漏。

1.5 统计学方法 由双人录入数据,并使用SPSS 24.0和AMOS 22.0进行数据分析。计数资料采用相对数表示,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;采用题总相关法(即各条目得分与量表总分进行直线相关分析)和临界比率值法对该量表进行项目分析。

由2名肿瘤医学专家、2名肿瘤护理学专家和2名肿瘤心理学专家组成的专家组对每个条目与各维度的相关程度使用1~4分进行评判,并计算量表内容效度指数(CVI),包括条目内容效度指数( $I-CVI$ )和总量表内容效度指数( $S-CVI$ )。 $I-CVI > 0.8$ 、 $S-CVI > 0.9$ ,可认为研究工具有较好的内容效度。将HADS、ESAS和KPS评分与DS- II作相关性分析,测量该研究工具的效标关联效度和区分效度。

采用主成分分析法进行探索性因子分析,探讨条目池的维度和量表的结构。根据KMO值和Bartlett's球形检验来衡量中文版量表是否适合做因子分析。采用验证性因子分析来测试模型的拟合度,进一步分析其结构效度。采用Cronbach's  $\alpha$ 系数对中文版DS- II及其子量表进行内部一致性检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 中文版 DS- II 通过正译、回译、专家审查以及终稿前 DS- II 在 30 例住院癌症患者中的预试验研究，最终形成了中文版 DS- II。在预试验中，有 10 例患者对条目 13（我不是一个有价值的人）的评判为“不清楚”，其中有 5 例认为此问题表述复杂，有 3 例表示对“价值”二字无法理解，另 2 例未写明原因。经专家小组以及预试验参与者商议，将其修改为：我是一个没用的人。

2.2 社会人口学和疾病相关信息 共发放 500 份问卷，回收有效问卷 410 份，问卷有效回收率为 82.0%，拒绝填写的原因有不感兴趣（ $n=40$ ），感觉太累（ $n=26$ ），和个人原因（ $n=24$ ）。本研究最终纳入 410 例样本进行分析，纳入分析的癌症患者的社会人口学资料和疾病相关信息见表 1。调查对象的年龄为 19~87 岁，平均年龄（ $56.0 \pm 13.5$ ）岁，以男性为主（56.1%），大多数文化水平较低，多为中学及以下（95.4%）；肿瘤类型以肺癌最多（25.1%），大部分患者合并其他疾病（67.3%）。

2.3 项目分析 高分组和低分组的 16 个条目得分比较，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 2。各条目得分与总分之间的相关系数为 0.532~0.663（ $P<0.05$ ），见表 3。两个维度之间的相关系数为 0.159（ $P<0.05$ ）。

表 1 社会人口学资料及疾病相关信息表（ $n=410$ ）

Table 1 Socio-demographic and disease-related information of 410 Chinese cancer participants

| 项目            | 例数  | 百分数 (%) | 项目         | 例数  | 百分数 (%) |
|---------------|-----|---------|------------|-----|---------|
| 性别            |     |         | 疾病诊断       |     |         |
| 男             | 230 | 56.1    | 肺癌         | 103 | 25.1    |
| 女             | 180 | 43.9    | 乳腺癌        | 65  | 15.9    |
| 个人工作状态        |     |         | 鼻咽癌        | 37  | 9.0     |
| 无业            | 150 | 36.6    | 胃癌         | 32  | 7.8     |
| 退休            | 190 | 46.3    | 肝癌         | 23  | 5.6     |
| 在职            | 70  | 17.1    | 食管癌        | 45  | 11.0    |
| 受教育程度         |     |         | 结 / 直肠癌    | 34  | 8.3     |
| 小学及以下         | 114 | 27.8    | 宫颈癌        | 15  | 3.6     |
| 中学            | 277 | 67.6    | 淋巴瘤        | 18  | 4.4     |
| 大学及以上         | 19  | 4.6     | 其他         | 38  | 9.3     |
| 婚姻状态          |     |         | 是否合并其他疾病   |     |         |
| 未婚            | 50  | 12.2    | 是          | 276 | 67.3    |
| 已婚            | 255 | 62.2    | 否          | 134 | 32.7    |
| 离异 / 丧偶       | 105 | 25.6    | 患病时长       |     |         |
| 人均月收入         |     |         | <1 年       | 145 | 35.4    |
| <3 000 元      | 122 | 29.8    | 1~3 年      | 126 | 30.7    |
| 3 000~4 999 元 | 216 | 52.7    | >3 年       | 139 | 33.9    |
| >5 000 元      | 72  | 17.5    | KPS 评分 (分) |     |         |
| 癌症分期          |     |         | <50        | 98  | 23.9    |
| I 期           | 56  | 13.7    | 50~70      | 183 | 44.6    |
| II 期          | 69  | 16.8    | >70        | 129 | 31.5    |
| III 期         | 129 | 31.5    |            |     |         |
| IV 期          | 156 | 38.0    |            |     |         |

注：KPS=Karnofsky 功能状态评分标准

## 2.4 效度分析

2.4.1 内容效度 6 名专家对中文版 DS- II 进行内容效度判定。中文版 DS- II 的  $S-CVI$  为 0.94。在语义表达  $I-CVI$  值上，除条目 15 和条目 16 的  $I-CVI$  为 0.83 外，其余 14 项  $I-CVI$  均为 1.00。在内容相关性  $I-CVI$  值上，16 个条目均为 1.00。

2.4.2 探索性因子分析 将 410 份回收数据按序号均分为两部分。将前半部分（样本一， $n=205$ ）按主成分分析法进行探索性因子分析，结果显示： $KMO$  值为 0.887，Bartlett's 球形检验  $\chi^2=4\ 018.126$ ， $P<0.001$ ，说明该样本适合进行因子分析。采用方差最大正交旋转，提取特征根  $>1$  的 2 个公因子（图 1），累积方差贡献率为 61.342%，各条目对应因子的载荷值均  $>0.400$ ，无双载荷现象。因子 1 和因子 2 均包含 8 个条目（表 3），且条目的因子归属与原量表一致。

表 2 各条目的高、低分组均值及两者的差异比较（ $\bar{x} \pm s$ ，分）

Table 2 Average score for each item and associated intergroup differences of high and low score groups

| 条目                  | 高分组 ( $n=110$ ) | 低分组 ( $n=110$ ) | $t$ 值   | $P$ 值  |
|---------------------|-----------------|-----------------|---------|--------|
| 1. 我为别人做不了什么有价值的事   | 1.58 ± 0.50     | 0.47 ± 0.50     | -34.58  | <0.001 |
| 2. 我的人生似乎是无意义的      | 1.35 ± 0.48     | 0.26 ± 0.46     | -30.99  | <0.001 |
| 3. 我的人生没有目标         | 1.64 ± 0.48     | 0.41 ± 0.49     | -30.58  | <0.001 |
| 4. 我无法控制自己的情绪       | 1.41 ± 0.49     | 0.43 ± 0.50     | -76.72  | <0.001 |
| 5. 没有人能帮助我          | 1.19 ± 0.39     | 0.22 ± 0.41     | -62.35  | <0.001 |
| 6. 我觉得我帮不了自己        | 1.79 ± 0.41     | 0.60 ± 0.49     | -31.64  | <0.001 |
| 7. 我觉得没有希望了         | 1.50 ± 0.50     | 0.35 ± 0.48     | -33.58  | 0.003  |
| 8. 我觉得很烦躁           | 1.77 ± 4.20     | 0.45 ± 0.50     | -29.60  | <0.001 |
| 9. 我处理不好我生活中的事      | 1.35 ± 0.48     | 0.29 ± 0.46     | -48.48  | <0.001 |
| 10. 我的人生有许多遗憾       | 1.32 ± 0.47     | 0.38 ± 0.49     | -40.408 | <0.001 |
| 11. 我很容易伤心、难过       | 1.09 ± 0.46     | 0.58 ± 0.50     | -37.15  | <0.001 |
| 12. 我对发生在我身上的事情感到痛苦 | 1.62 ± 0.49     | 0.40 ± 0.49     | -30.79  | <0.001 |
| 13. 我是一个没用的人        | 1.27 ± 0.45     | 0.12 ± 0.32     | -33.92  | <0.001 |
| 14. 我宁愿不活着          | 1.20 ± 0.40     | 0.05 ± 0.23     | -33.29  | <0.001 |
| 15. 我感到很孤独          | 1.63 ± 0.48     | 0.62 ± 0.49     | -49.38  | <0.001 |
| 16. 发生在我身上的事使我陷入了困境 | 1.47 ± 0.04     | 0.50 ± 0.05     | -39.62  | <0.001 |

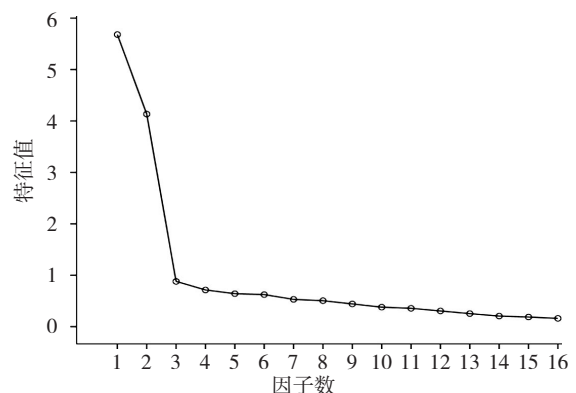


图 1 中文版 DS- II 碎石图

Figure 1 The scree plot of the Chinese version of DS- II

2.4.3 验证性因子分析 为进一步验证探索性因子分析的合理性,本研究采用最大似然法对后半部分(样本二, n=205)进行验证性因子分析。以2个公因子为潜变量,16个条目为观察变量。根据图2所示,各条目与对应维度之间的相关系数为0.60~0.86,两个维度之间的相关系数为0.15。此外,量表的各项拟合指数均表现良好(表4)。

