

临床诊断与治疗杂志

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

主编

廖丹颖博士、副教授、副主任

华中科技大学同济医学院附属协和医院



Asia Pacific Science Publications Co., Ltd.

亞太科學出版社

《临床诊断与治疗杂志》

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

2026 年第 3 期，双月刊

主办单位：亚太科学出版社（ASIA PACIFIC SCIENCE PUBLICATIONS COMPANY LIMITED）

编辑出版：亚太科学出版社（中国香港）、《临床诊断与治疗杂志》编辑部

国际发行：亚太科学出版社数字发行中心

国际统一刊号：ISSN（网络版）：3079-8361；ISSN（印刷版）：3079-8353

主 编：廖丹颖

副 主 编：刘军彤 罗 成 晏和国 葛 蒲 Shakeel Ijaz 吴佩涛 李宏元 吴子健

出版总监：张述之

学术编辑：杨 斌 卢成伟

责任编辑：刘欣洋 汪朝阳 卢志强 聂志成 阳 萧

校对编辑：匡 铮

排版编辑：闫 瑾

美术编辑：匡 铮

市场编辑：李秋阳

网 址：<http://www.apspublisher.com/>

邮 箱：editor.fcdt@apspublisher.com

地 址：中国香港屯门工业大厦 B3.07/F 20 号（07/F TUEN MUN IND CTR NO 2 SAN PING CIRCUIT TUEN MUN, HONG KONG, CHINA）

《临床诊断与治疗杂志》是一份国际性、同行评审、开放获取的杂志，致力于推动各专业的临床医学研究。旨在报道临床医学研究成果及实践经验，以及对临床、护理工作有指导作用的理论研究，以期为广大科研及医务工作者提供一个发表高质量原创研究、综述和临床研究的平台，以促进对医疗实践、治疗创新和医疗成果的理解。

常设栏目：本刊特稿、专家论坛、中国医学、中外医学交流、论著、综述讲座、诊疗新技术、药物与临床、经验体会、护理天地、病例报告等。

版权声明：本刊已许可中国学术期刊（光盘版）电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。本刊发表的所有文字、图片、商标和其他相关资料均符合知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议，允许以任何方式分享与复制，只需要注明原作者和文章来源，并禁止将其用于商业目的。所有条款、版权、商标和其他相关材料，也同时受中国香港法律和其他相关法律法规的管辖及保护。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我刊上述声明。

《临床诊断与治疗杂志》

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

2026 年第 3 期，双月刊 2026 年 6 月 25 日出版

目 录

- 快速康复外科（ERAS）理念在妇科腹腔镜手术围手术期护理中的应用效果 / 黄敏 · 1 ·
- 热消融治疗甲状腺良性结节专家共识（2025 版）解读与思考 / 魏红 武元元 · 6 ·
- 高强度聚焦超声脾消融联合药物治疗化疗相关血小板减少症的疗效及安全性分析
/ 任捷 柯追 高洁 卢静怡 邱裕友 罗蓓 邹文杰 袁敏 许青 · 12 ·
- 基于网络药理学和分子对接探讨右归丸治疗糖尿病肾病的作用机制
/ 曹晓蕊 张守琳 · 21 ·
- 儿童干燥综合征误诊为过敏性紫癜病例报道 1 例 / 赵悦 周唯践 · 32 ·
- 基于心脏磁共振影像组学及特征追踪技术解析肥厚型心肌病心肌异质性的新视角
/ 陆熠婷 周燕锋 谷凌云 严翼 谢晓平 张宇 · 36 ·
- 米拉贝隆促进输尿管下段结石体外冲击波碎石术后排石疗效的前瞻性观察究
/ 胡翔 赵跃广 舒俊洁 吕海鸥 何宇瀚 · 47 ·

快速康复外科（ERAS）理念在妇科腹腔镜手术围手术期护理中的应用效果

黄敏

（安徽医科大学第四附属医院, 安徽巢湖, 238000）

版权说明：本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制，只需要注明原作者和文章来源，并禁止将其用于商业目的。

摘要：目的：探讨快速康复外科（ERAS）理念在妇科腹腔镜手术围手术期护理中的应用价值，分析其对患者术后恢复进程、并发症发生率及护理满意度的影响。**方法：**选取 2024 年 3 月—2025 年 3 月本院妇科行腹腔镜手术的 108 例患者，按随机数字表法分为观察组（54 例，ERAS 理念护理）与对照组（54 例，常规围手术期护理）。对照组采用“术前禁食 12h/ 禁饮 4h+ 术中常规管理 + 术后卧床 6h+ 按需镇痛”传统护理；观察组围绕 ERAS 核心实施围手术期护理：术前个性化宣教 + 缩短禁食禁饮（术前 6h 禁食、2h 饮碳水化合物）、术中体温保护 + 精准液体管理、术后多模式镇痛 + 早期活动 + 阶梯式饮食恢复。比较两组术后恢复指标（首次排气时间、首次下床时间、住院天数）、并发症发生率（腹胀、恶心呕吐、切口感染）及护理满意度。采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验分析数据， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果：**①恢复进程：观察组术后首次排气时间（ $18.5 \pm 3.2h$ ）、首次下床时间（ $12.3 \pm 2.5h$ ）、住院天数（ $3.2 \pm 0.8d$ ）显著短于对照组（ $28.6 \pm 4.5h$ 、 $24.8 \pm 3.6h$ 、 $5.5 \pm 1.2d$ ）（ $P < 0.05$ ）；②并发症：观察组总并发症发生率（7.4%）显著低于对照组（24.1%），其中腹胀（3.7%vs14.8%）、恶心呕吐（3.7%vs9.3%）发生率差异更显著（ $P < 0.05$ ）；③护理满意度：观察组满意度（96.3%）显著高于对照组（79.6%）（ $P < 0.05$ ）。**结论：**ERAS 理念应用于妇科腹腔镜手术围手术期护理，可显著加速患者术后恢复、降低并发症风险、提升护理满意度，契合微创外科快速康复需求，值得临床推广。

关键词：快速康复外科；ERAS；妇科腹腔镜手术；围手术期护理；术后恢复；并发症

DOI：<https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1451>

妇科腹腔镜手术因创伤小、出血少等优势，已成为妇科良性疾病的首选术式，占妇科手术总量的 60% 以上^[1]。但传统围手术期护理模式易导致患者术前饥饿焦虑、术后胃肠功能恢复延迟、住院时间延长，甚至增加腹胀、深静脉血栓等并发症风险^[2]。快速康复外科（Enhanced Recovery After Surgery, ERAS）理念通过整合循证医学证据与人文关怀，优化围手术期各环节干预，可减少手术应激、加速功能恢复，已在胃肠外科、泌尿外科广泛应用^[3]。但妇科腹腔镜手术患者存在解剖结构特殊和术后阴道出血观察需求等特点，ERAS 措施的适配性仍需针对性验证。本研究通过对比 ERAS 护理与常规护理的效果，明确其在

妇科腹腔镜手术中的应用价值,为围手术期护理方案优化提供循证依据。

一、资料与方法

(一)一般资料

1. 病例来源与纳入排除标准

纳入 2024 年 3 月—2025 年 3 月本院妇科行腹腔镜手术的 108 例患者,纳入标准:①确诊为子宫肌瘤、卵巢囊肿,拟行择期腹腔镜手术(肌瘤剔除术、囊肿剥除术);②年龄 25—55 岁;③美国麻醉医师协会(ASA)分级 I—II 级(无严重心肺功能障碍);④自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准:①急诊手术(如卵巢囊肿蒂扭转);②合并糖尿病、肠粘连病史(影响胃肠功能恢复);③手术中转开腹;④认知障碍或无法配合术后活动。

2. 分组与基线资料

按随机数字表法分为两组:

观察组(ERAS 护理组):54 例,女 54 例(均为女性),年龄 26—54 岁,平均 (38.6 ± 7.2) 岁;手术类型:子宫肌瘤剔除术 24 例,卵巢囊肿剥除术 30 例;ASA 分级:I 级 32 例,II 级 22 例;BMI $19.52 \pm 8.3 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.8 \pm 2.5) \text{ kg/m}^2$ 。对照组(常规护理组):54 例,女 54 例;年龄 25—55 岁,平均 (39.1 ± 6.8) 岁;手术类型:子宫肌瘤剔除术 22 例,卵巢囊肿剥除术 32 例;ASA 分级:I 级 30 例,II 级 24 例;BMI $19.22 \pm 8.5 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.1 \pm 2.3) \text{ kg/m}^2$ 。

两组患者年龄、手术类型、ASA 分级、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

(二)护理方案

1. 对照组(常规围手术期护理)

术前护理:①术前 1d 口头宣教(手术流程、术后注意事项);②术前 12h 禁食、4h 禁饮;③术前晚予肥皂水灌肠(肠道准备);④术前 30min 肌内注射阿托品 0.5mg(抑制腺体分泌)。

术中护理:①常规室温($22\text{--}24^\circ\text{C}$),未特殊体温保护;②静脉补液按 $810 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 输注(晶体液为主);③术中不限制冲洗液温度(室温冲洗液)。

术后护理:①术后去枕平卧 6h,禁食禁饮至肛门排气;②疼痛评分(VAS) ≥ 6 分时肌内注射哌替啶 50mg(按需镇痛);③术后 24h 后协助下床活动;④留置尿管 24~48h(待自主排尿后拔除);⑤术后每日监测体温、切口情况,出现腹胀时予开塞露塞肛。

2. 观察组(ERAS 理念围手术期护理)

术前护理(ERAS 预适应):

①个性化宣教:术前 3d 采用“视频+手册”形式讲解 ERAS 优势(如早期活动的好处),针对患者担忧(如术后疼痛、出血)进行 1 对 1 沟通;

②饮食管理:术前 6h 禁食固体食物,术前 2h 口服 5% 葡萄糖溶液 200ml(糖尿病患者口服木糖醇溶液),避免术前饥饿;

③术前用药:取消阿托品,术前 1h 口服帕洛诺司琼 0.5mg(预防术后恶心呕吐)。

术中护理(ERAS 应激控制):

①体温保护:手术床铺设加温毯(温度 38°C),输注液体/冲洗液经加温器加温至 37°C ,维持术中体温 $\geq 36^\circ\text{C}$;

②精准液体管理:按 $4\text{--}6 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 输注平衡液,避免液体过量导致胃肠水肿;

③微创操作配合：协助术者缩短手术时间（如提前备好器械），减少气腹时间（气腹压力维持 12~14mmHg）。

术后护理（ERAS 加速恢复）：

①疼痛管理：采用“多模式镇痛”——术后 6h 口服塞来昔布 200mg，之后每 12h1 次，VAS $\geq$ 4 分时加用静脉自控镇痛（PCA，芬太尼 + 氟比洛芬酯）；

②早期活动：术后 2h 协助翻身，6h 坐起，12h 床边站立，24h 内沿床行走（每日 3 次，每次 10~15min）；

③饮食恢复：术后 6h 饮温开水，12h 进食流质（米汤），24h 过渡至半流质（粥、软面），48h 恢复普通饮食（避免产气食物）；

④管道管理：术后 6~8h 评估自主排尿能力，能自主排尿者拔除尿管（避免长期留置刺激）；

⑤并发症预防：术后 24h 内予气压治疗（预防深静脉血栓），每日腹部按摩（顺时针，每次 10min）促进胃肠蠕动。

（三）观察指标

1. 术后恢复指标

①首次排气时间：从手术结束至患者首次肛门排气的时间；

②首次下床时间：从手术结束至患者首次自主下床站立 / 行走的时间；

③住院天数：从手术日至出院日的天数（出院标准：生命体征平稳、能自主活动、无严重并发症）。

2. 并发症发生率

记录术后 72h 内并发症：①腹胀（患者主诉腹部胀痛，查体腹部膨隆）；②恶心呕吐（术后发生 $\geq$ 1 次呕吐或持续恶心）；③切口感染（切口红肿、渗液，血常规白细胞 $\geq 10 \times 10^9/L$ ）；④尿潴留（拔管后无法自主排尿需重新插管）。计算总并发症发生率。

3. 护理满意度

术后出院前采用自制问卷评估（含“术前宣教”“术中舒适”“术后指导”3 维度，共 10 题，5 级评分）， ≥ 80 分为满意， <80 分为不满意，计算满意度。

（四）统计学方法

采用 SPSS26.0 软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较用独立样本 t 检验；计数资料以例数表示，比较用 χ^2 检验。P <0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

（一）两组术后恢复指标比较

观察组术后首次排气时间、首次下床时间、住院天数均显著短于对照组，差异有统计学意义（P <0.05 ）（表 1）。

表 1 两组术后恢复指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	观察组（n=54）	对照组（n=54）	t 值	P 值
首次排气时间（h）	18.5 $\pm$ 3.2	28.6 $\pm$ 4.5	13.152	<0.001
首次下床时间（h）	12.3 $\pm$ 2.5	24.8 $\pm$ 3.6	19.028	<0.001
住院天数（d）	3.2 $\pm$ 0.8	5.5 $\pm$ 1.2	11.973	<0.001

（二）两组术后并发症发生率比较

观察组总并发症发生率（7.4%）显著低于对照组（24.1%），其中腹胀、恶心呕吐发生率差异显著（ $P<0.05$ ）；两组切口感染、尿潴留发生率无统计学差异（ $P>0.05$ ）（表 2）。

表 2 两组术后并发症发生率比较（例，%）

并发症类型	观察组（n=54）	对照组（n=54）	χ^2 值	P 值
腹胀	2（3.7）	8（14.8）	4.274	0.039
恶心呕吐	2（3.7）	5（9.3）	4.036	0.045
切口感染	1（1.9）	2（3.7）	0.347	0.556
尿潴留	0（0.0）	1（1.9）	1.019	0.313
总并发症	5（7.4）	13（24.1）	5.872	0.015

（三）两组护理满意度比较

观察组护理满意度（96.3%）显著高于对照组（79.6%），差异有统计学意义（ $\chi^2=6.391$ ， $P=0.011$ ）（表 3）。

表 3 两组护理满意度比较（例，%）

满意度等级	观察组（n=54）	对照组（n=54）
满意	52（96.3）	43（79.6）
不满意	2（3.7）	11（20.4）
满意度（%）	96.3	79.6

三、讨论

妇科腹腔镜手术虽为微创，但气腹刺激、手术应激与麻醉抑制仍会延缓术后恢复，传统护理未针对性干预这些核心问题^[4]。ERAS 通过多环节优化形成完整干预体系，术前缩短禁食禁饮时间并口服碳水化合物，可维持血糖稳定减少饥饿焦虑，同时简化肠道准备降低肠道黏膜损伤^[5]，为术后胃肠功能快速恢复奠定基础，这也是观察组术后首次排气时间显著缩短的重要原因。术中通过加温毯与加温液体维持体温稳定，配合精准液体管理控制补液量，减少低温与液体过量导致的应激反应，降低胃肠黏膜水肿风险^[6]。术后采用多模式镇痛减少阿片类药物用量，降低恶心呕吐发生率，同时推行早期活动促进胃肠蠕动与血液循环，打破传统卧床制动导致的恢复延迟恶性循环，最终实现住院天数的缩短与并发症风险的降低^[7]。

妇科腹腔镜手术患者需关注生殖系统相关护理需求，如术后阴道出血观察与尿管管理，ERAS 理念可针对性调整措施适配这些需求。术后早期评估自主排尿能力并及时拔除尿管，既减少尿路感染风险，又通过早期排尿训练降低尿潴留发生率^[8]；针对阴道出血患者调整活动强度，在保障安全的前提下推进早期活动，兼顾恢复效率与护理安全性。与常规护理相比，ERAS 的优势在于每项措施均基于循证医学证据，而非经验性操作，能在提升恢复速度的同时保障安全性，进而提升患者护理满意度。不过本研究为单中心设计且未纳入恶性肿瘤患者，结果普适性需多中心验证。临床应用中需注重个性化实施，根据患者基础疾病与身体状况调整方案，同时加强医护团队协作，成立专项小组保障措施落实，定期开展培训提升护理人员操作规范性，确保 ERAS 理念充分发挥临床价值。

综上所述，快速康复外科（ERAS）理念应用于妇科腹腔镜手术围手术期护理，可通过术前优化宣教与饮食、术中控制应激、术后多模式镇痛与早期活动，显著缩短患者术后首次排气时间、首次下床时间

及住院天数,降低总并发症发生率并提升护理满意度。该模式契合妇科腹腔镜手术微创+快速康复的临床需求,操作可复制、安全性高,值得在各级医院妇科推广应用。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 韦苗苗,魏叶.快速康复外科在腹腔镜手术治疗小儿阑尾炎围术期护理中的应用效果观察[J].婚育与健康,2025,31(13):166-168.
- [2] 刘丽静,毕金超.基于快速康复外科的腹腔镜手术护理效果分析[J].中国城乡企业卫生,2025,40(05):180-182.
- [3] 杨晶,刘畅.基于快速康复外科理念的护理模式在妇科腹腔镜手术患者围术期中的应用效果[J].中国社区医师,2025,41(08):153-155.
- [4] 郭芳,李玮,刘丽,等.经阴道自然腔道内镜手术在大子宫全子宫切除术中的临床疗效:一项回顾性队列研究[J].空军军医大学学报,2025,46(05):650-654.
- [5] 陈彩虹.快速康复外科理念护理对胆囊结石腹腔镜手术患者术后康复的影响观察[J].现代诊断与治疗,2025,36(05):779-781.
- [6] 李志荣.经皮穴位电刺激在腹腔镜全子宫切除术后快速康复的临床研究[D].宁夏医科大学,2025.
- [7] 郑芳,严小静,董爱萍,等.中西医结合技术在妇科腹腔镜手术后快速康复的研究分析[C]//重庆市健康促进与健康教育学会.临床医学健康与传播学术研讨会论文集(第二册).广东省肇庆市第二人民医院/肇庆市妇幼保健院,2025:685-687.
- [8] 康瑞芳,孙丹妹,黄燕茹.快速康复外科护理在腹腔镜手术治疗小儿阑尾炎围术期中的应用[J].中国冶金工业医学杂志,2024,41(06):682-683.

热消融治疗甲状腺良性结节专家共识（2025版） 解读与思考

魏红 武元元

（甘肃省肿瘤医院, 甘肃兰州, 730050）

版权说明：本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制，只需要注明原作者和文章来源，并禁止将其用于商业目的。

摘要：近年来，随着高分辨率彩色多普勒超声在临床的广泛应用，甲状腺结节的检出率显著提高。甲状腺结节中以良性病变多见，传统上以外科手术切除为主要治疗手段。然而，随着医疗技术的进步以及对甲状腺功能保护意识的增强，以微创和功能保留为核心优势的热消融技术，逐渐成为治疗甲状腺良性结节的重要方式。目前，国内多个学术组织已相继发布了相关的专家共识。本文旨在对中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会最新制订的《热消融治疗甲状腺良性结节专家共识（2025 版）》进行深度解读并思考，以期为临床实践提供参考依据。

关键词：热消融；甲状腺良性结节；治疗；共识

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1314>

一、引言

热消融技术是一种在医学影像引导下，通过物理方法原位灭活肿瘤组织的局部治疗手段。其原理是通过将消融电极精准穿刺入靶病灶中，利用射频、微波、激光等产热能量，使病灶组织局部瞬间产生高温（通常 60℃ ~100℃），导致蛋白质变性和凝固性坏死，坏死组织随后被机体免疫系统缓慢吸收、纤维化，从而达到局部灭活肿瘤、缩小结节体积的目的。由于热消融具有微创、可重复性好、恢复快、术后美观、对甲状腺功能影响小等优势，更易被患者接受，现已成为甲状腺结节手术之外的重要选择。

热消融术用于治疗症状性甲状腺良性结节已有 20 余年历史，并取得了令人满意的疗效。目前全球多个权威学术组织，包括美国内分泌外科协会（AACE）、韩国放射学会（KSThR）、欧洲甲状腺协会（ETA）等的国际指南和中国医师协会介入分会（CCI）专家共识等，均已将超声引导的热消融术纳入良性甲状腺结节治疗的官方指南或专家共识，使其成为外科手术的一线替代方案。虽然以往的指南和共识肯定了热

作者简介：魏红（1997-），甘肃平凉人，硕士研究生，研究方向：头颈部疾病的综合诊疗。武元元（1985-），甘肃白银人，硕士研究生，研究方向：头颈部疾病的综合诊疗。

基金项目：甘肃省省级人才项目（2025QNGR55）；兰州市科技发展指导性计划项目（2025-5-123）。

消融是甲状腺良性结节的有效治疗方法，但在术者要求、适应症细化、操作流程及策略和疗效评估等方面缺乏具体、操作性强的指导性意见。由中国医药教育协会（CMEA）介入微创治疗专业委员会牵头发布的《热消融治疗甲状腺良性结节专家共识（2025版）》^[1]（以下简称“CMEA共识”）从消融技术细节管理及实践指导性出发给出了相对具体的推荐内容。当然，由于热消融治疗良性甲状腺结节的应用中仍然存在一些争议，共识中也有些内容值得商榷和讨论。笔者结合良性甲状腺结节热消融进展对《共识》内容进行解读并思考。

二、术者资质与能力要求

热消融术操作者首先应具备基本资质，依照《肿瘤消融治疗技术临床应用管理规范（2022年版）》术者应至少具备5年以上的甲状腺临床诊疗工作经验，并取得主治医师及以上专业技术职务任职资格^[2]。CMEA共识中明确提出了术者开展热消融术培训达标的量化要求：至少完成1000例甲状腺及颈部淋巴结的超声检查（诊断），独立完成100例以上超声引导下甲状腺结节穿刺活检且未出现重要并发症，至少完成50例超声引导下甲状腺周围液体隔离操作并熟练掌握固定消融、多点叠加、移动消融等技术。这些量化“门槛”为甲状腺良性结节热消融的规范化开展奠定了切实可行的坚实基础，并为其疗效和安全性提供了保障。然而，2024年发布的《基于超声解剖标志的甲状腺良性结节热消融临床操作专家共识》认为术者在实施甲状腺结节消融前应成功独立完成至少300例甲状腺穿刺活检和50例颈部淋巴结活检或者经系统性培训后独立完成25例以上甲状腺消融治疗操作及全程管理并考核合格^[3]，并未对术者甲状腺及颈部淋巴结超声检查的完成情况提出要求。

CMEA共识中明确指出热消融操作针对的病灶均是已被病理学明确诊断为良性的甲状腺结节，那么对于实施热消融手术的术者来说以诊断评估为主要目的超声检查的要求相对降低，而以穿刺活检和隔离保护为主要目的的技术操作方面的能力提升则应要求较高。因此，该共识中对热消融术者完成甲状腺及颈部淋巴结超声检查的量化要求值得商榷。甲状腺及颈部淋巴结超声检查是术前诊断和热消融治疗评估的重要依据，术者应掌握超声设备的操作，熟悉甲状腺结节及周围器官组织的超声声图像及特点，通过完成适当数量的超声检查渡过学习曲线，从而为患者提供全面、精细的术前评估，也为热消融治疗的操作打下基础。

三、适应证

国际指南明确指出超声引导的热消融治疗可作为良性甲状腺结节外科手术的一线替代方案^[4]。良性甲状腺结节热消融治疗的适应症主要包括结节引起压迫或不适症状和外观影响，通常不建议对无症状的甲状腺结节进行治疗。

甲状腺结节是否引发症状除与其大小相关外，还与结节位置、患者颈围及体重指数等因素相关^{[5][6]}。由于结节大小并非出现局部压迫或不适症状的决定因素，因此难以给出客观确定的大小标准，一些指南建议以最小直径为2.0~3.0 cm并且超声发现结节持续增长为标准^{[6][7]}。甲状腺结节的成分与不同消融方法的疗效差异显著相关，因此评估实性和囊性成分的比例有助于选择最佳的消融方法^{[8][9]}。CMEA共识中整合了良性甲状腺结节的大小与成分这两个重要因素，将初治2.0~4.0 cm的实性或囊实性（实性成分 $\geq 50\%$ ）结节和化学消融无效或复发的2.0 cm以上囊性或囊实性（实性成分 $< 50\%$ ）结节列为热消融一线治疗方法之一。小于2.0 cm实性/囊实性（实性成分 $\geq 50\%$ ）的多发、快速生长的症状性结节在严格评估和充分沟通的前提下可选择性进行热消融治疗。相比其它指南或专家共识，该版共识对适应症表述更为具体明确，可操作性更强，为临床决策提供了直接量化依据，实践指导意义更大。

当然, CMEA 共识中适应症未提及或说明一些具体情况, 如无青少年或儿童时期颈部放射治疗史、自主功能性甲状腺瘤 (autonomously functioning nodules, AFTN) 等。童年期电离辐射暴露是目前唯一确认的分化型甲状腺癌环境风险因素^[10], 对于青少年或儿童时期颈部放射治疗史的甲状腺结节患者, 其罹患甲状腺癌的风险显著增高^[11], 即便穿刺活检提示为良性也无法完全排除恶性可能, 因此多数指南或专家共识不推荐对此类患者行热消融治疗^{[10][12]}。由于热消融治疗甲亢的有效率波动在 24%~72%, 不如放射性碘 (radioactive Iodine, RAI) 和手术稳定有效^[13]。因此主要适用于小结节 ($\leq 3\text{ cm}$) 和拒绝 RAI 治疗或外科手术或对其有禁忌证的 AFTN 患者^{[7][14]}, 作为 RAI 治疗或手术之外的一种替代方案^[15]。

四、术前评估与操作技术

术前评估方面除了患者病史症状、实验室检查、影像学检查及病理学检查外, CMEA 共识推荐常规进行超声评估双侧声带运动和功能。国际多学科指南推荐常规进行主观声音评估, 对于声音异常者进行喉镜检查评估声带功能是金标准^[13]。虽然有荟萃分析的结果表明经皮经喉超声检查评估声带功能的敏感性和特异性均较高^[16], 但其充分的可视化受年龄和性别的影响, 且轻微的运动异常可能在超声检查中无法发现^{[17][18]}。此外, 经皮经喉超声检查的声带显示率为 50.6%~100%^[3], 除患者因素外也可能与操作者经验有关。因此, 要应用超声评估声带运动功能, 首先要制定专业、可行的评估标准并对操作医师进行规范化培训。此外, 该共识中实验室检查未包括降钙素这一甲状腺肿瘤标记物。对于一些侵袭性较低的低级别甲状腺髓样癌, 因其超声恶性特征不典型可能诊断为良性, 穿刺活检属于有创性检查, 而术前血清降钙素升高即可有所提示, 在诊断方面有一定优势。

消融技术方面 CMEA 共识针对热消融的关键技术“液体隔离”将甲状腺与周围毗邻组织明确分为前间隙、后间隙和气管旁间隙 3 个范围, 并强调消融时筋膜间隙内液体隔离保持 0.5cm 以上的安全距离。操作者可根据靶结节大小及部位选择消融所需要的液体隔离间隙。该共识还对热消融治疗的具体参数给出了推荐: 微波消融功率 30~40 W, 消融针发射端 0.3~0.5cm; 射频消融功率 40~50W, 消融针发射端 0.7~1.0 cm。操作者根据实际情况选择合适的消融针及恰当的消融功率, 在超声监控下应用“移动消融技术”实时有效的调整和控制热场, 同时配合“液体隔离技术”消除外溢热量对周围结构的损伤, 从而达到完全消融、保护周围结构和减少并发症的目的。多结节性甲状腺肿在临床工作中十分常见, 外科手术对患者甲状腺功能影响较大需长期服药, 消融治疗难度相对增加, CMEA 共识中针对单侧多发和双侧多发的甲状腺结节给出了具体的消融策略, 具有较强的指导意义和应用价值。

五、疗效评估及随访

目前甲状腺结节消融完全的评估判断主要基于超声影像学表现, 即常规超声显示消融产生的强回声完全覆盖病灶和/或超声造影显示消融区呈持续无增强且完全覆盖病灶。结节体积缩小率 (volume reduction ratio, VRR) 是评估甲状腺结节热消融疗效最主要的量化指标^[19], 被多个国内外指南和专家共识所推荐^[20]。不同于以往的指南或专家共识, CMEA 共识对良性甲状腺结节热消融疗效评估的具体内容进行了描述, 将消融有效定义为 3 种情况: ①消融后随访 1 年病灶完全消失, 即 VRR 为 100%; ②消融后 1 年 $VRR \geq 50\%$; ③甲状腺结节所致症状完全消失或明显减轻。这使得热消融疗效的评估更加简单直观, 更有助于判断消融治疗效果的程度。然而, 对于良性甲状腺结节中的 AFTN 而言, 其消融疗效的评估还应该包括甲状腺功能检测, 以判断其甲状腺激素水平是否恢复正常。此外, 由于良性结节热消融治疗的决定通常是基于患者的主观抱怨, 因此也可结合一些量表评分工具如症状评分、美观评分和生活质量 (QOL) 问卷等进行疗效的综合评判^[13]。该共识中还对良性甲状腺结节的随访时间和随访内容做出了

规定和要求：术后1~3个月、6个月、12个月复查，此后每隔1年复查1次，随访内容包括超声检查（必要时超声造影）、甲状腺功能及患者身心状态，这些有助于临床制定标准化的随访管理流程。

六、主要并发症的预防与处理

CMEA 共识对良性甲状腺结节热消融主要并发症的发生情况进行了描述并提供了针对性的处理策略。热消融术中或术后出血在良性甲状腺结节尤其是囊实混合性结节中相对常见，发生率为0.34%~10.24%^[21]，但一般并不严重，保守处理即可。术中操作时借助彩色多普勒避开粗大血管，对边缘血供丰富的结节可在消融针进入其边缘时进行局部热凝，彩色多普勒发现出血点时可采用消融热凝或局部注射凝血酶原止血药。出血控制后，可局部加压包扎、冰敷以防止再次出血。

热消融喉返神经（RLN）损伤导致的声音改变并不少见，暂时性和永久性 RLN 损伤的发生率分别为0~5.1%和0~0.7%^{[22][23]}。CMEA 共识强调充分进行液体隔离和有效的热量范围控制是预防和减少喉返神经（RLN）损伤的关键。通常患者症状随时间推移会逐渐减轻，部分患者可使用激素和神经营养药物进行治疗，多数可在3~6个月内恢复。

此外，该共识还介绍了热消融少见并发症结节破裂的表现及处理措施。文献报道结节破裂的发生率为0.01%~1.75%^[24]，一般为外力作用所致。常发生于术后1周至2个月内，表现为消融处急性肿胀、疼痛及红斑，偶有发热。处理措施为对症治疗或观察，减少剧烈咳嗽，保护局部不受外力按压、防止进展，多预后良好；伴脓肿形成时可行抽吸或置管引流，必要时切开引流或抗感染治疗。

七、总结

相较于 AACE、KSThR、ETA 等国际指南和 CCI 专家共识，CMEA 共识更注重热消融在治疗良性甲状腺结节临床应用中的具体细节和落地执行，对临床实践的指导作用更强。尤其该共识中明确了对于适合热消融治疗的甲状腺良性结节大小和成分的要求，并将热消融治疗推荐为2~4 cm 实性良性甲状腺结节的一线方案。在术者能力提升、消融操作细节和消融参数方面提供了具体的参考方案，有助于该项技术的推广以及规范化和同质化开展。但是，共识中也存在一些有争议：①适应症中未包括无青少年或儿童时期颈部放射治疗史，未对 AFTN 进行具体说明；②将经皮经喉超声作为甲状腺良性结节消融术前常规检查；③消融术后疗效评估未包括甲状腺功能，尤其对于 AFTN；④良性甲状腺结节热消融的手术操作者完成超大量（≥1000 例）的甲状腺及颈部淋巴结超声检查。