2.4.4 效标关联效度和区分效度 中文版DS-II总分与HADS总分及其焦虑、抑郁子量表呈正相关,与ESAS总分及疼痛、疲倦、抑郁、焦虑子条目也呈正相关,但是DS-II总分与KPS评分呈负相关(P<0.05),见表5。

2.5 信度分析 中文版DS-II的Cronbach's α系数为0.877,意义和目的以及痛苦和应对能力的Cronbach's α系数分别为0.915和0.899。

表3 中文版DS-II各条目特征及其因子载荷

Table 3 The characteristics of each item and factor loading in the Chinese version of DS-II

| 维度和条目               | 条目特征 |      |          |        | 因子载荷   |       |
|---------------------|------|------|----------|--------|--------|-------|
|                     | 均数   | 标准差  | 与总分的相关系数 | P值     | 因子1    | 因子2   |
| 意义和目的               | 7.06 | 3.77 | 0.742    | <0.001 | -      | -     |
| 1. 我为别人做不了什么有价值的事   | 0.94 | 0.59 | 0.604    | <0.001 | 0.826  | 0.052 |
| 2. 我的人生似乎是无意义的      | 0.87 | 0.60 | 0.608    | <0.001 | 0.851  | 0.032 |
| 3. 我的人生没有目标         | 0.84 | 0.61 | 0.592    | <0.001 | 0.789  | 0.060 |
| 4. 我无法控制自己的情绪       | 0.88 | 0.59 | 0.628    | <0.001 | 0.816  | 0.090 |
| 5. 没有人能帮助我          | 0.85 | 0.60 | 0.633    | <0.001 | 0.844  | 0.067 |
| 6. 我觉得我帮不了自己        | 0.88 | 0.62 | 0.572    | <0.001 | 0.776  | 0.044 |
| 7. 我觉得没有希望了         | 0.88 | 0.56 | 0.532    | <0.001 | 0.687  | 0.074 |
| 8. 我觉得很烦躁           | 0.90 | 0.58 | 0.547    | <0.001 | 0.712  | 0.073 |
| 痛苦和应对能力             | 7.73 | 3.62 | 0.776    | <0.001 | -      | -     |
| 9. 我处理不好我生活中的事      | 0.94 | 0.62 | 0.609    | <0.001 | 0.222  | 0.640 |
| 10. 我的人生有许多遗憾       | 1.02 | 0.62 | 0.555    | <0.001 | 0.044  | 0.728 |
| 11. 我很容易伤心、难过       | 0.95 | 0.59 | 0.561    | <0.001 | -0.170 | 0.797 |
| 12. 我对发生在我身上的事情感到痛苦 | 0.97 | 0.55 | 0.601    | <0.001 | 0.068  | 0.794 |
| 13. 我是一个没用的人        | 1.02 | 0.61 | 0.535    | <0.001 | -0.190 | 0.763 |
| 14. 我宁愿不活着          | 0.97 | 0.62 | 0.612    | <0.001 | 0.066  | 0.792 |
| 15. 我感到很孤独          | 0.92 | 0.58 | 0.625    | <0.001 | 0.040  | 0.826 |
| 16. 发生在我身上的事使我陷入了困境 | 0.93 | 0.54 | 0.663    | <0.001 | 0.107  | 0.781 |

注: - 表示无此项数据

表4 中文版DS-II量表验证性因子分析拟合指数

Table 4 Goodness-of-fit indices in confirmatory factor analysis of the Chinese version of DS-II

|      | $\chi^2$ | $\chi^2/df$ | RMSEA  | CFI    | TLI    | SRMR  |
|------|----------|-------------|--------|--------|--------|-------|
| 拟合指数 | 613.424  | 5.956       | 0.078  | 0.903  | 0.930  | 0.046 |
| 参考标准 | <3.000   | <0.080      | >0.900 | >0.900 | <0.050 |       |

注:  $\chi^2/df$ =卡方自由度比, RMSEA=近似误差均方根, CFI=拟合优度指数, TLI=Tucker-Lewis指数, SRMR=标准化残差均方根

### 3 讨论

失志综合征是精神心理学科的一种新的诊断,其与癌症患者的自杀意向呈显著相关(RR=2.0)<sup>[29-30]</sup>。西方国家关于失志综合征的研究较多,而国内缺乏对失志综合征的关注,也没有合适的评估工具。本研究通过引进DS-II,并将进行翻译、回译和文化调适后,再对其进行信效度检验,最终形成了中文版DS-II。

3.1 项目分析 临界比率值法和题总相关法是项目分析中用于检验量表各条目的合适或可靠程度的方法,其中临界比率值法以量表高低分的27%作为分组时的鉴别度最为可靠。本研究采用临界比率值法将高分组(前27%)与低分组(后27%)在每个条目上的得分进行t检验,结果显示两组在16个条目上的得分有统计学差异,说明该量表具有通过得分高低区分不同严重程度失志综合征的能力。另外,采用了题总相关法对各条目得分与量表总分之间进行相关性分析。本研

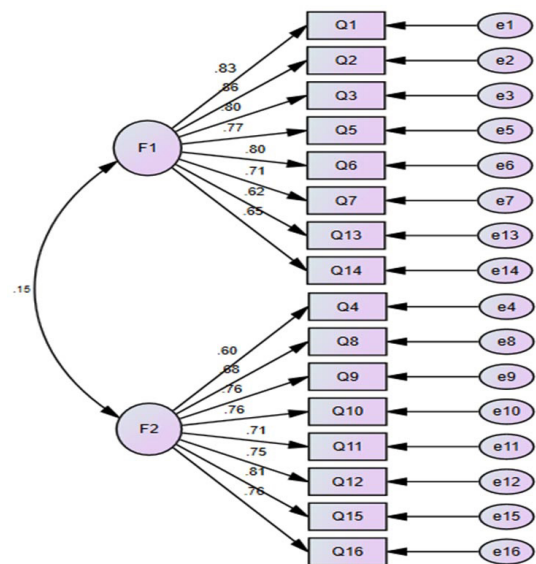


图2 中文版DS-II因子结构方程模型图

Figure 2 Factor structural equation model diagram of the Chinese version of DS-II

表5 中文版DS-II与HADS、ESAS及KPS的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of the Chinese version of DS-II with HADS, ESAS and KPS

| 项目        | 中文版DS-II总分          | 意义和目的               | 痛苦和应对能力             |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| HADS总分    | 0.581 <sup>a</sup>  | 0.607 <sup>a</sup>  | 0.570 <sup>a</sup>  |
| HADS焦虑子量表 | 0.443 <sup>a</sup>  | 0.541 <sup>a</sup>  | 0.553 <sup>a</sup>  |
| HADS抑郁子量表 | 0.655 <sup>a</sup>  | 0.690 <sup>a</sup>  | 0.636 <sup>a</sup>  |
| ESAS总分    | 0.512 <sup>a</sup>  | 0.532 <sup>a</sup>  | 0.495 <sup>a</sup>  |
| 疼痛        | 0.393 <sup>a</sup>  | 0.298 <sup>a</sup>  | 0.410 <sup>a</sup>  |
| 疲倦        | 0.266 <sup>a</sup>  | 0.238 <sup>a</sup>  | 0.279 <sup>a</sup>  |
| 抑郁        | 0.497 <sup>a</sup>  | 0.512 <sup>a</sup>  | 0.488 <sup>a</sup>  |
| 焦虑        | 0.418 <sup>a</sup>  | 0.409 <sup>a</sup>  | 0.428 <sup>a</sup>  |
| KPS评分     | -0.249 <sup>a</sup> | -0.230 <sup>a</sup> | -2.511 <sup>a</sup> |

注: HADS=医院焦虑抑郁量表, ESAS=埃德蒙顿症状评估量表; <sup>a</sup>P<0.05

究中除条目4“我无法控制自己的情绪”与总量表的相关系数为0.398外,其余15个条目的分与量表总分的相关系数均>0.40。说明这15个条目对该量表整体构成均有帮助。此外,考虑到条目4得分与量表总分的相关系数接近0.40,且专家组认为该条目很重要,综合考虑后,予以保留。

3.2 中文版DS-II具有良好的效度 本研究采用CVI作为内容效度量化测评指标。内容效度结果S-CVI为0.94,I-CVI为0.83~1.00,提示量表的内容效度良好,各条目的代表性较好,量表中所涉及的内容可以充分体现失志综合征的概念。

DS在各研究中进行心理学测量时发现存在因子结构的争议,并且各维度的条目组成与原量表在很大程度上不一致<sup>[18, 20-21]</sup>。所以在对DS-II汉化时,有必要进行探索性因子分析和验证性因子分析。

通过探索性因子分析对量表的结构效度进行分析。采用方差最大正交旋转,提取出了2个公因子,并且各条目在对应因子上的载荷值均>0.40,且无双载荷的现象。量表因子数及各条目在2因子上的分布均与原量表<sup>[14]</sup>及西班牙版本<sup>[31]</sup>一致。2因子解释了总变异量表的61.342%,高于原量表的46.8%,这可能是由于研究中不同的样本特征所致。但是,总的来说,DS-II的量表结构稳定,在不同文化及地域特征中均呈现出一致性。