总体来说，共识不仅对良性甲状腺结节热消融治疗的循证医学证据进行了更新，同时为甲状腺结节热消融的实践操作提供了清晰、前沿的临床路径指导，有助于为患者提供更安全、更规范的治疗方案。在今后，从事甲状腺良性结节热消融工作的临床医师还应积极推动不同学科间的深入交流与融合，致力于建立针对性和规范化的培训体系，及时更新循证医学证据和治疗理念，寻求和达成基于多学科讨论完善的专家共识，从而为甲状腺结节患者热消融治疗的安全和疗效提供强效有力的保障。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会，中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会，白求恩精神研究会内分泌和糖尿病学分会介入内分泌学组，等. 热消融治疗甲状腺良性结节专家共识（2025版）[J]. 中国介入影像与治疗学, 2025, 22(7): 433-439.
- [2] 国家卫生健康委员会《肿瘤消融治疗技术管理规范》专家组. 肿瘤消融治疗技术临床应用管理规

- 范 (2022 年版)[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2022, 10(3): 233234.
- [3] 北京医学会超声医学分会, 北京市超声医学质量控制和改进中心. 基于超声解剖标志的甲状腺良性结节热消融临床操作专家共识 [J/OL]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2024, 21(01): 10–23.
- [4] Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management[J]. Eur Thyroid J, 2023, 12(5): e230067.
- [5] Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule [J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1764–1771.
- [6] Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology [J]. Korean J Radiol, 2018, 19(4): 632–655.
- [7] Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, et al. European thyroid association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules[J]. Eur Thyroid J, 2020, 9(4): 172–185.
- [8] Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, et al. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10): 3949–3957.
- [9] Park HS, Baek JH, Choi YJ, et al. Innovative Techniques for Image-Guided Ablation of Benign Thyroid Nodules: Combined Ethanol and Radiofrequency Ablation[J]. Korean J Radiol. 2017, 18(3): 461–469.
- [10] 樊代明. 中国肿瘤整合诊治指南 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2025.
- [11] Adam MA, Thomas S, Hyslop T, et al. Exploring the relationship between patient age and cancer-specific survival in papillary thyroid cancer: rethinking current staging systems[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(36): 4415–4420.
- [12] 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 中国医师协会介入医师分会肿瘤消融治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会, 等. 甲状腺良性疾病、低危甲状腺癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗多学科专家共识 (2025 版) [J]. 中华内科杂志, 2025, 64(7): 614–624.
- [13] Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association[J]. Head Neck, 2022, 44(3): 633–660.
- [14] Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, et al. Radiofrequency ablation on autonomously functioning thyroid nodules: a critical appraisal and review of the literature [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 317.
- [15] Lin WC, Chen WC, Wang PW, et al. 2022 Taiwan Region clinical multicenter expert consensus and recommendations for thyroid radiofrequency ablation [J]. Ultrasonography, 2023, 42(3): 357–375.
- [16] Su E, Hamilton C, Tawfik DS, et al. Laryngeal ultrasound detects vocal fold immobility in adults: a systematic review [J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(8): 1873–1888.
- [17] Carneiro-Pla D, Miller BS, Wilhelm SM, et al. Feasibility of surgeon-performed transcutaneous vocal cord ultrasonography in identifying vocal cord mobility: a multi-institutional experience [J]. Surgery, 2014, 156(6): 1597–1604.
- [18] Kandil E, Deniwar A, Noureldine SI, et al. Assessment of vocal fold function using transcutaneous laryngeal

- ultrasonography and flexible laryngoscopy[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2016,142(1):74–78.
- [19] Lee GM, You JY, Kim HY, et al. Successful radiofrequency ablation strategies for benign thyroid nodules[J]. Endocrine,2019,64(2):316–321.
- [20] Valcavi R, Tsamatropoulos P. Health-related quality of life after percutaneous radiofrequency ablation of cold, solid, benign thyroid nodules: a 2-year follow-up study in 40 patients[J]. Endocr Pract,2015,21(8):887–896.
- [21] Deandrea M, Garino F, Alberto M, et al. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules according to different ultrasound features: an Italian multicentre prospective study[J]. Eur J Endocrinol,2019,180(1):79–87.
- [22] Cheng Z, Che Y, Yu S, et al. US-Guided Percutaneous Radiofrequency versus Microwave Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study[J]. Sci Rep,2017,7(1):9554.
- [23] Lee MK, Lee SW. Analysis of 5 years' experience of a head and neck surgeon with radiofrequency ablation for benign thyroid nodule[J]. Am J Otolaryngol,2023,44(2):103715.
- [24] Luo F, Huang L, Gong X, et al. Microwave ablation of benign thyroid nodules: 3-year follow-up outcomes[J]. Head Neck,2021,43(11):3437–3447.

高强度聚焦超声脾消融联合药物治疗化疗相关血小板减少症的疗效及安全性分析

任捷¹ 柯追¹ 高洁¹ 卢静怡¹ 邱裕友¹ 罗蓓¹ 邹文杰² 袁敏¹ 许青¹

(1. 同济大学附属第十人民医院, 上海, 200072; 2. 同济大学附属东方医院, 上海, 200072)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探讨高强度聚焦超声 (HIFU) 脾消融联合药物治疗化疗诱导性血小板减少症 (CIT) 的疗效与安全性。**方法:** 回顾性分析 2017—2021 年我院 54 例 CIT 患者临床资料, 根据治疗方式分为 HIFU 组、药物组及 HIFU 联合药物组。比较各组治疗前及治疗后 7 d、14 d、30 d、60 d 血小板计数变化, 并观察影像学改变及不良反应情况。**结果:** HIFU 联合药物组治疗后 7 d 血小板计数即明显升高, 增长率为 60.79%, 显著高于单纯药物组 ($P < 0.001$)。14 d 时联合组仍维持较高水平。30 d 后两组差异无统计学意义。单纯 HIFU 组血小板计数未见明显升高。影像学显示 HIFU 消融区呈无灌注改变。治疗前后血常规、凝血功能及肝功能指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合组 87.5% 患者按期完成下一周期化疗, 高于药物组的 68.2%。**结论:** HIFU 脾消融联合药物治疗可加快 CIT 患者血小板恢复, 提高化疗完成率, 且安全性良好。

关键词: 化疗相关血小板减少症 (CIT); 高强度聚焦超声 (HIFU); 联合治疗; 脾消融

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1386>

化疗相关血小板减少症 (chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT) 是肿瘤患者常见的不良反应之一, 可导致出血风险增加及化疗减量或延期, 从而影响治疗效果及预后^[1, 2]。其发生机制主要包括骨髓抑制导致血小板生成减少、免疫介导破坏及血小板异常分布等^[2]。近年来研究发现, 部分患者在接受含奥沙利铂等方案治疗后可发生肝窦损伤及门静脉高压, 继而引起脾功能亢进, 表现为脾肿大及外周血细胞减少, 即所谓化疗相关脾功能亢进^[3]。此类患者血小板减少除骨髓抑制外^[4], 还与脾脏过度清除血小板密切相关^[5]。传统治疗措施包括血小板输注及促血小板生成药物^[6, 7], 但多为对症支持治疗, 难以从机制层面改善脾功能亢进状态。脾切除及部分脾动脉栓塞可改善脾功能亢进, 但前者创伤较大, 后者存在感染及栓塞后综合征等风险^[8, 9]。高强度聚焦超声 (HIFU) 是一种无创热消融技术, 通过体外聚焦超声波使靶区

作者简介: 无。

基金项目: 上海申康医院发展集团医企融合创新合作专项 (SHDC2022CRT009)。

组织发生凝固性坏死,近年来已应用于多种实体瘤及继发性脾功能亢进治疗。其具有创伤小、恢复快等优势^[10]。目前关于 HIFU 治疗 CIT 的临床研究报道较少。本研究回顾性分析我院 CIT 患者应用 HIFU 脾消融联合药物治疗的疗效及安全性,旨在为 CIT 的综合治疗提供参考。

一、资料与方法

(一) 一般资料

本研究为单中心回顾性研究,纳入 2017 年 1 月—2021 年 12 月于上海市第十人民医院诊治的肿瘤化疗相关性血小板减少症(CIT)患者 54 例。所有患者既往接受含铂类(卡铂、顺铂)、西妥昔单抗、吉西他滨等抗肿瘤治疗方案,部分患者合并脾功能亢进。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症诊疗专家共识(2018 版)》^[11]诊断标准;(3)治疗前后均有完整血小板检测数据及上腹部 MRI 影像资料;(4)符合 HIFU 治疗适应证且无相关禁忌证。排除标准:(1)血液系统恶性肿瘤、免疫相关性血小板减少、失代偿期肝硬化、严重感染或凝血功能障碍等其他原因所致血小板减少;(2)化疗后发生重度心肌炎、间质性肺炎或严重胃肠道反应等影响疗效评估的情况;(3)既往存在血液系统疾病史;(4)合并严重心、肝、肾功能不全或活动性感染。

(二) HIFU 治疗方法

治疗前常规评估患者一般状况,给予镇静镇痛处理,取左侧卧位。治疗区域备皮、消毒后涂布脱气耦合剂。采用 JC200 型高强度聚焦超声系统(重庆海扶医疗科技股份有限公司,中国)。在实时超声引导下明确脾脏解剖结构及消融靶区,优先选择脾下极及脾门区实施消融。采用线性扫描模式,自中层向外逐层推进。初始功率 200 W,根据实时影像反馈逐步调整至 200–300 W,单次脉冲持续 5 s。主要技术参数如下:频率 0.85 MHz,焦距 140 mm,平均功率(126.00 ± 41.15) W,平均治疗时间(740.33 ± 333.29) s,总能量($95\,484.67 \pm 56\,225.89$) J。消融过程中实时观察回声改变,以判断凝固性坏死形成情况。图 1 为研究流程示意图。

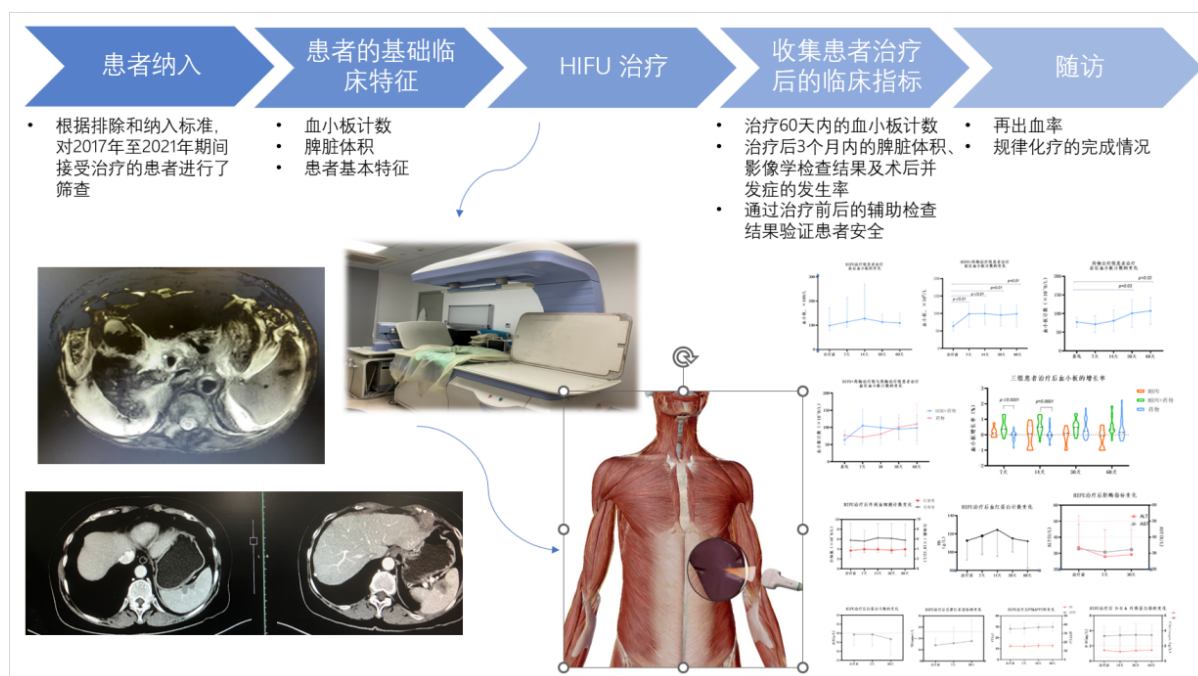


图 1 研究流程示意: 患者招募→基线临床信息采集→HIFU 治疗→治疗后相关指标收集→随访。

2017–2021 年间确诊为 CIT 的患者被纳入研究,并按治疗方式分为三组;随后收集其治疗前后的实验室及影像学指标,用于疗效评估。

（三）观察指标

主要观察指标为治疗前及治疗后 7 d、14 d、30 d、60 d 血小板计数变化。采用血小板增长率〔（治疗后血小板计数－治疗前血小板计数）/ 治疗前血小板计数 × 100%〕评价疗效。对接受 HIFU 治疗的患者，分析血小板变化与治疗总能量之间的相关性。影像学方面，采用腹部增强 MRI 及超声动态评估脾脏体积变化，并计算脾指数（SI）作为辅助疗效指标。安全性指标包括血常规、肝功能及凝血功能相关指标，比较治疗前后变化情况。

（四）统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析；非正态分布资料采用秩和检验。计数资料以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

（一）患者基线特征

共纳入 CIT 患者 54 例，其中男性 29 例（53.7%），女性 25 例（46.3%）；中位年龄 65 岁（40－80 岁）。治疗方式分为 3 组：单纯 HIFU 组 10 例（18.5%），HIFU 联合药物组 22 例（40.7%），单纯药物组 22 例（40.7%）。原发肿瘤以胃肠道肿瘤为主，其余包括乳腺癌、肝癌、胆管癌、卵巢癌等。肿瘤分期以Ⅲ－Ⅳ期为主（占 90.7%）。各组在性别、年龄、肿瘤类型及分期等基线特征方面差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性（表 1）。

表 1 患者基线特征

特征	HIFU 组（n=10）	HIFU + 药物组（n=22）	单纯药物组（n=22）	总计（n=54）
性别（男 / 女）	7:3	11:11	11:11	29:25
中位年龄，岁（范围）	67(40-79)	64(56-71)	64(52-72)	65(40-80)
肿瘤类型				
鼻咽癌	1	1	1	3
乳腺癌	0	1	1	2
肺癌	0	0	1	1
肝癌	2	3	0	5
胆管癌	2	3	2	7
胰腺癌	0	0	2	2
卵巢癌	2	1	1	4
结直肠癌	2	12	4	18
皮肤癌	1	0	0	1
食管癌	0	0	1	1
胃癌	0	0	7	7
宫颈癌	0	0	1	1
输卵管癌	0	0	1	1
肿瘤分期				

Ⅱ期	0	4	1	5
Ⅲ期	1	6	3	10
Ⅳ期	9	12	18	39
化疗药物				
PD-1/PD-L1 抑制剂	5	11	6	22
嘧啶类类似物	7	9	10	26
铂类化合物	1	5	6	12
紫杉类生物碱	0	3	5	8
安罗替尼	0	3	1	4
异环磷酰胺	0	1	0	1
培美曲塞	0	0	1	1

PD-1/PD-L1 抑制剂类：信迪利单抗、卡瑞利珠单抗；嘧啶类似物类：替吉奥、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨；铂类：奥沙利铂、卡铂；紫杉类：紫杉醇、多西他赛。上述肿瘤患者中，分期以Ⅲ期及Ⅳ期为主。

（二）不同治疗方案对血小板计数的影响

治疗前，HIFU 组、HIFU 联合药物组及单纯药物组血小板计数分别为 $(150.20 \pm 79.03) \times 10^9/L$ 、 $(63.50 \pm 13.03) \times 10^9/L$ 、 $(77.23 \pm 13.65) \times 10^9/L$ 。疗后动态变化如下（表 2），（1）HIFU 联合药物组，术后 7 d 血小板计数显著升高至 $(105.32 \pm 47.26) \times 10^9/L$ ，较治疗前增长 60.79%（ $P < 0.001$ ），14 d 仍维持较高水平。（2）单纯药物组，术后 30 d 血小板计数升高至 $(100.81 \pm 36.64) \times 10^9/L$ ，较治疗前增长 30.53%（ $P < 0.001$ ）。（3）单纯 HIFU 组，治疗后血小板计数未见明显升高。术后 7 d 及 14 d 时，HIFU 联合药物组血小板增长率均显著高于单纯药物组（ $P < 0.001$ ）；30 d 后两组差异无统计学意义。

表 2 HIFU 治疗前后血小板计数变化

Plt $\times 109/L$	HIFU 组 (n=10)	HIFU + 药物组 (n=22)	单纯药物组 (n=22)	P
术前	150.20 $\pm$ 79.03	63.50 $\pm$ 13.03	77.23 $\pm$ 13.65	
术后				
1 周	133.00 $\pm$ 61.84 (-11.14%)	105.32 $\pm$ 47.26 (60.79%)	71.41 $\pm$ 22.05 (-7.54%)	p < 0.001
2 周	191.00 $\pm$ 71.90 (27.33%)	99.63 $\pm$ 30.64 (56.89%)	80.59 $\pm$ 28.10 (4.35%)	p < 0.001
1 月	161.37 $\pm$ 91.61 (7.33%)	95.50 $\pm$ 31.06 (50.39%)	100.81 $\pm$ 36.64(30.53%)	
2 月	165.83 $\pm$ 107.56 (10.55%)	98.79 $\pm$ 36.55 (35.72%)	110.15 $\pm$ 59.92(42.62%)	

数据均以均值 $\pm$ 标准差表示， $P < 0.05$ ；括号内数字为血小板计数相对于治疗前的增长率。

（三）HIFU 联合治疗与单纯药物治疗的比较

图 2 - 4 直观展示了三组患者在治疗前后血小板计数的变化。HIFU 联合用药组：治疗后第 7 天即达

到校正后的血小板水平，较治疗前增长 60.79%（第 0 天 vs. 第 7 天血小板计数及增长率差异均显著， $P < 0.001$ ），并在随后 60 天内基本维持该水平。单纯用药组：直至治疗后第 30 天才达到校正血小板水平，较治疗前增长 30.53%，并在之后的 30 天内维持该水平（第 0 天 vs. 第 30 天血小板计数及增长率差异显著， $P < 0.001$ ）。单纯 HIFU 组：治疗后血小板计数未见升高。综合图 2 - 4 可见，单纯用药组与 HIFU 联合用药组的疗效均优于单纯 HIFU 组。

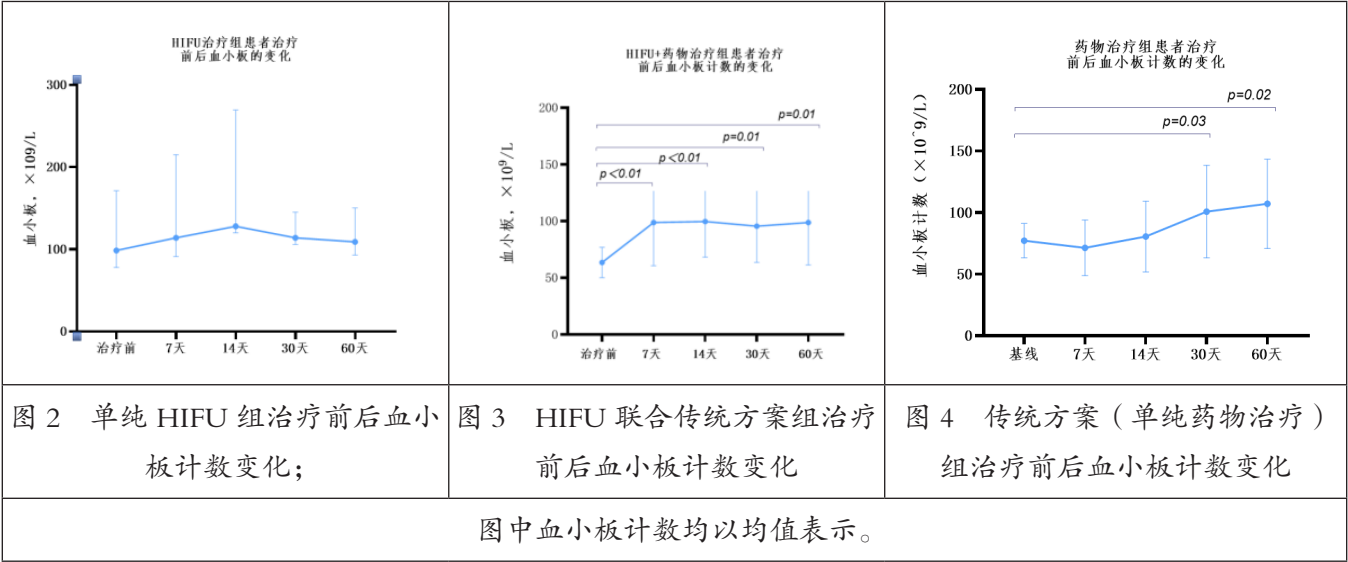
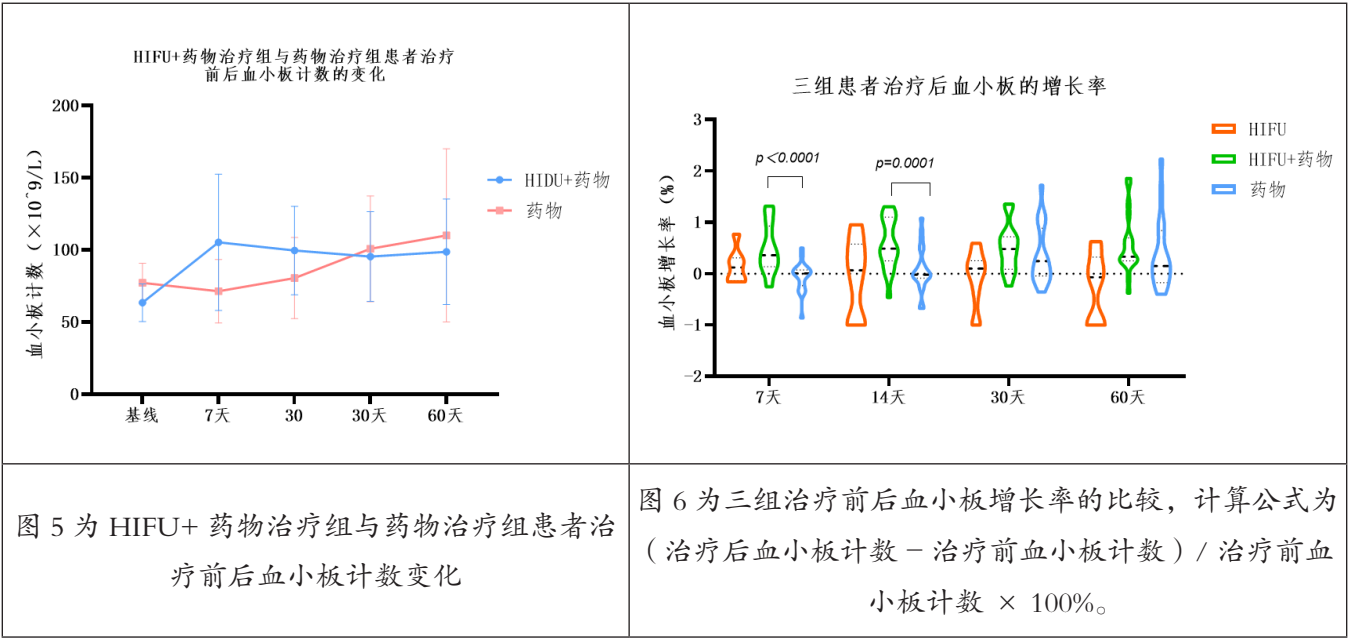


图 5 显示，在 HIFU 联合药物治疗组中，患者血小板计数在治疗后第 7 天即显著升高；而单纯药物治疗组此时血小板计数未见明显上升。治疗第 14 天时，联合组血小板计数继续维持在纠正水平以上，单纯药物组仍无显著变化。第 7 天和第 14 天，联合组的疗效均显著优于单纯药物组（ $P < 0.001$ ）。然而，治疗第 30 天后，单纯药物组患者血小板计数亦回升至纠正水平，与联合组差异无统计学意义。



（四）影像学评估结果

术后 1 周至 3 个月影像学随访显示，HIFU 消融靶区在增强 MRI 及增强 CT 上呈现明显无灌注区，符合凝固性坏死特征（图 7）。

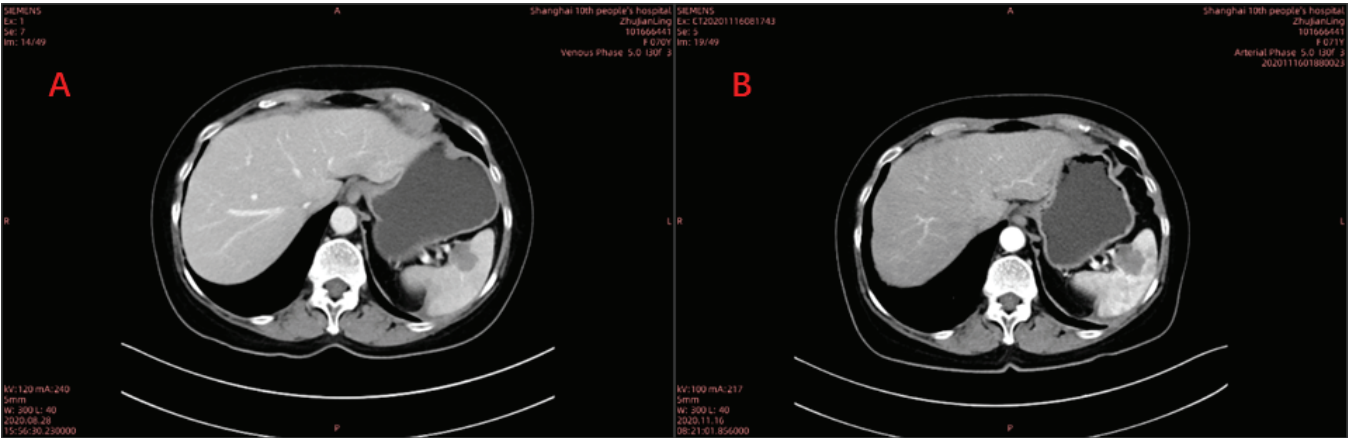


图 7A 患者 HIFU 消融治疗前的脾脏对比增强 CT。图 7B 为患者 HIFU 消融治疗后的脾脏对比增强 CT。
箭头所示为明显的无灌注区。

在本研究中，采用脾指数（splenic index,SI）评估脾脏体积变化，计算公式为：
SI=（脾脏长径 × 脾脏厚度）/2,单位为 cm²。治疗前后 SI 分别为 (36.42 ± 12.09)cm² 与 (34.03 ± 13.67) cm²，差异无统计学意义（P=0.31）（表 3）。

表 3 脾指数

时点	CI	P
术前	36.42 ± 12.09	P=0.31
术后	34.03 ± 13.67	

数据均以均值 ± 标准差表示，P < 0.05 为差异有统计学意义。

（五）安全性分析

HIFU 治疗前后血常规、凝血功能及肝功能指标差异均无统计学意义（P > 0.05）（表 4 - 5）。未观察到明显炎症反应、凝血异常或肝功能损害，提示 HIFU 脾消融具有良好的安全性。

表 4.HIFU 消融前后外周血安全性指标

指标（单位）	基线	7d	14d	30d	60d	P
白细胞（× 10 ⁹ /L）	5.78 ± 3.41	5.60 ± 2.22	6.26 ± 2.89	6.15 ± 3.01	5.78 ± 3.22	> 0.05
血红蛋白（g/L）	112.58 ± 20.82	117.77 ± 20.17	124.70 ± 28.62	114.81 ± 14.54	111.89 ± 28.65	> 0.05
红细胞（× 10 ⁹ /L）	3.69 ± 0.77	3.96 ± 0.75	3.91 ± 3.91	3.75 ± 0.49	3.74 ± 0.62	> 0.05
D- 二聚体 (mg/L)	1.31 ± 0.99	1.32 ± 0.80	1.21 ± 1.04	1.46 ± 1.48	1.27 ± 1.40	> 0.05
纤维蛋白原（g/L）	3.26 ± 1.28	3.39 ± 1.29	3.61 ± 1.05	3.49 ± 1.44	3.38 ± 1.39	> 0.05
PT (S)	12.40 ± 1.24	12.23 ± 1.41	12.76 ± 1.78	12.71 ± 1.76	12.71 ± 1.67	> 0.05
APTT (S)	27.86 ± 3.88	28.47 ± 4.73	28.99 ± 5.70	28.88 ± 3.78	29.59 ± 4.09	> 0.05

数据均以均值 ± 标准差表示，P < 0.05 为差异有统计学意义。

表 5 HIFU 治疗前后肝功能指标比较

指标	基线	14d	30d	P
ALT(U/L)	33.66 ± 19.73	27.91 ± 16.45	29.21 ± 15.24	> 0.05
AST(U/L)	32.85 ± 15.29	30.70 ± 13.99	32.33 ± 15.18	> 0.05
总胆红素 (ummol/L)	13.96 ± 6.08	15.75 ± 13.25	17.63 ± 18.22	> 0.05
白蛋白 (g/L)	39.28 ± 5.77	39.30 ± 6.23	36.69 ± 8.73	> 0.05

（六）随访及化疗完成情况

所有接受 HIFU 治疗患者均耐受良好，未发生脾破裂、脾脓肿或腹膜炎等严重并发症。

随访至少 6 个月。HIFU 治疗组 32 例中 28 例（87.5%）按期完成下一周期化疗；单纯药物组 22 例中 15 例（68.2%）按期完成化疗。HIFU 联合治疗在保障化疗按期完成方面具有优势。

三、讨论

化疗所致血小板减少症（CIT）是恶性肿瘤抗肿瘤治疗过程中最常见且棘手的血液学毒性反应之一^[12]。严重的外周血小板锐减不仅显著增加患者内脏及中枢神经系统的出血风险，更常迫使临床医生不得不采取化疗减量或延迟化疗周期的妥协措施，从而严重削弱了抗肿瘤治疗的连续性与远期生存获益^[13]。

目前，临床针对 CIT 的常规治疗手段主要依据《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症诊疗专家共识》^[11]及 CTCAE 分级标准^[14]进行阶梯化管理。基础干预包括血小板输注与应用促血小板生成药物（如 rhIL-11、PEG-rhIL-11 及 TPO 受体激动剂等）。然而，这些传统策略在面对 CIH 介导的血小板减少时往往显得捉襟见肘。血小板输注虽能迅速提升血象，但半衰期极短，且受制于临床血制品资源的极度匮乏，无活动性出血的肿瘤患者极难获得持续的血制品支持；此外，反复输注还伴随同种免疫反应及感染等并发症风险^[15]。另一方面，促血小板生成药物虽能有效刺激骨髓造血，但其作用靶点仅局限于“增加生成”，并未阻断脾功能亢进带来的“外周破坏增加”^[16]。对于脾脏极度肿大的患者，骨髓代偿性增生的血小板刚进入外周循环即被脾脏大量破坏，导致高昂的药物治疗收效甚微。针对 CIH 的病因学干预，传统的外科脾切除术创伤大、围手术期感染风险高^[17]；部分脾动脉栓塞术（PSE）虽为微创，但常伴有剧烈疼痛、脾脓肿甚至异位栓塞等严重并发症，难以在体质虚弱的化疗患者中广泛开展^[18,19]。