DS-II原量表及国外其他各版本均未对该量表的结构进行验证。本研究使用验证性因子分析进一步验证量表的结构,验证结果显示:量表的各项拟合优度指数表现良好,这表明中文版DS-II具有良好的效度。

在效标关联效度分析上,本研究和其他许多研究一样<sup>[15, 32-33]</sup>发现失志综合征和焦虑、抑郁之间存在高度的相关性。当提出最初的DS版本<sup>[13]</sup>时,两者的高度相关性就已被发现。本研究中的分析结果进一步验证了两者之间的密切关系。此外,本研究还发现了失志综合征与癌症患者症状负荷的相关性,患者疼痛和疲倦程度越重,越容易出现失志综合征。以上分析均说明中文版DS-II具有良好的效标关联效度。中文版DS-II也具有较好的区分效度,研究发现:失志综合征与癌症患者的KPS评分呈负相关,这与BELAR等<sup>[31]</sup>的研究是一致的。

3.3 中文版DS-II具有良好的信度 信度反应工具所获结果的一致程度或准确程度。研究中采用Cronbach's  $\alpha$ 系数来反映量表的内在一致性。本研究结果显示:总量表Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.877,意义和目的以及痛苦和应对能力的Cronbach's  $\alpha$ 系数分别为0.915和0.899。说明该量表的内在一致性较好,信度较高。这与BELAR等<sup>[31]</sup>(DS-II Cronbach's  $\alpha$ 系数0.88)、ROBINSON等<sup>[14]</sup>(DS-II Cronbach's  $\alpha$ 系数0.80)研究结果相近。但是,考虑到失志综合征属于不稳定的情绪变量,并且患者在两次中文版DS-II测量的间隔期可能出院将造成测量的环境改变,所以本研究没有进行重测信度的测量。

#### 4 结论

综上所述,本研究结果证明了中文版DS-II具有良好的心理测量学特性。中文版DS-II与原量表的结构组成一样。通过Cronbach's  $\alpha$ 系数计算,证明中文版DS-II总量表及其

2个分量表具有较高的内部一致性。失志综合征与抑郁、焦虑、疼痛、疲倦、KPS评分的相关系数较高,说明中文版DS-II有较好的效标关联效度及区分效度,且量表各项拟合优度指数良好。因此,本研究初步支持中文版DS-II是评估中国癌症患者失志综合征可靠的、有效的工具。这一衡量标准将应用于临床实践,以帮助医务人员对临床失志综合征患者进行早期的识别和干预。

作者贡献:欧娜、胡小萍进行文章的构思与设计,结果的分析与解释,撰写论文;欧娜进行研究的实施与可行性分析;欧娜、胡小萍、蔡三阳、罗小艳、聂文洁进行数据收集、整理;欧娜、蔡三阳进行统计学处理;胡小萍进行论文的修订,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] SUN F K, HUNG C M, YAO Y C, et al. The effects of logotherapy on distress, depression, and demoralization in breast cancer and gynecological cancer patients: a preliminary study [J]. *Cancer Nurs*, 2021, 44 (1): 53-61. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000740.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [3] TSAI W C Y, SHI H Y, HUANG C M. Prediction models of anxiety and depressive disorders among gynecologic cancer patients [J]. *J Healthc Manag*, 2017, 18 (4): 335-353.
- [4] MUKHERJEE A, MAZUMDER K, KAUSHAL V, et al. Effect of supportive psychotherapy on mental health status and quality of life of female cancer patients receiving chemotherapy for recurrent disease [J]. *Indian J Palliat Care*, 2017, 23 (4): 399-402. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC\_73\_17.
- [5] ROBINSON S, KISSANE D W, BROOKER J, et al. A systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: a decade of research [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49 (3): 595-610. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.07.008.
- [6] BREWER B W, CASPARI J M, YOUNGWERTH J, et al. Demoralization in medical illness: feasibility and acceptability of a pilot educational intervention for inpatient oncology nurses [J]. *Palliat Support Care*, 2018, 16 (5): 503-510. DOI: 10.1017/S1478951517000657.
- [7] KISSANE D W, CLARKE D M, STREET A F. Demoralization syndrome—a relevant psychiatric diagnosis for palliative care [J]. *J Palliat Care*, 2001, 17 (1): 12-21.
- [8] FANG C K, CHANG M C, CHEN P J, et al. A correlational study of suicidal ideation with psychological distress, depression, and demoralization in patients with cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22 (12): 3165-3174. DOI: 10.1007/s00520-014-2290-4.
- [9] GRASSI L, SABATO S, ROSSI E, et al. Use of the diagnostic criteria for psychosomatic research in oncology [J]. *Psychother Psychosom*, 2005, 74 (2): 100-107. DOI: 10.1159/000083168.
- [10] GRASSI L, ROSSI E, SABATO S, et al. Diagnostic criteria for

- psychosomatic research and psychosocial variables in breast cancer patients [J]. *Psychosomatics*, 2004, 45 (6): 483-491. DOI: 10.1176/appi.psy.45.6.483.
- [11] COCKRAM C A, DOROS G, DE FIGUEIREDO J M. Diagnosis and measurement of subjective incompetence: the clinical hallmark of demoralization [J]. *Psychother Psychosom*, 2009, 78 (6): 342-345. DOI: 10.1159/000235737.
- [12] GALIANA L, RUDILLA D, OLIVER A, et al. The Short Demoralization Scale (SDS): a new tool to appraise demoralization in palliative care patients [J]. *Palliat Support Care*, 2017, 15(5): 516-523. DOI: 10.1017/S1478951516000973.
- [13] KISSANE D W, WEIN S, LOVE A, et al. The Demoralization Scale: a report of its development and preliminary validation [J]. *J Palliat Care*, 2004, 20 (4): 269-276.
- [14] ROBINSON S, KISSANE D W, BROOKER J, et al. Refinement and revalidation of the demoralization scale: the DS- II -internal validity [J]. *Cancer*, 2016, 122 (14): 2251-2259. DOI: 10.1002/encr.30015.
- [15] ROBINSON S, KISSANE D W, BROOKER J, et al. Refinement and revalidation of the demoralization scale: the DS- II -external validity [J]. *Cancer*, 2016, 122 (14): 2260-2267. DOI: 10.1002/encr.30012.
- [16] COSTANTINI A, PICARDI A, BRUNETTI S, et al. Italian Version of Demoralization Scale: a validation study [J]. *Riv Psichiatr*, 2013, 48 (3): 234-239. DOI: 10.1708/1292.14291.
- [17] RUDILLA D, GALIANA L, OLIVER A, et al. Demoralization scale in Spanish-speaking palliative care patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51 (4): 769-775.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.019.
- [18] MEHNERT A, VEHLING S, HÖCKER A, et al. Demoralization and depression in patients with advanced cancer: validation of the German version of the demoralization scale [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 42 (5): 768-776. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.02.013.
- [19] HADNAGY Z, CSIKÓS A, NAGY L. Introduction of the demoralization scale in Hungary, a study on demoralization and depression among hospice patients [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(19): 737-743. DOI: 10.1556/OH.2012.29346.
- [20] MULLANE M, DOOLEY B, TIERNAN E, et al. Validation of the Demoralization Scale in an Irish advanced cancer sample [J]. *Palliat Support Care*, 2009, 7 (3): 323-330. DOI: 10.1017/S1478951509990253.
- [21] 洪晓琪. 癌症病人失志量表之信效度检测 [J]. *内科学杂志*, 2010, 21 (6): 427-435. <http://www.tsim.org.tw/journal/jour21-6/06.PDF>.
- [22] BELAR A, ARANTZAMENDI M, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ A, et al. Multicenter study of the psychometric properties of the new demoralization scale (DS- II) in Spanish-speaking advanced cancer patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 57 (3): 627-634. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.11.016.
- [23] 黄琴, 唐霞珠, 朱海萍. 癌症患者志气缺失综合征的研究进展 [J]. *中国护理管理*, 2018, 18 (6): 821-824. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.06.022.
- HUANG Q, TANG X Z, ZHU H P. A systematic review of demoralization syndrome in patients with cancer [J]. *Chin Nurs Manag*, 2018, 18 (6): 821-824. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.06.022.
- [24] VEHLING S, KISSANE D W, LO C, et al. The association of demoralization with mental disorders and suicidal ideation in patients with cancer [J]. *Cancer*, 2017, 123 (17): 3394-3401. DOI: 10.1002/encr.30749.
- [25] 邓莉莎, 庞英, 何毅, 等. 恶性肿瘤患者志气缺失的发生及影响因素分析 [J]. *医学与哲学*, 2017, 38 (8): 75-79. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.20.
- DENG L S, PANG Y, HE Y, et al. The occurrence and influencing factors of demoralization in advanced cancer patients [J]. *Med Philos*, 2017, 38 (8): 75-79. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.20.
- [26] VEHLING S, MEHNERT A. Symptom burden, loss of dignity, and demoralization in patients with cancer: a mediation model [J]. *Psychooncology*, 2014, 23 (3): 283-290. DOI: 10.1002/pon.3417.
- [27] BEATON D E, BOMBARDIER C, GUILLEMIN F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25 (24): 3186-3191. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00014.
- [28] DONG Y X, CHEN H, ZHENG Y, et al. Psychometric validation of the Edmonton symptom assessment system in Chinese patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 50 (5): 712-717.e2. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.05.018.
- [29] ROBINSON S, KISSANE D W, BROOKER J, et al. The relationship between poor quality of life and desire to hasten death: a multiple mediation model examining the contributions of depression, demoralization, loss of control, and low self-worth [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2017, 53 (2): 243-249. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.013.
- [30] FANG C K, CHANG M C, CHEN P J, et al. A correlational study of suicidal ideation with psychological distress, depression, and demoralization in patients with cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22 (12): 3165-3174. DOI: 10.1007/s00520-014-2290-4.
- [31] BELAR A, ARANTZAMENDI M, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ A, et al. Multicenter study of the psychometric properties of the new demoralization scale (DS- II) in Spanish-speaking advanced cancer patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 57 (3): 627-634. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.11.016.
- [32] COSTANTINI A, PICARDI A, BRUNETTI S, et al. Italian version of Demoralization Scale: a validation study [J]. *Riv Psichiatr*, 2013, 48 (3): 234-239. DOI: 10.1708/1292.14291.
- [33] VEHLING S, OECHSLE K, KOCH U, et al. Receiving palliative treatment moderates the effect of age and gender on demoralization in patients with cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e59417. DOI: 10.1371/journal.pone.0059417.