在此背景下，HIFU 作为一种非侵入性热消融技术展现出了独特的治疗优势^[20]。HIFU 通过体外将高能超声波精准聚焦于脾脏内部靶区，使局部组织瞬间升温至 55℃ 以上，促使靶区脾脏组织发生不可逆的凝固性坏死^[21]。一些继发性脾功能亢进患者已经开始尝试使用 HIFU 进行治疗^[22]。本研究结果显示，HIFU 联合药物治疗组在治疗后第 7 天即出现血小板明显升高，第 14 天达到峰值，并维持较稳定水平，恢复速度明显快于单纯药物组。这提示，在伴有脾功能亢进机制的 CIT 患者中，减少脾脏对血小板的破坏可加快血小板恢复。单纯 HIFU 组血小板计数未见显著升高，提示脾功能亢进并非所有 CIT 患者的主要机制。CIT 的发生涉及骨髓抑制、免疫破坏及血小板异常分布等多因素，单纯通过减少脾脏破坏可能难以完全改善血小板水平。因此，联合促血小板生成药物可能更符合病理生理特点。

影像学与安全性评估进一步验证了 HIFU 脾消融的临床可行性。增强 MRI 随访显示，消融后的脾脏靶区呈现出典型的无灌注凝固性坏死区。值得注意的是，本研究中治疗前后的脾指数（SI）分别为 $36.42 \pm 12.09\text{cm}^2$ 和 $34.03 \pm 13.67\text{cm}^2$ ，未出现统计学显著差异。这一结果恰恰反映了 HIFU 治疗的重要特征：这是一种“适形、点状、部分”的消融，而非对脾脏整体结构的毁灭性破坏。这种局部消融策略在有效减少血小板破坏的同时，最大程度地保留了残存脾脏正常的储血与免疫吞噬功能，避免了全脾切除后可能引发的暴发性感染风险。安全性数据分析也显示，患者在 HIFU 术后 7 至 60 天内的外周血白细胞、红细胞计数维持稳定，PT、APTT 及 D-二聚体等凝血指标未见异常延长或亢进，肝功能（ALT、AST、白蛋白）亦无明显受损。这表明适度的 HIFU 脾消融不会引起骨髓抑制叠加，不会诱发全身系统性炎症反应，亦未干扰机体的凝血-纤溶轴平衡，具备良好的安全性与耐受性。

临床实践中，化疗周期多为 14~21d，血小板恢复时间直接影响下一个周期的治疗安排。本研究结果表明，与单纯药物组相比，HIFU 脾消融联合药物治疗能够迅速且持久地提升患者外周血小板计数，使 87.5% 的患者得以按期顺利进入下一周期化疗，该治疗策略在保障治疗连续性方面具有一定优势。与传统

脾切除或部分脾动脉栓塞相比, HIFU 具有创伤小、恢复快及可重复操作等特点, 在适当人群中可能具有一定应用前景。

随着肿瘤综合治疗理念的不断深入, 化疗、靶向治疗及免疫检查点抑制剂 (PD-1/PD-L1) 的联合应用日益普及, 肿瘤治疗相关血小板减少 (CTIT) 的临床表现愈发复杂。本研究虽然证实了 HIFU 脾消融在改善 CIT 中的积极作用, 但作为一项单中心、回顾性探索分析, 不可避免地存在一定局限性。首先, 样本量相对较小 (54 例), 且肿瘤类型及用药方案存在异质性, 可能对血小板波动轨迹产生混杂影响。其次, 单纯 HIFU 组在提升血小板方面的表现不及联合组, 提示仅靠减少破坏尚不足以快速纠正重度 CIT, 药物促生成与 HIFU 抑破坏的协同机制仍需大样本队列进一步验证。最后, 关于 HIFU 脾消融的“最佳剂量学”——即消融靶区体积占总体积的精确比例、消融总能量与血小板回升幅度的定量关系, 尚未建立标准化的数学模型。

综上所述, HIFU 脾脏消融联合常规药物治疗为化疗诱导性血小板减少症 (CIT) 合并脾功能亢进提供了一种安全、微创且高效的新型综合治疗模式。该方案能够打破单一药物治疗起效慢的瓶颈, 快速提升并稳定外周血小板水平, 显著降低出血风险并提升患者后续抗肿瘤治疗的依从性。未来, 亟待开展多中心、前瞻性、大样本的随机对照试验 (RCT), 进一步规范 HIFU 脾消融的参数设置, 明确其在不同类型抗肿瘤药物 (如免疫靶向药) 所致 CTIT 中的具体适应证, 从而为临床肿瘤相关血液毒性的管理提供更高质量的循证医学证据。

利益冲突

作者声明, 在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] SHAW J L, NIELSON C M, PARK J K, et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106 (5): 662–672.
- [2] WEYCKER D, HATFIELD M, GROSSMAN A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1): 151.
- [3] EREN T, PASAOGU L. Splenomegaly in colon cancer during adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy [J]. *Cureus*, 2020, 12 (3): e7230.
- [4] MACHLUS K R, THON J N, ITALIANO J E JR. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165 (2): 227–236.
- [5] STACK A, KHANAL R, DENLINGER C S. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia: a case report and literature review [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, 20 (1): e1–e4.
- [6] SCHIFFER C A, BOHLKE K, DELANEY M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (3): 283–299.
- [7] CASTAMAN G, PIERI L. Management of thrombocytopenia in cancer [J]. *Thromb Res*, 2018, 164 (Suppl 1): S89–S93.
- [8] 李洁, 吴盼盼, 许威风, 等。射频消融联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进的疗效 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25 (5): 354–357.
- [9] 万萍, 张克勤, 张赢, 等。部分脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者的临床疗效 [J]. *中华肝脏*

- 病杂志, 2020, 28 (3): 273–275.
- [10] IZADIFAR Z, IZADIFAR Z, CHAPMAN D, et al. An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (2): 1–18.
- [11] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会。肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 (2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40 (9): 714–720.
- [12] 莫峥, 于飞, 李利红, 等。海曲泊帕治疗实体瘤化疗所致血小板减少症效果观察 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2023, 35 (9): 703–705.
- [13] 王冰, 王爱馥, 刘雯舒, 等。重组人血小板生成素治疗肿瘤放疗所致血小板减少症的疗效及安全性 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50 (11): 661–667.
- [14] FREITES–MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS–SANTIAGO S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE–Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112 (1): 90–92.
- [15] GARRAUD O, HAMZEH–COGNASSE H, CHALAYER E, et al. Platelet transfusion in adults: an update [J]. *Transfus Clin Biol*, 2023, 30 (1): 147–165.
- [16] MIYATA T, TAKAMURA H, KIN R, et al. Spleen volume as a predictive biomarker for thrombocytopenia and liver dysfunction after oxaliplatin–based chemotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (6): 3361–3370.
- [17] ZHOU C, HUANG Y, SHU C, et al. Splenectomy before hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (4): e24326.
- [18] LIU J, WU Z, ZHANG J, et al. Effect of partial splenic embolization on transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with hypersplenism [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (26): e26441.
- [19] TAN Y, WANG J, SUN L, et al. Repeated partial splenic artery embolization for hypersplenism improves platelet count [J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17 (1): 808–815.
- [20] ZHU J, ZHU H, MEI Z. High–intensity focused ultrasound ablation: an effective and safe treatment for secondary hypersplenism [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87 (1043): 20140374.
- [21] TER HAAR G. HIFU tissue ablation: concept and devices [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 880: 3–20.
- [22] ZHU J, CHEN X, HU X, et al. A comparative study of surgical splenectomy, partial splenic embolization, and high–intensity focused ultrasound for hypersplenism [J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35 (3): 467–474.

基于网络药理学和分子对接探讨右归丸治疗糖尿病肾病的作用机制

曹晓蕊¹ 张守琳²

(1. 长春中医药大学, 吉林长春, 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林长春, 130021)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 右归丸是治疗肾阳虚证的经典名方, 在临床上广泛应用于糖尿病肾病的治疗并展现出显著疗效, 但其多成分、多靶点、多通路的分子机制尚未被系统阐明。本研究旨在基于网络药理学结合分子对接技术, 深入探讨右归丸治疗糖尿病肾病的潜在药理学机制。**方法:** 通过 TCMS 和 ITC 数据库筛选右归丸的活性成分及潜在靶点。利用 CTD、DrugBank、GeneCards 及 OMIM 数据库获取糖尿病肾病的相关疾病靶点。构建“中药 - 活性成分 - 靶点”网络以及蛋白质 - 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 运用拓扑学算法筛选核心靶点。随后, 通过 R 语言进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释与京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。最后, 应用 AutoDock Vina 对核心活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果:** 共筛选出右归丸中 189 个活性成分以及 399 个与 DN 交集的潜在治疗靶点。PPI 网络及拓扑分析揭示, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、白介素 -1A (interleukin-1A, IL1A) 和 C-X-C 基序趋化因子配体 8 (C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8) 为关键核心靶标。KEGG 分析表明, 右归丸主要通过调节糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路以及神经活性配体 - 受体相互作用等途径发挥治疗作用。分子对接结果显示, 大部分活性成分与 EGFR、IL1A 和 CXCL8 均表现出较强的结合亲和力。**结论:** 本研究揭示了右归丸通过“多成分 - 多靶点 - 多通路”的协同网络模式干预糖尿病肾病的病理过程。其机制主要涉及减轻炎症反应、改善氧化应激及调节糖脂代谢, 为右归丸在临床上治疗糖尿病肾病提供了坚实的理论依据和科学支撑。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 右归丸; 糖尿病肾病

DOI: <https://doi.org/10.62177/fedt.v2i3.1433>

糖尿病肾病是糖尿病最严重且最常见的微血管并发症之一, 目前已成为全球范围内导致终末期肾病的首要原因^[1]。据统计, 糖尿病肾病发生在 20%~40% 的 1 型和 2 型糖尿病患者中, 且全世界约 30%~50% 的终末期肾病由糖尿病肾病引起^[2]。糖尿病肾病的病理特征主要包括肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张、足细胞丢失以及进行性肾间质纤维化。尽管目前临床上广泛采用严格控制血糖、血压, 以及

使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂等标准治疗手段,但仍有大量患者不可避免地进展为终末期肾病^[3]。因此,寻找多靶点、低毒副作用且能有效延缓糖尿病肾病进展的新型治疗策略显得尤为迫切。

中医药在延缓慢性肾脏病进展方面具有“整体观念、辨证论治”的独特优势。右归丸出自明代医学家张景岳的《景岳全书》,由熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲十味中药组成,是温补肾阳、填精止遗的经典名方。临床研究表明,右归丸联合常规基础治疗可降低脾肾阳虚型糖尿病肾病G3bA2期患者血清HbA_{1c}及24h-UTP水平^[4]。然而,右归丸发挥抗糖尿病肾病作用的药效物质基础及分子网络机制至今仍未被完全揭示,极大限制了其在国际上的推广与深入应用。

基于此,本研究采用网络药理学方法系统筛选右归丸治疗糖尿病肾病的活性成分与关键靶点,通过蛋白质互作网络与富集分析阐明潜在信号通路,并结合分子对接技术验证核心成分与靶点的结合亲和力。本研究旨在系统解析右归丸治疗糖尿病肾病的分子机制,为其临床应用及后续新药开发提供科学依据。

一、方法

(一) 右归丸活性成分及其潜在作用靶点筛选

本研究以右归丸(熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲)为研究对象。首先,借助TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>),对方中各味中药的化学成分进行系统检索与筛选。筛选条件设定为:口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[5]。鹿角胶无法从TCMSP检索到成分,因此从ITCM数据库(<http://item.biotcm.net/>)检索其活性成分,再将其活性成分导入SwissTargetPrediction数据库(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)获得潜在作用靶点。随后,通过该平台获取符合条件化合物的对应作用靶点。利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)对所有预测靶点蛋白进行标准化处理,统一转换为公认的基因符号,并剔除无法匹配的条目,最终得到该复方的潜在作用靶点集。

(二) 糖尿病肾病疾病靶点收集

为获取糖尿病肾病的相关靶基因,在CTD(<http://ctdbase.org/>)、DrugBank(<http://go.drugbank.com/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)及OMIM(<https://www.omim.org/>)数据库中进行检索,检索词为“Diabetic nephropathy”。最终,将所有检索到的疾病靶点同样经由UniProt数据库进行基因名称的标准化校正与整合。

(三) 中药-活性成分-靶点网络构建

为可视化分析右归丸“中药-活性成分-靶点”的协同作用模式,将筛选得到的活性成分及其对应的潜在靶点信息导入Cytoscape 3.10.3软件,构建包含中药、活性成分、靶点三个层次的网络模型。通过对该网络进行拓扑学特性分析,初步阐释该复方治疗糖尿病肾病的可能系统药理机制。

(四) 核心靶基因筛选与蛋白质互作网络分析

将右归丸的潜在作用靶点与糖尿病肾病的疾病靶点取交集,获得共同靶点集。将该交集靶点集提交至STRING在线数据库(<https://string-db.org/>),设置物种为“人”,相互作用置信度阈值限定为highest confidence (0.900),同时隐藏网络中独立节点,构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。随后,将PPI网络数据导入Cytoscape软件,综合多种算法识别关键靶基因:1)利用CytoNCA插件,基于介数中心性(betweenness centrality, BC)、接近中心性(closeness centrality, CC)、度中心性(degree centrality, DC)、特征向量中心性(eigenvector centrality, EC)、网络中心性(network centrality, NC)及局部平均连通性(local average connectivity, LAC)六项拓扑参数筛选;2)采用MCODE插件提取核

心功能模块，参数：Degree Cutoff=2, Node Score Cutoff=0.2, K-Core=2, Max Depth=100；3) 通过 CytoHubba 插件的 MCC 算法筛选前 50 的关键靶点。综合三种方法结果，取交集确定关键靶基因，重建核心 PPI 网络。最后，依据节点度值排序，选取排名前 3 位的基因作为右归丸治疗糖尿病肾病的潜在核心靶标。

(五) GO 功能与 KEGG 通路富集分析

为深入理解交集靶点的生物学功能与相关通路，对其进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。首先，使用 R 语言 org.Hs.eg.db 包将靶点基因符号转换为 ENTREZ ID；随后，利用 clusterProfiler 包分别对 GO 三大类别（细胞组分、生物过程、分子功能）及 KEGG 通路进行富集分析，揭示右归丸干预糖尿病肾病的核心生物学过程与信号通路。

(六) 分子对接验证

为在分子水平验证活性成分与核心靶点的结合能力，开展分子对接模拟。从 PDB 数据库下载核心靶点蛋白三维晶体结构，PyMOL 2.5 软件去除水分子、添加氢原子完成预处理。右归丸主要活性成分的二维结构从 TCMSP 及 PubChem 获取，经 Chem3D 22.0.0 能量最小化转换为三维结构。采用 AutoDock Vina 1.1.2 执行分子对接计算，结合 PyMOL 3.1 软件可视化对接结果，评估结合构象与亲和力。

二、结果

(一) 糖尿病肾病疾病的相关靶点筛选

通过 CTD 数据库以“Diabetic nephropathy”为关键词检索，获得 26566 个潜在靶点；GeneCards 数据库获得 5223 个潜在靶点；OMIM 数据库获得 604 个靶点，去重后 246 个；DrugBank 检索获得 3 个靶点。整合全部靶点并去除重复值后，最终确定 27285 个糖尿病肾病相关潜在靶点。

(二) 右归丸活性成分、靶点及互作网络

利用 TCMSP 和 ITCM 数据库，对右归丸 10 味药材进行活性成分筛选，共获得 189 个潜在化合物（当归 2 个、杜仲 28 个、附子 21 个、枸杞子 45 个、鹿角胶 24 个、肉桂 0 个、山药 16 个、山茱萸 20 个、熟地黄 2 个、菟丝子 11 个），重复活性成分见表 1。经检索与标准化处理，确定成分对应作用靶点，合并去重后得到 403 个相关靶基因。基于此构建包含中药、活性成分、靶点的三层网络图（图 1），网络由 507 个节点、1744 条边构成。拓扑分析按度值排序，核心成分为 quercetin（槲皮素）、beta-sitosterol（β-谷甾醇）、Stigmasterol（豆甾醇）、Kaempferol（山柰酚）、Methylglycyrhetate（甘草次酸甲酯）、Tryptophane（色氨酸）、Isorhamnetin（异鼠李素）、l-ile（L-异亮氨酸）、Leucinum（亮氨酸）和 Glutamic Acid（谷氨酸）（详见表 2）。