(收稿日期: 2021-01-04; 修回日期: 2021-03-12)

(本文编辑: 杨允利)

· 方法学研究 ·

# 人工智能模型预测输尿管结石自然排出的多中心临床试验的验证研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

曾凯, 王新敏, 倪钊, 王勤章, 李强\*

**【摘要】** 背景 人工智能技术作为一种新型的诊断和分析工具已逐渐应用于影像技术、医学大数据分析、医学诊断和医疗保健预算等各个方面, 目前有学者应用人工智能模型(AIM)建立了输尿管结石排出的预测模型并取得了较为满意的预测结果, 但尚无获得临床一致认可的多中心验证报道。目的 评估输尿管结石自然排出人工智能预测模型在多中心临床应用中的普适性及准确性, 并进一步推广运用。方法 选择2017年9月—2020年3月在新疆生产建设兵团一师医院、四师医院、七师医院、九师医院、十三师红星医院及石河子大学医学院第一附属医院泌尿外科收治的1 620例采取保守排石治疗的输尿管结石患者为研究对象, 采集纳入患者的年龄、疼痛程度、结石直径、结石位置(上段、中段、下段)、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞分数、C反应蛋白(CRP)9项指标。参考前期研究结果, 建立人工智能预测模型, 并判断结石能否自然排出指导患者制定治疗决策。通过为期4周的随访, 根据随访结果综合分析AIM的预测效能。根据结石大小进一步分层, 将直径>1 cm输尿管结石归类为大结石组, ≤1 cm输尿管结石归类为小结石组, 进一步评估AIM对较大输尿管结石的预测效能。结果 随访期间992例患者排出结石, 排出率为61.23%。两组年龄、结石位置、中心粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞分数比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组疼痛程度、结石直径、白细胞计数、CRP比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。AIM预测输尿管结石排出的灵敏度、特异度及准确率分别为87.10%、85.99%和86.67%;小结石组患者1 121例, 763例(68.06%)排出结石, 预测灵敏度、特异度和准确率分别为87.94%、87.15%和87.69%;大结石组499例, 排石率为229(45.89%), 预测灵敏度、特异度和准确率分别为84.28%、84.44%和84.37%。结论 预测输尿管结石能否自然排出的AIM在多中心临床评价中得到一致性认可。对于较大输尿管结石排出的预测效能准确, 具有较强泛化能力。

**【关键词】** 输尿管结石; 人工智能; 预测模型; 多中心研究(主题)

**【中图分类号】** R 693.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.203

曾凯, 王新敏, 倪钊, 等. 人工智能模型预测输尿管结石自然排出的多中心临床试验的验证研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 3005-3008. [www.chinagp.net]

ZENG K, WANG X M, NI Z, et al. Validating the performance of a prediction model for spontaneous ureteral calculus passage using artificial neural network: a multicenter clinical trial [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(23): 3005-3008.

## Validating the Performance of a Prediction Model for Spontaneous Ureteral Calculus Passage Using Artificial Neural Network: a Multicenter Clinical Trial

ZENG Kai, WANG Xinmin, NI Zhao, WANG Qinzhong, LI Qiang\*

Department of Urology, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832008, China

\*Corresponding author: LI Qiang, Chief physician; E-mail: liqiangbl123@sina.com

**【Abstract】** **Background** As a new auxiliary tool for diagnosis and analysis, artificial intelligence technology has been gradually applied to imaging medicine, medical big data analysis, diagnostics and medical expense budget. The prediction model for spontaneous ureteral calculus passage developed using artificial neural network by our hospital (First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University) has proven to have satisfactory performance, but has not been tested by recognized multicenter clinical trials. **Objective** To evaluate the accuracy and applicability of the prediction model of spontaneous ureteral calculus passage using artificial neural network developed by our hospital using a multicenter clinical trial, to provide evidence facilitating its promotion. **Methods** From September 2017 to March 2020, we enrolled 1 620 urological patients with ureteral calculus who received conservative stone treatment in six hospitals (First Division Hospital, Fourth Division Hospital, Seventh

基金项目: 2014兵团科技援疆项目(2014AB052); 石河子大学医学院第一附属医院院级青年基金项目(QN201810) 832008 新疆石河子市, 新疆石河子大学医学院第一附属医院泌尿外科

\*通信作者: 李强, 主任医师; E-mail: liqiangbl123@sina.com

本文数字出版日期: 2021-06-06

Division Hospital, Ninth Division Hospital, and 13th Division Red Star Hospital of the Xinjiang Production and Construction Corps, and First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University). Nine parameters were collected, containing age, pain degree, calculus size, location, leucocyte count, neutrophil count, neutrophil percentage, lymphocyte count and C-reactive protein level, which were applied as predictive parameters included in the model developed using artificial neural network with the result of previous research for reference for predicting spontaneous ureteral calculus passage in patients with at least a small ( $\leq 1$  cm) calculus, and large ( $>1$  cm) calculus, and the prediction results were compared with actual conditions in a 4-week follow-up to estimate the accuracy of the model. **Results** During the follow-up period, 992 cases had spontaneous ureteral calculus passage, accounting for 61.23% of the total cases, who included 763 (68.06%) from the small calculus group ( $n=1121$ ), and 229 (45.89%) from the large calculus group ( $n=499$ ). The distribution of pain level, mean calculus diameter, leucocyte count, and C-reactive protein level differed obviously between those with and without spontaneous ureteral calculus passage ( $P<0.05$ ), but distribution of calculus location, mean age, neutrophil percentage, and lymphocyte count did not ( $P>0.05$ ). For predicting the overall spontaneous ureteral calculus passage, the sensitivity, specificity and accuracy of the model were 87.10%, 85.99% and 86.67%, respectively. For patients with at least one small calculus, the sensitivity, specificity and accuracy of the model were 84.28%, 84.44% and 84.37, respectively. For patients with at least one large calculus, the sensitivity, specificity and accuracy of the model were 87.94%, 87.15% and 87.69%, respectively. **Conclusion**

The accuracy of the model in predicting spontaneous passage of ureteral calculi, especially the calculus larger than 1 cm in diameter, has been recognized in our multicenter clinical trial.

**【Key words】** Ureteral calculi; Artificial intelligence; Prediction model; Multicenter studies as topic

输尿管结石为泌尿外科常见疾病,大部分患者以“肾绞痛”症状首发就诊,临床治疗方案多根据输尿管结石位置及大小进行选择<sup>[1]</sup>。最新泌尿外科疾病诊疗指南强调输尿管结石处理原则是最大限度地清除结石、解除上尿路梗阻、缓解疼痛、控制尿路感染以及保护肾脏功能<sup>[2]</sup>。那么对于疼痛程度尚可耐受,没有明显感染及上尿路梗阻的输尿管结石患者能否通过保守治疗促进结石排出,临床医师通常难以给患者准确答案<sup>[3-4]</sup>。目前有学者应用人工智能模型(artificial intelligence model, AIM)建立了输尿管结石排出的预测模型并取得了较为满意的预测结果,但尚无获得临床一致认可的多中心验证报道<sup>[5-6]</sup>。为进一步验证该 AIM 预测输尿管结石排出的准确性及普适性,本研究在新疆生产建设兵团范围内联合多家医院应用该预测模型进行多中心验证,现报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 9 月—2020 年 3 月在新疆生产建设兵团一师医院、四师医院、七师医院、九师医院、十三师红星医院及石河子大学医学院第一附属医院泌尿外科收治的 1 620 例采取保守排石治疗的输尿管结石患者为研究对象。纳入标准:(1)通过泌尿系统超声、腹部放射平片或 CT 检查确诊为输尿管结石者;(2)单侧输尿管结石且结石直径 $\leq 1.5$  cm 者;(3)自愿接受药物保守排石治疗者。排除标准:(1)发热或严重感染者;(2)中重度肾积水者;(3)排石治疗前已服用抗生素者;(4)肾功能不全或妊娠者。本研究经石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会审核批准,纳入本研究的患者均告知病情并签署知情同意书。

1.2 排石方案 一般治疗方法为适当运动,多饮水,保持每日尿量 $>2000$  ml;药物治疗包括 $\alpha$ -受体阻滞剂〔坦索罗辛,安斯泰来制药(中国)公司,规格:0.2 mg, 0.4 mg/次, 1 次/d〕,同时辅以中成药包括排石颗粒(江西南昌济生药业, 5 g/次, 3 次/d)、复方石淋通胶囊(湖南德康制药有限公司,

### 本研究的创新性:

影响输尿管结石药物排石治疗效果的因素复杂,临床医师通常对治疗结果难以把控,本课题组前期利用人工智能技术已建立了一套输尿管结石自然排石的预测评估模型,本研究在多中心临床进一步评估了该模型的预测准确性。此外,为今后人工智能技术在泌尿系统疾病领域中的应用奠定了基础。

### 本研究的局限性:

本研究纳入的研究对象仍存在地域的局限性,且样本量相对较小;同时涉及到人工智能方面的技术问题仍需要进一步学习计算机理论知识,因此该输尿管结石保守排石的人工智能预测模型的预测准确性仍有提升的空间。

1.5 g/次, 3 次/d);患者疼痛剧烈难以耐受时可给予非甾体类抗炎药或吗啡等镇痛药物;保守排石期为 2~4 周,期间每周进行门诊或电话随访,根据影像学检查判断结石是否排出,并据此将患者分为排出组、未排除组。

1.3 观察指标 采集纳入患者的性别、年龄、疼痛程度(VAS 疼痛评分标准)<sup>[5]</sup>、结石直径、结石位置(上段、中段、下段)、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞分数、C 反应蛋白(CRP) 9 项指标。为进一步验证 AIM 对较大输尿管结石预测效能,根据结石大小进一步分层,将直径 $>1$  cm 输尿管结石归类为大结石组, $\leq 1$  cm 输尿管结石归类为小结石组。

1.4 AIM 建立及应用方法 采用 SPSS Clementine 12.0 统计软件建立 AIM,建立模型的具体参数参考 2017 年发表的《基于预测输尿管结石自然排出的人工神经网络模型的建立及应用》<sup>[7]</sup>;将输尿管结石预测模型导入 SPSS Clementine 12.0 统计软件中建立三层 BP 神经网络模型;输入层参数为患者年龄、疼痛级别、输尿管结石位置、结石大小、白细胞及中性粒细

胞计数、淋巴细胞及中性粒细胞分数、CRP 9 项指标, 运行 AIM 自动获得测试集样本结石自然排出结局。

1.5 统计学方法 运用 SPSS 17.0 统计软件进行数据整理及分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用成组  $t$  检验; 计数资料采用相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料比较采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 随访结果 共有 1 620 例输尿管结石患者纳入本研究, 其中第一师、第四师、第七师、第九师、第十三师红星医院及石河子大学医学院第一附属医院患者分别为 320 例、182 例、424 例、128 例、213 例和 353 例; 男 1 080 例 (66.67%), 女 540 例 (33.33%); 年龄 17~72 岁, 平均年龄  $(46.7 \pm 14.3)$  岁; 输尿管结石直径为 0.3~1.5 cm, 平均直径  $(0.72 \pm 0.23)$  cm; 输尿管上段、中段及下段结石患者分别为 721 例 (44.51%)、459 例 (28.33%) 和 440 例 (27.16%); 通过为期 4 周的随访, 992 例患者排出结石, 排出率为 61.23%; 628 例未排出结石患者中, 162 例选择体外冲击波碎石术, 376 例选择行经尿道输尿管镜激光碎石术, 90 例选择其他方式。

2.2 结石排出组与未排出组观察指标比较 两组年龄、结石位置、中心粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞分数比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组疼痛程度、结石直径、白细胞计数、CRP 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 结石排出组与未排出组观察指标比较

Table 1 Comparison of observation index between ureteral calculus patients with and without spontaneous ureteral calculus passage

| AIM 输入层参数                                | 排出组<br>(992 例)    | 未排出组<br>(628 例)   | 检验统计量值              | P 值    |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| 年龄 $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$           | 46.7 $\pm$ 14.1   | 46.9 $\pm$ 14.4   | 0.284 <sup>a</sup>  | 0.772  |
| 疼痛程度 [n (%)]                             |                   |                   | 5.050 <sup>b</sup>  | <0.001 |
| 中  | 223 (22.5)        | 211 (33.6)        |                     |        |
| 重  | 376 (37.9)        | 227 (36.1)        |                     |        |
| 极重                                       | 393 (39.6)        | 190 (30.3)        |                     |        |
| 结石直径 $(\bar{x} \pm s, \text{cm})$        | 0.71 $\pm$ 0.24   | 0.92 $\pm$ 0.39   | 13.416 <sup>c</sup> | <0.001 |
| 结石位置 [n (%)]                             |                   |                   | 2.108 <sup>c</sup>  | 0.349  |
| 上段                                       | 455 (45.9)        | 266 (42.4)        |                     |        |
| 中段                                       | 271 (27.3)        | 188 (29.9)        |                     |        |
| 下段                                       | 266 (26.8)        | 174 (27.7)        |                     |        |
| 白细胞计数 $(\bar{x} \pm s, \times 10^9/L)$   | 9.24 $\pm$ 2.35   | 9.53 $\pm$ 2.98   | 2.177 <sup>a</sup>  | 0.029  |
| 中性粒细胞计数 $(\bar{x} \pm s, \times 10^9/L)$ | 6.18 $\pm$ 2.33   | 6.21 $\pm$ 2.52   | 0.245 <sup>a</sup>  | 0.810  |
| 淋巴细胞计数 $(\bar{x} \pm s, \times 10^9/L)$  | 1.26 $\pm$ 0.38   | 1.23 $\pm$ 0.43   | 1.470 <sup>a</sup>  | 0.142  |
| 中性粒细胞分数 $(\bar{x} \pm s, \%)$            | 69.24 $\pm$ 11.01 | 68.31 $\pm$ 12.22 | 1.587 <sup>a</sup>  | 0.113  |
| CRP $(\bar{x} \pm s, \text{mg/L})$       | 5.02 $\pm$ 11.24  | 14.21 $\pm$ 23.02 | 10.718 <sup>c</sup> | <0.001 |

注: CRP=C 反应蛋白; <sup>a</sup> 为  $t$  值, <sup>b</sup> 为  $u$  值, <sup>c</sup> 为  $\chi^2$  值

2.3 AIM 预测结果 通过 4 周的随访, 将 AIM 的预测值与随访真实结果进行比较, 结果显示 AIM 预测输尿管结石自然排出的灵敏度、特异度及准确率分别为 87.10%、85.99% 和 86.67% (表 2); 其中新疆第一师医院 AIM 预测灵敏度、

特异度及准确率分别为 90.30%、84.52% 和 87.50%; 第三师医院分别为 88.42%、90.16% 和 89.01%; 第五师医院分别为 87.22%、78.38% 和 84.91%; 第七师医院分别为 83.16%、90.91% 和 85.16%; 第九师医院分别为 85.56%、72.73% 和 83.57%; 石河子大学医学院第一附属医院分别为 86.44%、90.64% 和 89.23%。AIM 在六家医院中的预测总准确率均达到了 83.00% 以上。

表 2 AIM 预测输尿管结石自然排出的价值

Table 2 Value of the spontaneous ureteral calculus passage prediction model using artificial neural network

| 随访结果 | AIM 预测结果 |     | 合计    |
|------|----------|-----|-------|
|      | 排出       | 未排出 |       |
| 排出   | 864      | 128 | 992   |
| 未排出  | 88       | 540 | 628   |
| 合计   | 952      | 668 | 1 620 |

小结石组患者有 1 121 例, 通过随访 763 例 (68.06%) 患者排出结石, AIM 预测输尿管结石自然排出的灵敏度、特异度和准确率分别为 87.94%、87.15% 和 87.69%; 大结石组患者为 499 例, 排石率为 229 (45.89%), AIM 预测输尿管结石自然排出的灵敏度、特异度和准确率分别为 84.28%、84.44% 和 84.37%。

## 3 讨论

输尿管结石致肾绞痛是泌尿外科的常见急症, 治疗的首要原则为及时有效地缓解疼痛, 在排除潜在重症感染的前提下采取多种治疗方式清除结石、解除上尿路梗阻。目前输尿管结石的治疗主要根据输尿管结石的位置和结石大小制定治疗策略, 包括药物排石、体外冲击波碎石非侵入性治疗和经尿道输尿管镜碎石术、腹腔镜输尿管切开取石术及经皮肾镜碎石取石术等微创手术。每种方法有其适应证, 对患者而言更容易接受非侵入性的治疗方法, 而对临床医生来说选择保守药物排石治疗之前如何能准确地预测输尿管结石排出, 避免不必要的手术治疗显得十分必要。

人工智能技术作为一种具有预测判断的信息处理技术, 目前已经广泛应用于医学领域。刘琚等<sup>[8]</sup>将人工智能技术运用于脑肿瘤的图像分割并取得突破性的进展。还有研究证实, AIM 可辅助医师进行前列腺癌骨转移的判断<sup>[9]</sup>。杨龙雨禾等<sup>[10]</sup>通过神经网络模型在泌尿外科影像学诊断中的应用, 证实人工智能可为临床医师提供更为开阔的思路。因此, 本研究旨在利用人工智能技术判断输尿管结石自然排石价值, 在前期的研究基础上<sup>[5]</sup>进一步进行多中心研究。

本研究纳入的 1 620 例输尿管结石患者中, 自然排出结石患者 992 例, 排石率为 61.23%。为进一步探讨影响输尿管结石自发排出的影响因素, 排石组与未排石组间单因素分析结果表明, 输尿管结石大小、疼痛程度、白细胞计数及 CRP 4 项指标组间比较有统计学差异。可以看出, 影响输尿管自发排出的因素复杂, 不仅与结石大小有关, 炎性指标及患者疼痛程度也是影响结局的重要指标。因此, 仅凭临床医师的经验来预测输尿管结石能否自然排出存在一定的偏差和局限性。