表 1 右归丸重复成分

ID	中药	活性成分	简称
MOL000358	当归、枸杞子、山茱萸、菟丝子、杜仲	beta-sitosterol	CF1
MOL000449	当归、枸杞子、鹿角胶、山药、山茱萸、熟地黄	Stigmasterol	CF2
MOL000422	当归、杜仲、菟丝子	kaempferol	CF3
MOL000098	杜仲、枸杞子、菟丝子	quercetin	CF4
MOL000359	附子、山茱萸、熟地黄	sitosterol	CF5
MOL001494	枸杞子、山茱萸	Mandenol	CF6
MOL001495	枸杞子、山茱萸	Ethyl linolenate	CF7
MOL005438	枸杞子、山药	campesterol	CF8
MOL000953	枸杞子、山药、菟丝子	CLR	CF9
MOL005440	山药、菟丝子	Isofucosterol	CF10

表 2 右归丸活性成分信息表

PubChem CID	活性成分英文名称	中文名称	中药	中药简称	Degree
5280343	quercetin	槲皮素	枸杞子、菟丝子	CF4	294
222284	beta-sitosterol	B- 谷甾醇	当归、枸杞子、山茱萸、菟丝子、 杜仲	CF1	207
5280794	Stigmasterol	豆甾醇	当归、枸杞子、鹿角胶、山药、山茱萸、 熟地黄	CF2	184
5280863	kaempferol	山柰酚	杜仲、菟丝子	CF3	118
102135	Methyl glycyrrhetate	甘草次酸甲酯	鹿角胶	LJJ18	90
6305	tryptophane	色氨酸	鹿角胶	LJJ2	47
5281654	isorhamnetin	异鼠李素	菟丝子	TSZ3	33
6306	l-ile	L- 异亮氨酸	鹿角胶	LJJ9	30
6106	leucinum	亮氨酸	鹿角胶	LJJ17	30
33032	Glutamic Acid	谷氨酸	鹿角胶	LJJ3	29

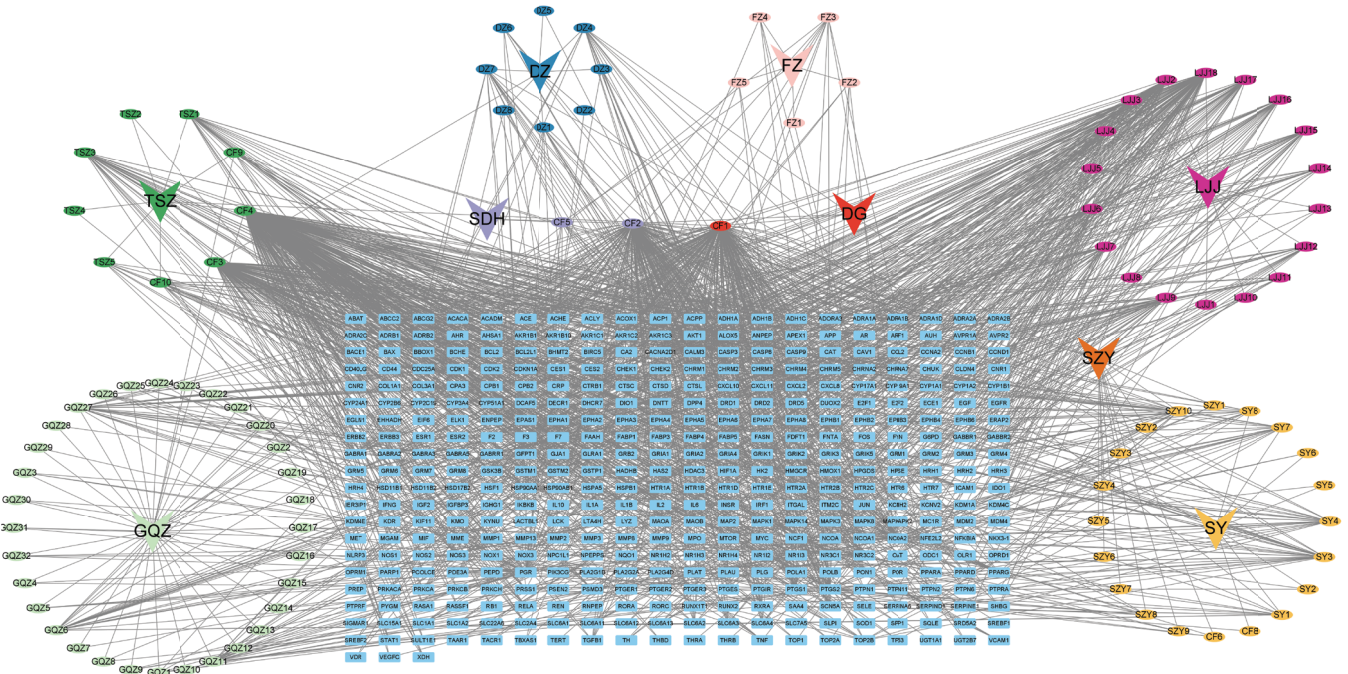


图 1 右归丸中“中药－活性成分－靶点”网络图。图中圆形表示活性成分，菱形代表中药，长方形为关键靶点。

（三）PPI 网络构建及核心靶标筛选

将右归丸潜在靶点与糖尿病肾病疾病靶点取交集，得到 399 个共同靶点（图 2A）。将交集靶点导入 STRING 构建 PPI 网络，Cytoscape 中生成 216 节点、988 条边的 PPI 网络。CytoNCA 插件按 BC>0、CC>0.039794921875、DC>4、EC>0、LAC>1、NC>1 筛选出 139 个核心基因；MCODE 算法识别 17 个功能模块，取评分最高的 2 个模块共 27 个靶点（图 2D、E）；CytoHubba 的 MCC 算法提取前 50 个关键基因（图 2C）。综合三种方法取交集，确定 11 个关键靶点（图 2B）。针对这 11 个靶点重建 PPI 网络（图 2F），含 11 个节点、35 条边。按节点度值排序，最终确定 EGFR、IL1A、CXCL8 为前 3 位核心靶标。

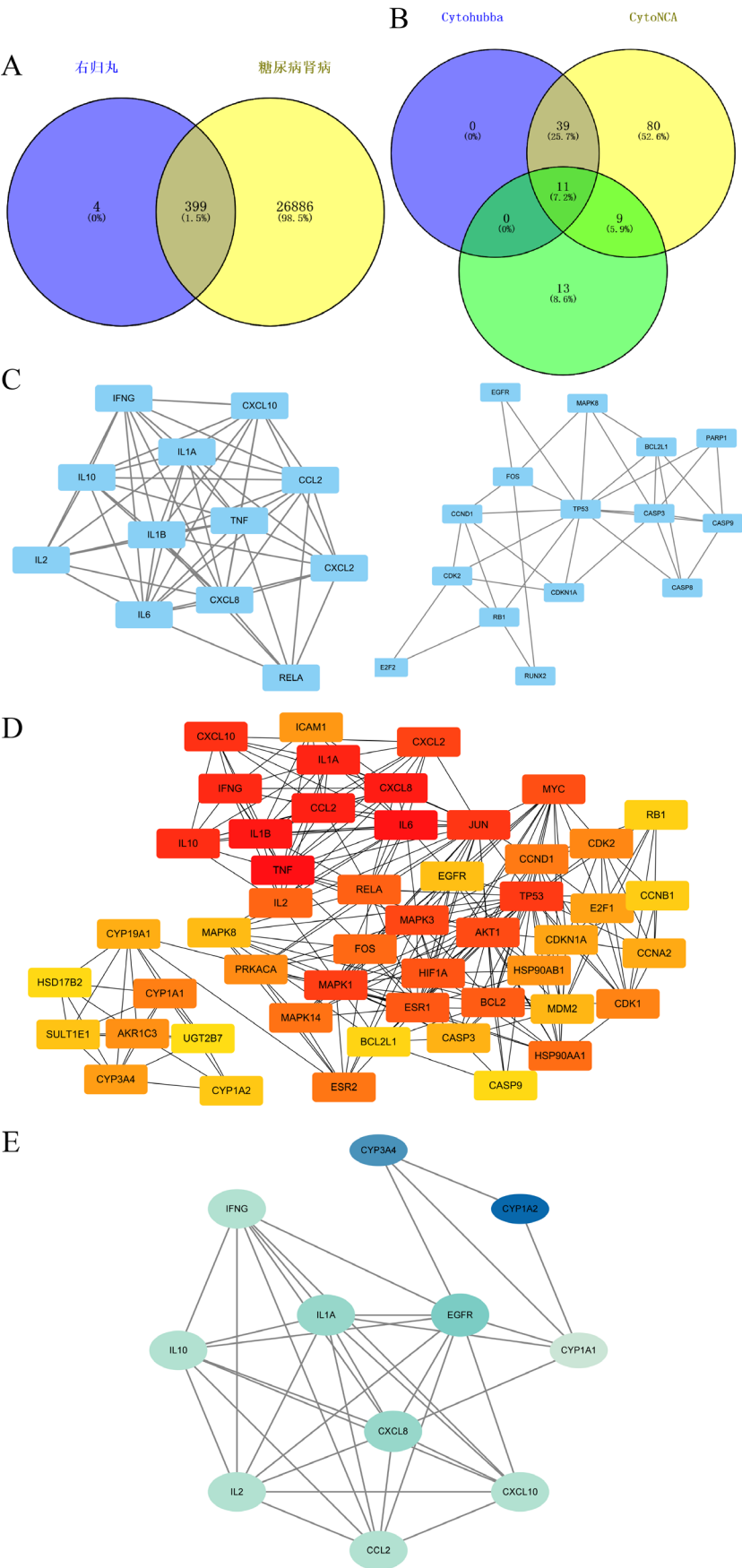


图2 PPI网络构建与核心靶点筛选。A: 药物靶点与疾病靶点交集的韦恩图。B: 三种算法取交集的韦恩图。C: Cytohubba算法筛选的PPI网络。D: MCODE算法识别的PPI网络。E 交集靶点再一次构建的PPI网络图。

(四) GO 功能与 KEGG 通路富集分析

生物过程富集结果显示, 交集靶点显著富集于异物刺激应答、脂多糖应答、细菌源分子应答、循环系统血管进程、腺苷酸环化酶调控 G 蛋白偶联受体信号通路、血管直径维持与调控、管腔大小调控、脂肪酸代谢过程及氧水平应答等生物学进程。细胞组分富集表明, 靶点主要定位于膜筏、细胞膜微区、突触后膜、突触膜、突触膜整合组分及突触前膜整合组分等膜相关结构。分子功能富集显示, 交集靶点显著富集于神经递质受体活性、G 蛋白偶联受体活性、突触后神经递质受体活性、核受体活性、配体激活型转录因子活性、5-羟色胺受体活性、G 蛋白偶联 5-羟色胺受体活性、跨膜 Ephrin 受体活性及谷氨酸受体活性。KEGG 通路富集显示, 靶点显著富集于神经活性配体-受体相互作用、脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路。其中, AGE-RAGE 信号通路是糖尿病肾病核心病理通路, 介导晚期糖基化终末产物诱导的肾脏炎症、氧化应激与纤维化; 脂质/流体剪切应力通路与糖尿病肾病血管并发症相关; 神经活性配体-受体通路参与肾脏神经调控与炎症放大; IL-17 通路介导糖尿病肾病免疫炎症失衡。结果提示, 右归丸通过多通路协同调控, 从代谢、炎症、血管损伤、信号传导多维度干预糖尿病肾病病理进程。

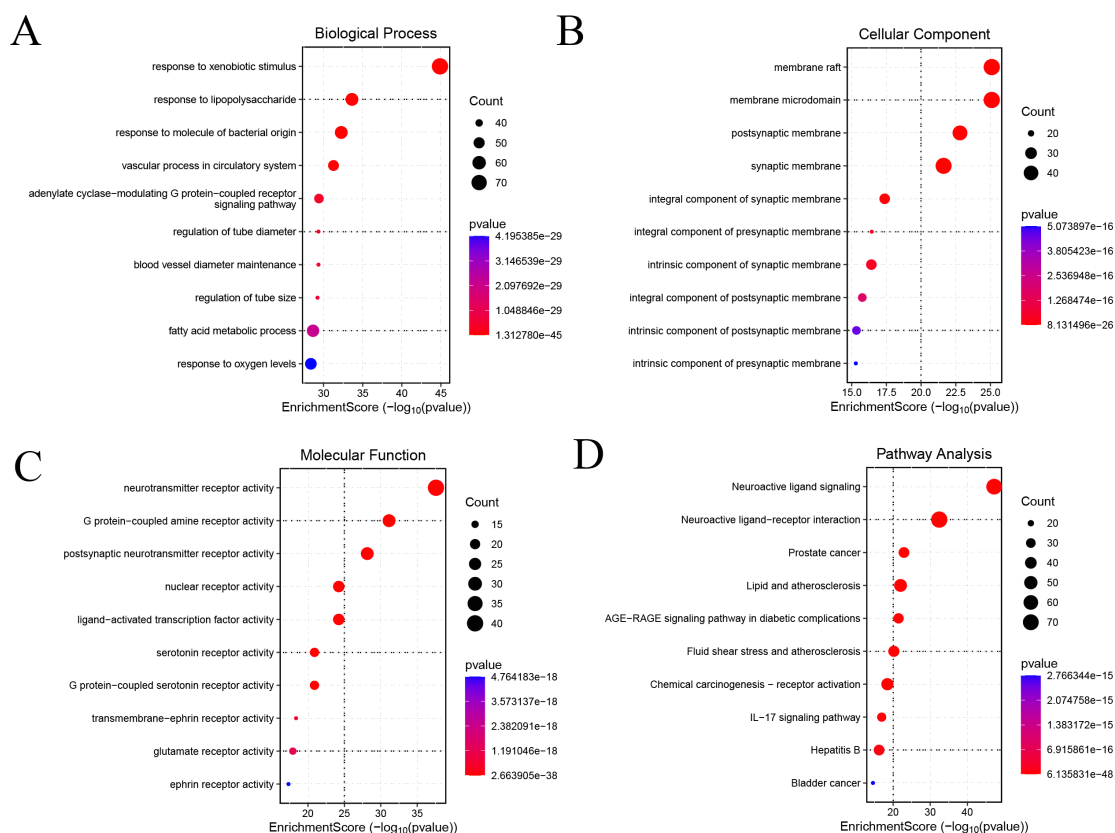


图3 功能富集与通路解析。A: GO 生物过程富集分析气泡图。B: GO 细胞组成富集分析气泡图。C: GO 分子功能富集分析气泡图。D: KEGG 通路分析气泡图。

(五) 分子对接验证

从 PubChem 数据库获取右归丸各药排名前两位活性成分的二维结构, 使用 Chem3D 22.0.0 软件在 MM2 力场下进行能量最小化, 得到优化后的三维结构。核心靶点蛋白 EGFR (PDB: 1IVO)、IL1A (PDB: 5UC6)、CXCL8 (PDB: 1ICW) 的晶体结构从 UniProt 及 PDB 数据库获得。分子对接结合能分三级: $\leq -4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (一定结合活性)、 $\leq -5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (较好结合活性)、 $\leq -7.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (强结合活性)。对接结果显示, 除了 CXCL8 与 l-ile 的结合能 $> -4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 其他活性成分与 3 个核心靶蛋白的

结合自由能均 $< -4.25\text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，表明结合稳定。其中，多个成分与靶点 EGFR 的对接结合能 $< -8.0\text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，提示存在特异性强、结合稳定的相互作用（表 3）。

表 3 右归丸中活性成分与 EGFR、IL1A 和 CXCL8 的分子对接结合能（ $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ）