白细胞计数和CRP是机体非特异性炎症标志物,反应机体的感染程度,有学者研究表明CRP升高的患者输尿管管壁厚度明显增加,是判断输尿管结石嵌顿的独立危险因素<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示,输尿管结石未排出组患者的CRP和白细胞计数明显高于排出组。笔者认为,输尿管结石在自然排出过程中,结石对输尿管黏膜刺激或因结石梗阻造成上尿路感染引起炎症指标升高,是引起结石排出受阻的危险因素之一<sup>[13]</sup>。此外,本研究使用VAS疼痛评分将患者疼痛程度进行量化,结果表明疼痛程度可能会影响患者的排石率,目前关于疼痛程度影响输尿管结石排出的研究尚不多,屈健等<sup>[14]</sup>研究表明疼痛程度与结石大小具有相关性,患者疼痛程度越重,结石直径越小,同时排石率也越高;相反,结石越大疼痛反而越轻,排石率也越低。笔者认为,输尿管平滑肌蠕动频率和强度是输尿管结石排出的关键因素,而肾绞痛或输尿管绞痛可能是输尿管平滑肌蠕动过于剧烈或平滑肌痉挛的表现,但可能也是促进结石排出的有利因素,这一观点需要进一步的研究去证实。因此,在输尿管结石药物排石观察期间,如患者疼痛尚可耐受,不推荐使用强效镇痛药物。

虽然曾凯等<sup>[5]</sup>学者建立的AIM可较为准确地判断输尿管结石患者保守治疗的预后,但仅为单中心临床研究,未得到广泛验证,该研究中纳入225例输尿管结石患者,结石直径分布在0.4~1.0cm,平均为0.71cm,未纳入直径>1.0cm的输尿管结石患者;而在临床工作中,尤其对于>1.0cm的输尿管结石患者,更难决定治疗策略。在本研究中,笔者将结石大小的纳入标准调整为≤1.5cm,分层研究结果表明,AIM对1.0~1.5cm大小的输尿管结石的排出仍具有精确预测能力。此外,该AIM是否适用于其他地区的输尿管结石患者尚未得到肯定的答案。为此,本研究联合兵团地区6所医院进行了大样本、多中心的临床验证,研究结果表明,共有1620例输尿管结石患者纳入本研究,AIM预测输尿管结石自然排出的准确度为83.57%~89.23%,总准确度为86.67%,与曾凯等<sup>[5]</sup>研究结果基本一致;但较Cummings76%的预测模型更加精确<sup>[6]</sup>。

综上所述,前期的研究证实人工智能技术可辅助临床医师制定治疗决策<sup>[7]</sup>,而本研究结果表明AIM预测输尿管结石自然排出得到多中心临床的一致认可,具有较强泛化能力。随着数据挖掘技术的不断革新,提升AIM的预测效能仍有大幅空间,是今后临床精准治疗的方向。

作者贡献:曾凯、李强进行文章的构思与设计;王新敏、倪钊、王勤章进行数据收集及数据整理并进行统计学处理;曾凯撰写论文并进行论文的修订;李强对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] JENDEBERG J, GEIJER H, ALSHAMARI M, et al. Size matters: the width and location of a ureteral stone accurately predict the chance of spontaneous passage [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27 (11): 4775-4785. DOI: 10.1007/s00330-017-4852-6.

[2] TÜRK C, PETRÍK A, SARICA K, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis [J].

*Eur Urol*, 2016, 69 (3): 468-474. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.

[3] RIZVIS A H, NAQVIS A A, HUSSAIN Z, et al. The management of stone disease [J]. *BJU Int*, 2002, 89 (Suppl 1): 62-68. DOI: 10.1046/j.1465-5101.2001.134.x.

[4] STRAUB M, BADER M, STRITTMATTER F. Management of ureteral stones [J]. *Der Urol Ausg A*, 2013, 52 (3): 415-426. DOI: 10.1007/s00120-013-3122-8.

[5] 曾凯, 李应龙, 钱彪, 等. 人工神经网络在预测输尿管结石自行排出中的应用研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (20): 2430-2434.

ZENG K, LI Y L, QIAN B, et al. Application of artificial neural network in the prediction of spontaneous ureteral Calculus passage [J]. *Chinese General Practice*, 2016, 19 (20): 2430-2434.

[6] CUMMINGS J M, BOULLIER J A, IZENBERG S D, et al. Prediction of spontaneous ureteral calculous passage by an artificial neural network [J]. *J Urol*, 2000, 164 (2): 326-328.

[7] 曾凯. 基于预测输尿管结石自然排出的人工神经网络模型的建立及应用 [D]. 石河子: 石河子大学, 2017.

[8] 刘璐, 吴强, 于璐跃, 等. 基于深度学习的脑肿瘤图像分割 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2020, 58 (8): 42-49, 73.

LIU J, WU Q, YU L Y, et al. Brain tumor image segmentation based on deep learning techniques [J]. *Journal of Shandong University: Health Sciences*, 2020, 58 (8): 42-49, 73.

[9] CHIU J S, WANG Y F, SU Y C, et al. Artificial neural network to predict skeletal metastasis in patients with prostate cancer [J]. *J Med Syst*, 2009, 33 (2): 91-100.

[10] 杨龙雨禾, 王跃强, 邱学德, 等. 人工智能在泌尿外科影像学诊断的现状与展望 [J]. *分子影像学杂志*, 2020, 43 (2): 225-229. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2020.02.10.

[11] 刘彼得, 李循, 文彬, 等. 输尿管壁厚度诊断输尿管结石嵌顿的临床研究 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34 (3): 176-179. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2019.03.003.

[12] SARICA K, ERYILDIRIM B, SAHIN C, et al. Impaction of ureteral stones into the ureteral wall: Is it possible to predict? [J]. *Urolithiasis*, 2016, 44 (4): 371-376. DOI: 10.1007/s00240-015-0850-9.

[13] 沈杰, 顾燕青, 沈俭. CRP在肾绞痛、输尿管结石患者并发严重上尿路感染诊疗中的应用价值 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33 (5): 410-412. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.05.019.

SHEN J, GU Y Q, SHEN J. Application of C-reactive protein in the treatment of patients suffering from renal colic and ureteral Calculus combined with upper urinary tract infection [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2018, 33 (5): 410-412. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.05.019.

[14] 屈健, 刘卫洪, 王江平, 等. 血白细胞与C反应蛋白及疼痛分级对输尿管结石自排的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17 (32): 3827-3830. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.32.012.

(收稿日期: 2021-04-06; 修回日期: 2021-06-02)

(本文编辑: 杨允利)

· 继续教育 · 全科医生诊室 ·

## 消瘦的全科诊疗思路

马仁杰<sup>1,2</sup>, 陈央央<sup>1,3</sup>, 任菁菁<sup>4</sup>, 刘颖<sup>4\*</sup>



扫描二维码查看  
原文+培训视频

**【摘要】** 消瘦是全科医学门诊一种常见的患者主诉。作为一种可能与多学科相关的未分化疾病,消瘦患者常徘徊于各个科室之间,并且不能得到有序规范的管理,一方面浪费了大量的医疗资源,另一方面也给患者诊疗体验及生活带来了诸多不便。本文通过对国内外相关文献的回顾,从全科医生的视角,对消瘦的诊疗思路进行论述,以期能帮助全科医生了解如何对消瘦患者进行规范的诊治和连续性管理。

**【关键词】** 消瘦;全科医学;全科医生;诊疗思路

**【中图分类号】** R 442.69 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.439

马仁杰, 陈央央, 任菁菁, 等. 消瘦的全科诊疗思路 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 3009-3012. [www.chinagp.net]

MA R J, CHEN Y Y, REN J J, et al. Diagnosis and treatment of involuntary weight loss: a general practice perspective [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (23): 3009-3012.

**Diagnosis and Treatment of Involuntary Weight Loss: a General Practice Perspective** MA Renjie<sup>1,2</sup>, CHEN Yangyang<sup>1,3</sup>, REN Jingjing<sup>4</sup>, LIU Ying<sup>4\*</sup>

1.Training Base of General Medicine Residents, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

2.Yuhang District Qiaosi Community Health Center, Hangzhou 311101, China

3.Jiantiao Town Liuaoh Health Center, Taizhou 317111, China

4.Department of General Practice, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

\*Corresponding author: LIU Ying, Associate chief physician; E-mail: 1511018@zju.edu.cn

**【Abstract】** Involuntary weight loss (IWL) is a common outpatient complaint in general practice. As IWL is an undifferentiated disease, the sufferers often seek treatment in multiple departments but could not obtain organized and standardized management, which wastes substantial healthcare resources, impairs patient health-seeking experience, and brings a lot of inconveniences to the patient's life. We reviewed the literature on IWL, discussed its diagnosis and treatment from a general practice perspective, hoping to help general practitioners with standardized diagnosis and treatment and continued management of IWL.

**【Key words】** Emaciation; General practice; General practitioners; Diagnosis and treatment ideas

目前我国全科医学尚处于发展阶段,对未分化疾病的治疗和管理正在不断探索。消瘦作为一种常见的未分化疾病,由于其鉴别困难且缺乏规范的指导标准,使得全科医生在诊治和管理上面临着极大挑战。全科医学门诊中因消瘦就诊的人次越来越多,特别是老年患者。消瘦患者因得不到完整规范的诊治而反复在消化内科、内分泌科、精神卫生科、肿瘤

内科等多个科室间游走,从而导致医疗资源浪费。不同原因的消瘦会导致不同程度的危害,短期内体质量减轻需警惕恶性肿瘤,及早发现并积极采取临床干预可以有效改善患者的预后。

消瘦包括自愿性体质量减轻和非自愿性体质量减轻。自愿性体质量减轻是指由自身意愿控制,通过健身、运动、节食等方法使自身体质量减轻;而非自愿性体质量减轻原因复杂多样,本文主要通过国内外相关文献进行回顾,旨在为全科医生提供清晰的消瘦诊疗思路,从而使其能够在临床实践中更好地对消瘦患者进行诊治和管理。

### 1 定义

消瘦患者在门诊中所占比例越来越高,国外研究显示因消瘦至门诊就诊的成年人高达8%,其中65岁及以上老年人

1.310003 浙江省杭州市,浙江大学医学院附属第一医院全科医学住院医师培训基地

2.311101 浙江省杭州市,余杭区乔司街道社区卫生服务中心

3.317111 浙江省台州市,三门县健跳镇六敖卫生院

4.310003 浙江省杭州市,浙江大学医学院附属第一医院全科医学科

\*通信作者:刘颖,副主任医师;E-mail:1511018@zju.edu.cn

本文数字出版日期:2021-02-05

可上升到 27%<sup>[1-3]</sup>。国内浙江大学医学院附属第一医院全科医学门诊就诊人次最多的疾病中,消瘦占据第七位<sup>[4]</sup>。当前对于消瘦的理解比较模糊,不同文献对消瘦的定义也不相同。因此确定是否真实存在消瘦,明确消瘦的定义非常重要。对于进行性体质量减轻的消瘦患者,可通过自身体质量的前后对比来定义,大多数国外研究将消瘦定义为:6~12 个月内体质量在原有基础上下降 5% 以上<sup>[1]</sup>。国内刘凤奎等<sup>[5]</sup>学者将消瘦定义为人体因疾病或某些因素而致体质量低于标准的 10% 以上或人体的肌肉、脂肪含量过低,体质指数(BMI) < 18.5 kg/m<sup>2</sup>。在大多数老年人中得不到明确的体质量数值变化,这时可采用更完善的关于消瘦的定义,即排除有意控制饮食减少摄入的情况下符合任意一个标准:(1)标准的数值变化:在此前的 6~12 个月中,体质量减少 5% 及以上;(2)在没有数值的情况下,至少符合两种以下情况:衣服大小变化的证据,或有亲人和朋友证实的体质量减轻,或有能力给出一个估计数值的重量损失<sup>[1]</sup>。

## 2 病因

引起消瘦的原因众多,可涉及呼吸、消化、循环、泌尿、血液、内分泌、神经等多个系统。一般非自愿性体质量减轻病因大致分为非恶性器质性疾病、肿瘤、社会心理疾病和不明原因的非自愿性体质量减轻。西班牙 BOSCH 等<sup>[6]</sup>于 2017

年在 *PloS One* 发表的关于非自愿性体质量减轻患者的临床特征研究,结果显示非自愿性体质量减轻的病因中非恶性器质性疾病占首位(37%),其次为恶性肿瘤(33%),社会心理疾病(16%)及不明原因消瘦(14%),具体的消瘦常见病因见表 1<sup>[6-7]</sup>。在非恶性器质性疾病中最常见的问题依次为消化系统疾病(口腔疾病占首要原因,但常被忽视,还包括慢性胃炎、消化道溃疡、非特异性溃疡性结肠炎等)、神经-内分泌及代谢性疾病(甲状腺功能亢进症、糖尿病、垂体功能减退症、慢性肾上腺皮质功能减退症等)、慢性感染性疾病(结核病、血吸虫病或其他寄生虫病、艾滋病等);在恶性肿瘤患者中,最常见的为消化系统肿瘤(其中胰腺癌占首位),其次为甲状腺肿瘤、嗜铬细胞瘤等;社会心理因素中常见的包括抑郁症、精神性厌食、老年痴呆等;尚有一部分不明原因体质量减轻的患者,其中隐性肿瘤不可忽视<sup>[6,8]</sup>。

## 3 消瘦的评估

由于引起消瘦的原因众多,要求全科医生通过详细全面地询问病史和体格检查对消瘦患者进行评估,根据需要选择恰当的检查进一步进行鉴别诊断,见图 1。

3.1 病史采集 (1)需了解患者每日食物摄入量及营养成分的变化,较之前是否有所减少,是否出于体质量控制的目的等,排除自愿性体质量减轻。(2)需要关注患者是否存在消耗活

表 1 消瘦的常见病因

Table 1 Common causes of involuntary weight loss

| 疾病分类     | 常见病因   |
|----------|--|
| 非恶性器质性疾病 |  |
| 消化系统     | 口腔、吞咽及牙齿问题,克罗恩病,溃疡性结肠炎,胃十二指肠溃疡,其他非感染性胃肠炎和结肠炎,肠道吸收不良及菌群失调,肠慢性血管性疾病  |
| 内分泌系统    | 甲状腺功能亢进症,1 型糖尿病及 2 型糖尿病,原发性甲状旁腺功能亢进症   |
| 感染性疾病    | 原发性肺结核、结核性胸膜炎、淋巴结结核,人类免疫缺陷病毒感染,感染性胃肠炎及结肠炎,急性或亚急性感染性心内膜炎  |
| 神经系统     | 脑梗死或脑出血,帕金森病,运动神经元性疾病,阿尔茨海默病,血管性痴呆   |
| 呼吸系统     | 肺间质性疾病或伴纤维化,胸腔积液,脓胸,纵隔脓肿   |
| 自身免疫系统   | 风湿性多肌痛,巨细胞动脉炎,结节性多动脉炎,系统性红斑狼疮,类风湿关节炎   |
| 泌尿系统     | 急性肾盂肾炎综合征,慢性肾病,肾病综合征,慢性肾盂肾炎,肾盂积水   |
| 药物的不良反应  | (1)心血管药物:地高辛,阿司匹林,血管紧张素转换酶抑制剂,钙离子拮抗剂,胍苯哒嗪,利尿剂(双氢克尿噻、安体舒通),他汀类药物,硝酸甘油;<br>(2)神经和精神药物:选择性血清素再吸收抑制剂,三环抗抑郁药,精神安定剂,苯二氮革类,抗惊厥药物,锂,左旋多巴,多巴胺受体激动剂,多奈哌齐,美金刚;<br>(3)骨骼和关节药物(包括止痛药):磷酸盐,非甾体类抗炎药,别嘌醇,秋水仙碱,羟氯喹,金制剂;<br>(4)内分泌药物:左旋甲状腺素,二甲双胍;<br>(5)其他药物:抗胆碱能类,抗生素,减充血剂,抗组胺药,铁剂,钾,酒精,尼古丁 |
| 恶性肿瘤     |  |
| 消化系统     | 食管癌,胃癌,结肠癌,直肠癌,胰腺癌,肝癌,肝内胆管癌  |
| 呼吸系统     | 支气管癌,肺癌  |
| 血液系统     | 霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤   |
| 泌尿系统     | 肾癌,肾盂癌,输尿管癌,膀胱癌,前列腺癌   |
| 生殖系统     | 前列腺癌,乳腺癌,子宫内膜癌,卵巢癌   |
| 社会心理疾病   |  |
| 心理因素     | 抑郁症,躯体形式障碍,焦虑症,强迫症,双相情感障碍,精神分裂症,酒精或精神活性药物引起的精神障碍   |
| 社会因素     | 住房和经济相关的问题,社会环境(社会排斥、忽视、遗弃),残疾或行动不便  |
| 不明原因消瘦   | 家族遗传,隐性肿瘤  |

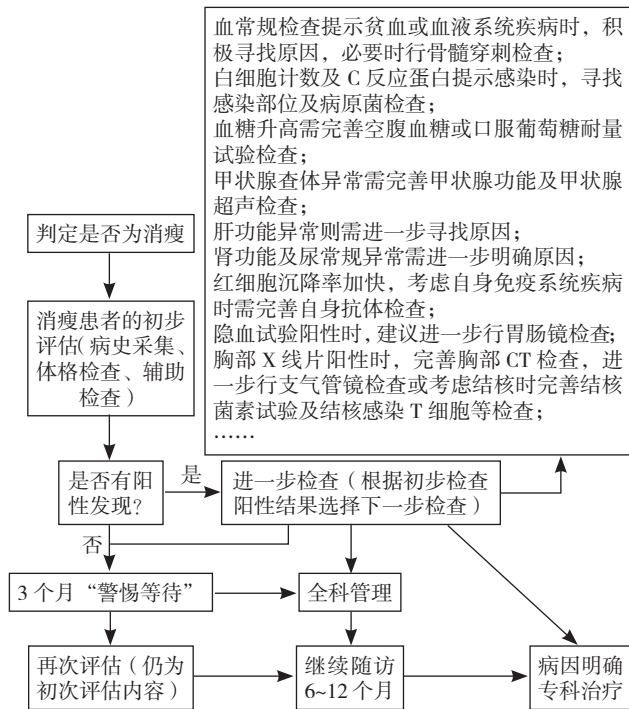


图1 消瘦的诊疗思路

Figure 1 Diagnosis and treatment ideas of involuntary weight loss

动的增加、工作及运动强度的改变、大便及饮食习惯的改变等。  
(3) 需要注意患者的伴随症状、并发症、情绪和认知状态、遗传史、家族史、经济情况、地域籍贯、职业、药物使用情况、吸毒及性接触史等。