活性成分	核心靶点	结合能（ $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ）	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)
beta-sitosterol	CXCL8	-6.3	112	-10, 33, 18
	EGFR	-8.4	1458	73, 78, 42
	IL1A	-7.8	104	103, 66, 109
Glutamic Acid	CXCL8	-4.7	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.2	1593	48, 42, 57
	IL1A	-4.7	147	101, 56, 111
isorhamnetin	CXCL8	-6.2	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.6	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.5	108	90, 65, 112
kaempferol	CXCL8	-6.0	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.3	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.4	168	82, 56, 89
Leucinum	CXCL8	-4.3	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.0	4311	83, 51, 56
	IL1A	-4.3	108	90, 65, 112
l-ile	CXCL8	-4.0	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.2	4311	83, 51, 56
	IL1A	-4.3	147	101, 56, 111
Methyl glycyrrhetate	CXCL8	-6.8	283	-15, 23, 23
	EGFR	-10.1	1593	48, 42, 57
	IL1A	-7.6	104	103, 66, 109
quercetin	CXCL8	-6.5	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.9	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.3	108	90, 65, 112
Stigmasterol	CXCL8	-6.5	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.4	1593	48, 42, 57
	IL1A	-7.6	104	103, 66, 109
tryptophane	CXCL8	-5.4	283	-15, 23, 23
	EGFR	-6.6	1593	48, 42, 57
	IL1A	-6.4	108	90, 65, 112

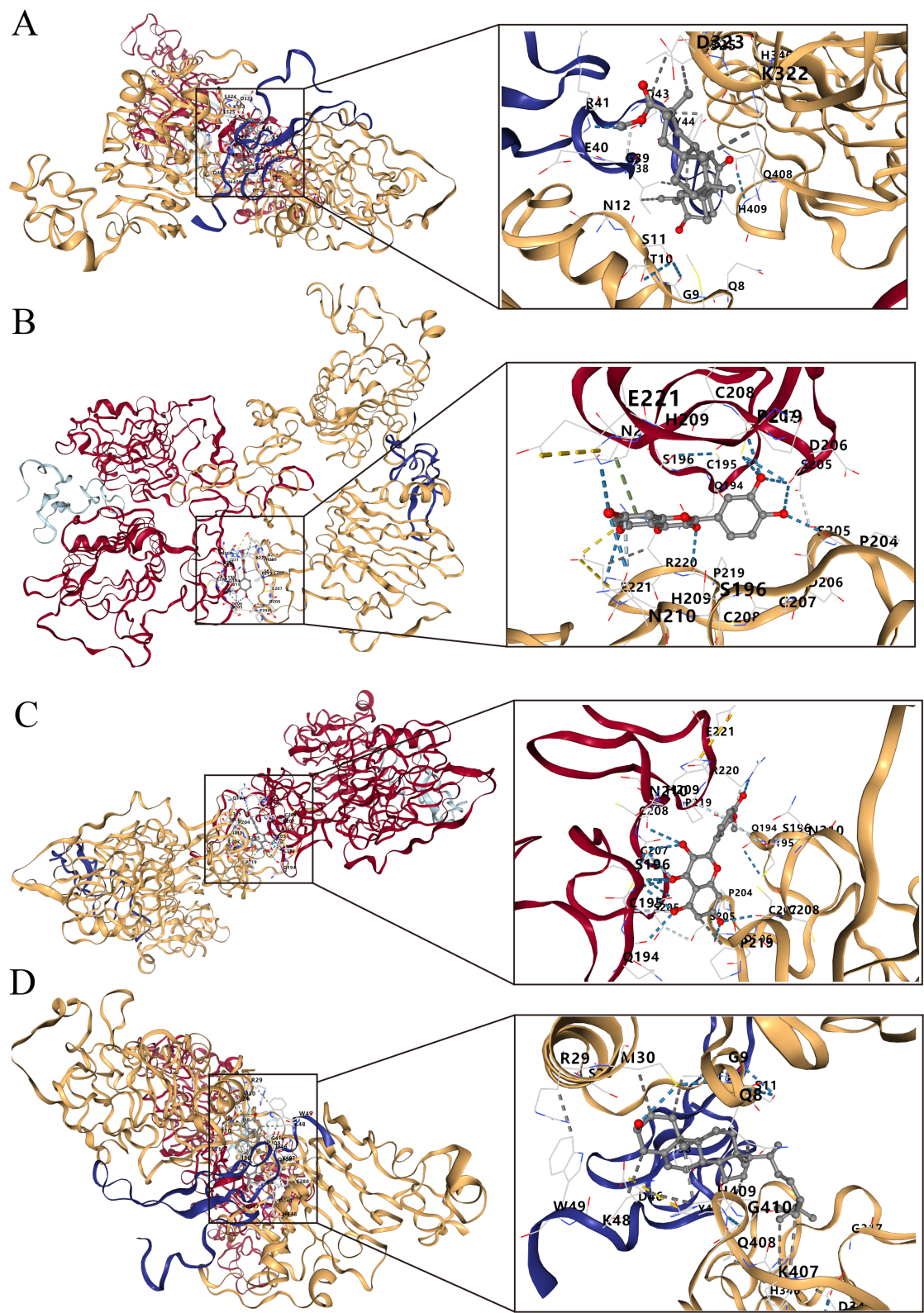


图 4 右归丸中活性成分与核心靶点的分子对接图。A:EGFR 和 Methylglycyrrhetate 的分子对接图。B: EGFR 和 quercetin 的分子对接图。C: EGFR 和 isorhamnetin 的分子对接图。D: EGFR 和 Stigmasterol 的分子对接图。

三、讨论

右归丸作为温补肾阳的经典代表方剂，临床在改善糖尿病肾病患者肾功能、减少蛋白尿方面疗效确切。本研究首次采用网络药理学联合分子对接技术，系统解析右归丸治疗糖尿病肾病的潜在药理机制，

共筛选得到 189 个活性成分、399 个潜在抗糖尿病肾病靶点，明确了以 EGFR、IL1A、CXCL8 为核心的靶标网络，以及 AGE-RAGE、IL-17 等关键调控通路。

“中药-活性成分-靶点”网络拓扑分析显示，槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚为度值排名靠前的核心活性成分，构成右归丸发挥肾脏保护作用的主要物质基础。其中槲皮素、山柰酚为天然黄酮类化合物，已有大量体内外研究证实其在糖尿病肾病中具有显著肾脏保护效应：槲皮素可通过抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 炎症通路，减轻糖尿病肾脏炎症反应与细胞凋亡^[6]；山柰酚可激活 AMPK/Nrf2 通路，缓解氧化应激、铁死亡及炎症损伤，改善糖尿病肾病大鼠肾功能^[7]。豆甾醇等植物甾醇类成分则可通过抗炎、调节胆固醇代谢，激活 Sirt1/PGC-1 α 通路增强足细胞自噬、减轻足细胞损伤^[8]。上述多成分协同作用，体现了右归丸多维度干预糖尿病肾病病理进程的独特优势。

通过综合三种核心算法，本研究精准锁定 EGFR、IL1A 和 CXCL8 三个最核心的治疗靶标。表皮生长因子受体（EGFR）在糖尿病肾病中明显降低^[9]。EGFR 反映了肾脏的滤过功能，有研究发现，经非奈利酮治疗后 EGFR 进一步升高，可提高肾脏滤过能力，维持肾脏正常功能^[10]。因此靶向 EGFR 信号传导被视为逆转糖尿病肾病病程的极具潜力的策略。IL1A 和 CXCL8 是介导早期肾脏炎症风暴的核心促炎细胞因子和趋化因子，能够招募巨噬细胞和中性粒细胞向肾间质浸润，放大局部炎症级联反应^[11, 12]。研究表明，CXCL8 在 2 型糖尿病患者血清中表达增加，刺激中性粒细胞，进一步加剧肾脏损伤，促进糖尿病肾病发展^[13]。研究发现，血清 CXCL8 水平随糖尿病肾病患者病情加重而升高，是影响糖尿病肾病预后不良的危险因素^[14]。有研究发现，经黄连和黄芩治疗后，2 型糖尿病炎症反应明显改善，IL-1 α 表达降低^[15]。

GO 与 KEGG 富集分析全面揭示，右归丸的作用机制涉及高度复杂的信号转导网络。其中，糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路是糖尿病肾病发病机制中最核心的经典通路^[16]。高糖环境下积累的晚期糖基化终末产物（AGEs）与其受体（RAGE）结合，会持续激活下游 NF- κ B 通路，引发严重的氧化应激和炎症反应^[17]。右归丸显著富集于此通路，表明其可能通过干预 AGEs 生成或阻断 RAGE 受体传导，发挥“治本”效应。同时，IL-17 信号通路的富集引起我们的关注。IL-17 作为连接先天免疫与适应性免疫的桥梁，在糖尿病肾病的免疫炎症失衡中扮演关键角色^[18, 19]。有研究发现，外周血 IL-17 动态变化可有效预测 DKD 进展风险，为早期分层干预提供依据^[18]。这提示右归丸不仅能调节代谢，更具有深度的免疫调节功能。此外，脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力等通路的富集，解释了右归丸在保护肾脏的同时，可改善糖尿病肾病患者常见微血管与大血管并发症的原因。

尽管本研究通过多维度的数据挖掘与模拟提供了系统的机制假说，但仍存在一定的局限性。网络药理学本质上属于计算机静态模拟，预测结果可能受到数据库信息更新滞后或算法局限性的影响。未来需进一步构建 DN 动物模型，并结合转录组学或蛋白组学技术，对本研究筛选出的 EGFR/AGE-RAGE 及 IL-17 等核心靶点和通路进行严格的体内外实验验证。

四、结论

综上所述，本研究揭示了右归丸治疗糖尿病肾病的机制是一个涵盖“多成分、多靶点、多通路”的复杂协同网络。右归丸主要通过其富含的槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚等活性群，直接干预以 EGFR、IL1A、CXCL8 为首的关键生物学靶点。其分子机制深入调控了糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 炎症网络以及脂质代谢紊乱等核心病理环节，从而综合发挥抗氧化应激、抑制免疫炎症反应及延缓肾脏纤维化的作用。本研究不仅科学诠释了右归丸“异病同治”的现代生物学内涵，也为中医药靶向治疗糖尿病肾病的临床转化与药物研发提供了具有重要价值的科学依据。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 王雪莹,李潇然,赵进喜,等。网络药理学与分子对接法探究鬼箭羽-牛蒡子药对治疗糖尿病肾病的机制[J].西部中医药,2026,39(3):115-121.
- [2] 裴文丽,张东鹏,史晓伟,等。缺氧诱导因子 1 α 在糖尿病肾病中的作用机制及相关研究进展[J].西部中医药,2026,39(4):81-87.
- [3] 史扬,柳红芳,郭燕,等。糖尿病肾病肾精亏虚证与 TGF- β 1、Klotho、MMP-9、TIMP-1 的相关性研究[J].西部中医药,2026,39(2):136-140.
- [4] 赵康,丘余良,许敏敏,等。右归丸联合常规基础治疗脾肾阳虚型糖尿病肾脏病 G3bA2 期 35 例[J].福建中医药,2023,54(9):1-4.
- [5] 罗成,叶远航,姜成,等。基于网络药理学和实验验证探讨宣白承气汤治疗急性肺损伤的作用机制[J].中国中药杂志,2024,49(16):4329-4337.
- [6] 姜一凡,李小荣,耿嘉逸,等。槲皮素通过抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路减轻糖尿病引起的大鼠肾脏损伤[J].南方医科大学学报,2024,44(9):1769-1775.
- [7] 郭亚莉,刘青,郭辉,等。山柰酚对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠的治疗作用及机制研究[J].天然产物研究与开发,2025,37(3):393-402.
- [8] 胡冬怡,谷东风,刘变玲,等。基于 Sirt1/PGC-1 α 通路探讨豆甾醇对糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的影响[J].天津中医药,2026,43(4):485-490.
- [9] 杨明正,阚林,刘娟,等。TANK 结合激酶 1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 在 2 型糖尿病肾病患者中表达变化及临床意义[J].陕西医学杂志,2026,55(4):550-554,560.
- [10] 赵亚丽,毛莉,李莹,等。非奈利酮治疗老年糖尿病肾病合并高血压的效果及对 UACR、eGFR 水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2026,18(1):192-195.
- [11] GIANNATTASIO S,CORINALDESI C,COLLETTI M,et al.The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil decreases the proinflammatory chemokine IL-8 in diabetic cardiomyopathy:in vivo and in vitro evidence[J].Journal of Endocrinological Investigation,2019,42(6):715-725.
- [12] BALLAK D B,STIENSTRA R,TACK C J,et al.IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease:focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance[J].Cytokine,2015,75(2):280-290.
- [13] CIMINI F A,BARCHETTA I,PORZIA A,et al.Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile[J].Acta Diabetologica,2017,54(10):961-967.
- [14] 赵思育,崔玲娣,哈琼。糖尿病肾病患者血清 CXCL8、LRG1 表达及其与预后的关系[J].临床和实验医学杂志,2025,24(13):1394-1398.
- [15] 章常华,魏悦,操映倩,等。黄芩黄连药对改善 2 型糖尿病 KK-ay 小鼠肝组织炎症作用与 TRAF6、IL1 α 、NF- κ B2、RSK1、RSK2 蛋白表达下调相关[J].时珍国医国药,2021,32(1):61-63.
- [16] 王瑾瑾,牛钰琪,马倩倩,等。基于 AGEs-RAGE 信号转导通路的鬼箭羽干预糖尿病肾病小鼠作

- 用机制研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2025,33 (2):126-134.
- [17] 张建平, 王玮, 石育弘, 等。基于 AGEs-RAGE/NF- κ B 信号通路探讨生肌玉红膏促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面组织愈合的作用机制 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2024,41 (5):1-9.
- [18] 吴阳阳, 吴晓明, 陈海兰, 等。健脾消渴方通过 miR-126/IL-17A 通路对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及肾损伤的影响 [J]. 中医药导报, 2026,32 (3):12-17.
- [19] 华萌。外周血 CD4+/CD8 + 比值联合 IL-10/IL-17 动态变化对糖尿病肾病进展风险的预测价值 [J]. 医药论坛杂志, 2026,47 (3):317-321.

儿童干燥综合征误诊为过敏性紫癜病例报道1例

赵悦^{1,2} 周唯践¹

(1. 云南省中医医院, 云南昆明, 650021; 2. 施甸县木老元卫生院, 云南保山, 678200)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: 干燥综合征 (Sjögren's Syndrome, SS) 是一种主要累及外分泌腺的系统性自身免疫性疾病, 导致黏膜表面严重干燥 (尤其是口干、眼干) 为主, 其在成人, 尤其是中年女性中较为常见, 而在儿童群体中则相对罕见。儿童干燥综合征 (Childhood-onset Sjögren's Syndrome, cSS) 的临床表现与成人存在显著差异, 起病更为隐匿, 且常以非典型的腺体外症状为首表现, 导致诊断困难, 误诊率极高。本文结合一例以双下肢皮疹和关节痛起病、曾长期误诊为过敏性紫癜 (HSP) 的 cSS 病例, 予中医治疗 2 年效果不佳, 最终经实验室检查及病理学检查确诊为 cSS。并对 cSS 的临床特点、诊断及与 HSP 的鉴别要点进行论述, 以提高临床医生对本病的认识, 降低误诊漏诊的概率, 为改善患儿长期预后提供临床依据。

关键词: 干燥综合征; 过敏性紫癜; 误诊误治; 儿童; 病例报道

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1452>

一、引言

干燥综合征 (Sjögren's Syndrome, SS) 是一种系统性自身免疫性疾病, 主要累及外分泌腺 (以唾液腺和泪腺为主), 导致黏膜表面 (尤其是口腔和眼部) 严重干燥。该病好发于中年女性, 但儿童、男性和老年人群也可见。临床表现具有异质性, 可从干燥症状发展为系统性病变 (特征为受累组织的上皮周围淋巴细胞浸润或免疫复合物沉积) 甚至淋巴瘤^[1]。亨诺赫 - 舍恩莱因紫癜又称过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP) 是一种免疫介导的小血管炎, 其临床表现为非血小板减少性紫癜、关节炎或关节痛、腹痛和 (或) 肾脏受累^[2]。由于儿童干燥综合征 (cSS) 发病率低且起病较为隐匿, 当患儿以 HSP 样皮疹为首要表现时, 极易造成诊断的延误和混淆, 这对临床医生诊断疾病充满了迷惑与挑战。本文将云南省中医医院风湿科接诊的 1 例以 HSP 样皮疹为首表现的 cSS 病例报道如下。

作者简介: 赵悦, 女, 医师, 研究方向: 中西医结合风湿免疫疾病诊疗。通信作者: 周唯践, 男, 云南省中医医院 / 云南中医药大学第一附属医院风湿病中心副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治风湿病, E-mail: tidqn@163.com。

基金项目: 无。

二、病例资料

患儿，女，12岁，因“双下肢紫红色皮疹伴四肢关节肿痛反复发作2年余”来诊。患儿于2022年10月无明显诱因双下肢开始出现紫红色瘀点、瘀斑，皮疹分布广泛，由足背向上延伸至小腿，呈红褐相间改变。外院就诊诊断为“过敏性紫癜”。患儿家属为寻求中医药治疗，于2023年3月26日首次至我院皮肤科就诊，皮肤科考虑“过敏性紫癜”，予以凉血止血、健脾固本为治则，予内服中药联合外洗综合治疗；经6月余治疗后皮疹虽可短暂消退，但病情时轻时重，迁延不愈。2023年9月6日转诊至我院儿科就诊，儿科拟诊“肾型过敏性紫癜”，予以儿科专科治疗1年半。治疗期间早期予疏风清热、化湿解毒治法，后期以清营凉血、祛风透络为主，全程顾护脾胃；治疗期间皮疹可短暂消退，但病情仍反复发作。2025年4月儿科完善抗核抗体谱初筛阳性，抗核抗体滴度1:3200（核颗粒型），抗SSA 3+，抗RO-52 3+，抗SSB 3+，予白芍总苷胶囊0.6g 2次/日治疗，皮疹消退效果欠佳，建议至风湿免疫科进一步诊治。

2025年9月16日转入我科就诊，完善相关检查示：抗核抗体初筛阳性，抗核抗体滴度1:3200（核颗粒型）、抗SSA 60抗体98.49AU、抗SSA 52抗体151.96AU、抗SSB抗体53.13AU、类风湿因子IgA 334.79AU/ml，类风湿因子IgG 53.00AU/ml，类风湿因子IgM 258.00AU/ml，ANCA（+）1:32，C-ANCA（+）抗髓过氧化物酶抗体IgG定量24.30AU/ml，尿微量白蛋白25.20mg/L，C3 1.24g/L，C4 0.16g/L，CH50 64.5U/ml，免疫球蛋白：IgG 33.48g/L、IgA 3.32g/L、IgM 1.88g/L，CRP 0.78mg/L，TP 91.7g/L，ALB 42.1g/L，GLB 49.6g/L，A/G 0.8，唇腺活检（图1）：下唇组织，送检唇腺组织大小约4.2mm²，唇腺小叶、导管周围见淋巴细胞、单核细胞，可见9个淋巴细胞聚集灶（每个灶>50个淋巴细胞），FS ≈ 8.6。查体：口腔黏膜干燥、无溃疡及破溃，无龋齿；腮腺无肿大，眼睑无粘液性分泌物，结膜无充血，未触及肿大淋巴结；全身皮肤干燥，双下肢可见青紫色陈旧性皮疹，四肢多选关节压痛。结合患者病史、症状、体征、实验室检查明确诊断为cSS。

根据患儿实验室检查及临床情况诊断为cSS，制定治疗方案：西医予醋酸泼尼松片15mg 1次/日（初始量），泼尼松片每隔2周减量2.5mg，服用3月减停；吗替麦考酚酯胶囊750mg 1次/日，硫酸羟氯喹0.1g 3次/日，口服药物1月后随访，患儿双下肢紫癜样皮疹较前消退，关节疼痛减轻。2025年12月21日复查实验室相关指标示：WBC 4.76 × 10⁹/L，NEUT% 56.10%，NEUT# 2.67，LYMPH% 31.70，LYMPH# 1.51，RBC 5.07 × 10¹²/L，HGB 142g/L，PLT 276 × 10⁹/L，ALT 15U/L，AST 19U/L，C3 1.31g/L，C4 0.20g/L，免疫球蛋白：IgG 28.49g/L、IgA 3.18g/L、IgM 1.86g/L，CRP 0.21mg/L，ESR 37 mm/h。

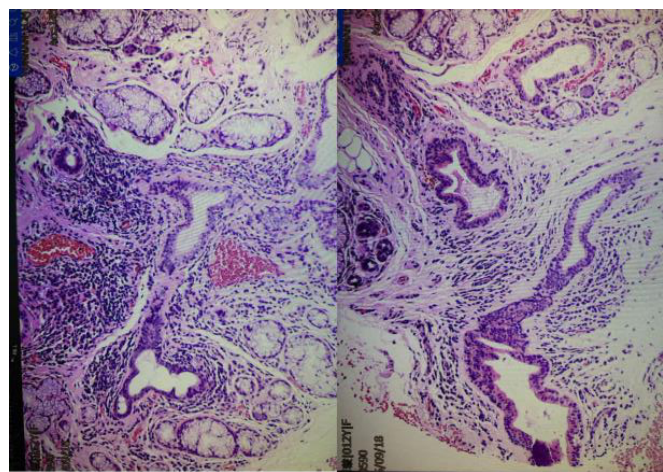


图1 唇腺活检病理表现



图2 A为服药前，B为就诊服药后1月

三、讨论

儿童期发病的原发性干燥综合征(pSS)临床表现不典型,其腺外表现和系统性受累比成人期发病者更为常见。其可引发单核细胞浸润和免疫复合物沉积,累及腺体外器官,导致多系统、多脏器受损(如肌肉骨骼、皮肤、肾脏、神经系统、血液系统等),进而产生一系列全身症状^[3],皮肤受累主要表现为皮肤干燥、雷诺现象、血管炎,亦有皮肤溃疡、荨麻疹样皮肤损害等^[4]。Gong Y等收集并分析了2013年至2020年期间pSS患者的电子病历资料,共纳入39例患者。分析结果显示,主要临床表现为皮疹或紫癜(20例,51.3%),该结果示cSS主要临床表现皮疹或紫癜占比最高^[5]。干燥综合征皮肤粘膜损害一般分为血管炎型和非血管炎型,非血管炎型主要以皮肤干燥和口角炎最为常见^[6]。血管炎型以双下肢紫癜为首要表现,部分患者表现为红斑结节、红斑丘疹或皮肤溃疡缺血^[7]。以双下肢紫癜样皮疹为首表现的SS应与HSP相鉴别。SS除有瘀点、瘀斑的同时合并有外分泌腺受损的表现,如眼干、口干以及免疫学和病理学异常;而SHP除有皮肤紫癜外,同时有关节症状和胃肠道症状,故二者可鉴别。根据Ben Chekaya N等针对2008年5月至2018年11月期间确诊的35例HSP患者的统计结果显示,皮肤、关节、胃肠道及中枢神经系统受累的发生率分别为91.4%、77.1%、54.2%和2.8%^[8]。SS和HSP均有的临床表现除皮肤紫癜外,还有关节疼痛症状。大多数SS患者主要是多关节病变,大小关节均可受累,多呈对称性与非侵蚀性,通常不伴有关节畸形,炎性体征相对较轻,且呈间歇性发作。所有HSP患者都会出现紫癜性皮疹,75%患有有关节炎^[9],HSP患者多以可逆的非对称大关节剧烈疼痛为主,呈一过性、游走性,关节周围伴有明显的肿胀和压痛,常与可触及的紫癜、腹痛等其他症状同时或相继出现。

本例患儿以双下肢紫癜样皮疹伴关节疼痛为首要临床表现,可以考虑SS、SHP、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿性关节炎合并血管炎等疾病,诊断时应仔细评估皮疹的形态和分布,检查关节有无肿胀、压痛、活动受限,关节疼痛为对称性还是非对称性。根据患者病史、症状、体征、实验室检查和病理学检查,最终确诊为cSS。

目前科研和临床上较为广泛的是2002年的美欧共识(AECG)分类标准、2012年的美国风湿病学会(ACR)分类标准、2016年的ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)分类标准。对于儿童pSS来说,现尚无统一国际的儿童pSS诊断标准,应用较多的是2002 AECG标准和2016 ACR/EULAR标准。然而,这些标准的适用性并不理想;其一,儿童pSS口眼干燥症状不如成人常见;其二,诊断性检查的参考范围源于成人研究;其三,儿科患者难以配合标准中的一些诊断性检查。诊断cSS需要临床医生参考诊断标准并结合临床实际调整。在治疗上,尚无标准化的治疗方案,治疗决策主要取决于受累器官和儿童风湿科医生对病情的判断。据调查,治疗儿童SS最常用的药物是羟氯喹、糖皮质激素、甲氨蝶呤、利妥昔单抗和霉酚酸酯^[10]。

回顾本例患儿病程及中医药施治规律:患儿先天禀赋不足,阴虚津亏为本,血热、湿热、瘀毒、风邪为标。早期因阴虚内热、血热妄行、脉络瘀阻,表现为双下肢紫癜样皮疹,故前中期中医治疗始终围绕凉血止血、滋阴化瘀展开;中期外感风热湿毒,邪热深入营血、伏入血络,病机由单纯血热出血转为营热血瘀、风毒伏络、湿热下注,治法随之升级为清营凉血、祛风透邪、解毒通络,虽可短期控制血管炎皮疹,但始终未紧扣干燥综合征核心病机—阴虚津枯、燥毒内蕴、络脉瘀滞,津治标而未固本,故皮疹反复迁延2年之久。

从现代医学角度分析,患儿长期紫癜样皮损本质为cSS介导的小血管炎,持续高低度抗SSA/SSB抗体、高球蛋白血症、类风湿因子多亚型升高、唇腺活检重度淋巴细胞浸润,均支持儿童干燥综合征诊断。前期误诊过敏性紫癜,仅针对血管炎对症凉血止血,未干预自身免疫紊乱,是病情反复的关键病因。

四、结语

综上所述,儿童干燥综合征是一种被严重低估和易误诊的疾病。临床医生应认识到,cSS的临床异质性极强,起病方式常常是“非干燥性”的,典型口干、眼干症状多出现较晚,常以非特异性血管炎、皮疹、关节痛等为首表现。当患儿被诊断为HSP,经常规抗过敏及凉血治疗效果不佳、病程迁延时,临床医生应详细询问病史,打破固有诊断思维,警惕儿童干燥综合征可能。进行深入的自身免疫性疾病筛查,特别是完善自身抗体和唇腺活检,对于明确诊断cSS、避免漏诊误诊、实施正确治疗和改善患儿长期预后至关重要。中医诊疗上也需要区分“血热紫癜”与“燥痹兼瘀斑”,做到辨证溯源、标本兼顾、减少误诊漏诊。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. BMJ. 2012 Jun 14;344:e3821. doi: 10.1136/bmj.e3821. PMID: 22700787.
- [2] Monov S, Todorov T, Monova D. RISK FACTORS IN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA NEPHRITIS[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023, 82: DOI10.1136/annrheumdis-2023-eular.1118.
- [3] IENOPOLIS,CARSON S S E.Extraglandular manifestationsof primary Sjögren's syndrome[J]. OralMaxillofac Surg ClinNorth Am,2014,26(1):91-99.
- [4] 谢璐遥,钟晓鸣,刘铁陵,等.原发性干燥综合征患者腺体外表现的中医治疗进展[J].中国民间疗法,2025,33(19):97-101. DOI:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2025.1928.
- [5] Gong Y, Liu H, Li G, et al. Childhood-onset primary Sjögren's syndrome in a tertiary center in China: clinical features and outcome[J]. Pediatric rheumatology online journal, 2023, 21(1): 11. DOI10.1186/s12969-022-00779-3.
- [6] Soy M, Piskin S. Cutaneous findings in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(8): 1350-1352.
- [7] Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients [J]. Medicine (Baltimore), 2004, 83(2): 96-106.
- [8] Ben Chekaya N, Daada S, Brahim M, et al. Renal involvement in henoch-schönlein purpura[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(SUPPL 1): DOI10.1136/annrheumdis-2021-eular.2670.
- [9] Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura[J]. American family physician, 2009, 80(7): 697-704.
- [10] Randell R L, Stern S M, Van Mater H, et al. Pediatric rheumatologists' perspectives on diagnosis, treatment, and outcomes of Sjögren disease in children and adolescents[J]. Pediatric Rheumatology, 2022, 20(1): 79.

基于心脏磁共振影像组学及特征追踪技术解析肥厚型心肌病心肌异质性的新视角

陆熠婷¹ 周燕锋² 谷凌云¹ 严翼¹ 谢晓平³ 张宇¹

(南通大学附属江阴医院放射科, 江苏江阴, 214400; 2. 江阴泰富临港医院放射科, 江苏江阴, 214400;

3. 中国人民解放军 63680 部队医院放射科, 江苏江阴, 214400)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 应用影像组学技术定量分析肥厚型心肌病 (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) 患者中钆对比剂延迟强化 (late gadolinium contrast enhancement, LGE) 阴性且舒张末期室壁厚度 (End-Diastolic Wall Thickness, EDWT) 正常的“远端心肌” (Remote Myocardium) 微观纹理特征。通过对比瘢痕区、单纯肥厚区和远端心肌的组学差异, 探讨远端心肌微观改变对整体纵向应变 (Global Longitudinal Strain, GLS) 受损的独立影响, 重新评估该区域在 HCM 病理生理中的地位。**材料与方法:** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2025 年 11 月确诊的 120 例 HCM 患者资料。所有患者均行 3.0T 心脏磁共振 (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) 检查。基于 LGE 及 EDWT, 在舒张末期电影图像上将左室心肌分割为 Zone 1 (瘢痕区)、Zone 2 (单纯肥厚区) 和 Zone 3 (远端心肌)。使用 PyRadiomics 提取影像组学特征, 通过 LASSO 回归构建各区域的影像组学评分 (Rad-Score), 并采用多重线性回归分析各区域评分与 GLS 的相关性及独立贡献。**结果:** 纹理分析显示心肌微观结构呈显著的梯度分布 ($P < 0.001$): Zone 3 (远端心肌) 熵值最高 (均值 ≈ 1.41), 显著高于 Zone 1 (瘢痕区, 均值 ≈ 1.15) 和 Zone 2 (单纯肥厚区, 均值 ≈ 0.83)。Zone 3 Rad-Score 与 GLS 呈显著正相关 ($r = 0.523, P < 0.001$), 提示微观纹理紊乱程度与 GLS 恶化密切相关。多因素回归分析表明, Zone 2 (单纯肥厚区, $\beta = 0.30$) 与 Zone 3 (远端心肌, $\beta = 0.29$) 均为 GLS 受损的独立预测因子, 两者贡献度相当; 而 Zone 1 (瘢痕区) 在校正后未显示出统计学显著的独立贡献 ($P > 0.05$)。**结论:** 影像组学分析证实 HCM 患者“外观正常”的远端心肌存在显著的微观结构异常。这种弥漫性的隐匿性病变与显性心肌肥厚共同驱动了整体心功能的恶化, 提示临床评估应关注远端心肌的潜在病理改变。

关键词: 心脏磁共振; 影像组学; 特征追踪; 整体纵向应变; 肥厚型心肌病; 心肌异质性

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1455>

作者简介: 陆熠婷, 女, 主治医师, 研究方向: 心血管系统疾病及并发症的影像诊断, E-mail: 472364620@qq.com。

基金项目: 江苏省卫生健康委研究项目 (编号: Z2021042); 无锡市卫生健康委员会青年项目 (编号: Q202204)。

肥厚型心肌病 (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) 是最常见的遗传性心血管疾病, 其病理特征不仅限于