**3.2 体格检查** (1) 评估患者生命体征(脉搏、血压、呼吸、体温), 对身高、体质量、胸围、腰围、臀围、肢体围度和皮褶厚度等进行测定, 确定患者是否确实存在消瘦以及消瘦的程度。(2) 观察患者皮肤黏膜有无苍白、黄染、潮红、皮疹、色素沉着等, 主要鉴别是否存在贫血、黄疸、自身免疫性疾病表现等; 观察毛发、眼、口腔等有无营养不良、维生素缺乏、牙齿问题、口腔卫生不良、吞咽困难及水肿表现。(3) 检查患者全身浅表淋巴结, 进一步排除感染及肿瘤可能。(4) 评估患者双眼是否突出、牙龈有无色素沉着、甲状腺触诊等, 以排除甲状腺功能亢进等相关问题。(5) 评估患者心肺功能、腹部、四肢、神经及泌尿生殖系统等。

**3.3 辅助检查** 结合消瘦患者的病史及体格检查, 可针对性选择辅助检查, 包括血液检测(全血细胞计数、肝肾功能、电解质、C反应蛋白、红细胞沉降率、血糖和乳酸脱氢酶)、胸部X线检查、尿液分析和粪便隐血试验<sup>[9-11]</sup>。

此外, 可根据具体需要选择肿瘤指标或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查, PET-CT检查通常不作为初筛手段, 研究显示在基线检查阴性的患者中, PET-CT检查的诊断率仅约为3%, 严重怀疑肿瘤的患者, 或者炎症指标升高考虑慢性感染但找不到感染部位时, 可选择PET-CT检查<sup>[8]</sup>。有毒品静脉注射史及高危性行为患者还需完善人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒、乙肝抗体测定。对于年龄≥65岁的老年消瘦患者, 需注意评估认知精神状态和吞咽功能。

#### 4 消瘦的全科医学管理

对于消瘦患者的治疗, 需要结合其危险因素、病史、体格检查和辅助检查结果进行个体化和针对性的治疗。当患者在消瘦病因明确、病因未明但存在严重消瘦、确诊或疑有严重器质性疾病、营养状况差需要特殊对症支持治疗及严重精神心理疾病自杀风险较高的情况下需要及时转至对应专科进行治疗。

除外病因明确、疑似有严重器质性疾病或严重心理疾病的消瘦患者, 其余消瘦患者均可进行全科医学管理。消瘦的全科医学管理主要包括非药物管理、药物管理及消瘦随访。

**4.1 非药物管理** 首先是生活方式的调整, 无论消瘦患者有无器质性疾病均应对其进行生活方式指导, 如戒烟限酒、合理膳食、适度运动等; 如患者因情绪或家庭相关因素, 可指导其家属一起帮助其度过, 必要时可求助于心理医生。其次, 可根据需要进行营养支持指导, 如根据患者具体情况, 优化和改变饮食结构, 可选用高能量膳食、增加食物摄入量; 使用口服的营养补充品, 如高能量饮料, 可作为逆转体质量下降和增加食物摄入的一种手段; 建议和鼓励患者除摄入正常的食物外补充营养。

**4.2 药物管理** 在药物治疗上, 对于无明显器质性原因的消瘦患者暂无有效的药物治疗。相关治疗消瘦的药物(如合成孕激素醋酸甲地孕酮、奥曲肽等)常被用作临床研究以及肿瘤恶病质患者的治疗<sup>[12]</sup>, 但是因为其不良反应(高血压、胃肠不适、失眠、阳痿, 以及严重不良事件包括肾上腺功能不全和血栓栓塞)及没有明确的大规模研究数据证明其疗效, 不推荐在消瘦患者中使用。

**4.3 消瘦随访** 对于消瘦患者, 全科医生在第一次全面评估后均正常者, 可继续观察随访, 3个月后再次进行评估, 评估内容与第一次评估一致, 如有阳性发现则进一步检查, 如仍为正常, 建议之后每6~12个月随访一次<sup>[9]</sup>。消瘦患者最严重的危害为隐性肿瘤, 早期可能没有阳性发现, 所以长期随访至关重要。

未分化疾病在全科医学门诊中虽十分常见, 但是对其诊治及管理仍缺少统一的指南和标准流程。消瘦作为一种常见的未分化疾病, 亦存在类似问题, 无论是其概念、诊治和管理均有待进一步探讨。

作者贡献: 马仁杰负责文章的设计、构思, 文献收集、整理, 撰写论文; 刘颖负责文章的修改、指导; 陈央央、刘颖负责文章的质量控制及审核; 任菁菁对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] ALIBHAI S M, GREENWOOD C, PAYETTE H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people [J]. CMAJ, 2005, 172(6): 773-780. DOI: 10.1503/cmaj.1031527.
- [2] MARTON K I, SOX H C Jr, KRUPP J R. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance [J]. Ann Intern Med, 1981, 95(5): 568-574. DOI: 10.7326/0003-4819-95-5-568.
- [3] PAYETTE H, COULOMBE C, BOUTIER V, et al. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent

- elderly population [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53 (6): 579-587. DOI: 10.1016/s0895-4356 (99) 00186-9.
- [4] 刘娟娟, 刘颖, 任菁菁. 常见未分化疾病的全科处理探讨 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (32): 3985-3987. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.32.021.
- LIU J J, LIU Y, REN J J. Study of the treatment of common undifferentiated diseases in general practice [J]. Chinese General Practice, 2015, 18 (32): 3985-3987. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.32.021.
- [5] 刘凤奎, 罗意帆, 王国兴. 消瘦的临床诊断思路 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45 (12): 14-15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.12.004.
- [6] BOSCH X, MONCLÚS E, ESCODA O, et al. Unintentional weight loss: clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients [J]. PLoS One, 2017, 12 (4): e0175125. DOI: 10.1371/journal.pone.0175125.
- [7] STAJKOVIC S, AITKEN E M, HOLROYD-LEDUC J. Unintentional weight loss in older adults [J]. CMAJ, 2011, 183 (4): 443-449. DOI: 10.1503/cmaj.101471.
- [8] GOH Y, DAN Y Y, CHUA W, et al. Diagnostic utility of whole body CT scanning in patients with unexplained weight loss [J]. PLoS One, 2018, 13 (7): e0200686. DOI: 10.1371/journal.pone.0200686.
- [9] MCMINN J, STEEL C, BOWMAN A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults [J]. BMJ, 2011, 342: d1732. DOI: 10.1136/bmj.d1732.
- [10] HERNÁNDEZ J L, RIANCHO J A, MATORRAS P, et al. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms [J]. Am J Med, 2003, 114 (8): 631-637. DOI: 10.1016/s0002-9343 (03) 00115-3.
- [11] METALIDIS C, KNOCKAERT D C, BOBBAERS H, et al. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? [J]. Eur J Intern Med, 2008, 19 (5): 345-349. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.09.019.
- [12] DEHESTANI B, LE ROUX C W. The role of the small bowel in unintentional weight loss after treatment of upper gastrointestinal cancers [J]. J Clin Med, 2019, 8 (7): E942. DOI: 10.3390/jcm8070942.
- (收稿日期: 2020-11-20; 修回日期: 2021-01-20)  
(本文编辑: 张小龙)

## · 读者服务 ·

# 《中国全科医学》杂志“呼吸系统疾病研究”征稿启事

本刊接收呼吸系统疾病相关指南/共识/专家建议、专题研究系列、原创研究文章、述评、综述文章、专家视点、争鸣文章、系统综述/Meta分析等多种形式的投稿,包括但不限于以下任何一个或多个主题:

1. 慢性呼吸系统疾病(包括:慢性阻塞性肺疾病、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、肺癌、肺动脉高压等)及高危人群的风险筛查、评估、干预、康复、管理;
2. 气道上皮和平滑肌在慢性气道疾病中的作用;
3. 肺癌靶向治疗和免疫治疗的有效性和安全性的报告;
4. COVID-19 的治疗,包括特异性药物、疫苗接种、支持治疗和血浆治疗;
5. 呼吸支持新技术在重症医学中的探索;
6. 肺部感染性疾病的病因学诊断,以获得更精确的治疗;
7. 应用人工智能(AI)管理肺部疾病的相关研究。

**撰写要求:** (1) 指南/共识/专家建议:由学会/协会等学术机构组织、领域内权威的知名专家组织撰写;(2) 专家述评:领域内知名专家执笔撰写;(3) 原创研究:设计严谨、结果科学、讨论丰富、文献权威;(4) 综述:最新资料及数据,充分反映当前研究最新进展及作者观点。鼓励组织呼吸系统疾病系列专题。字数不少于5000字。

**刊出周期:**符合本刊刊登要求的稿件2周内回复审稿意见。通过录用的稿件,在本刊收到版面费后1个月内进行网络首发/优先出版,3个月内安排纸版出刊,并与作者共同进行新媒体推广。

**投稿方式:**请登录本刊官网 [www.chinagp.net](http://www.chinagp.net) 进行在线投稿,在投稿录入中文文题时标注“呼吸系统疾病研究”字样,如“呼吸系统疾病研究——文题”。

咨询电话:0310-2067858 18501180656

本刊已刊登的呼吸系统疾病相关文章,可作为参考,扫描二维码获取。

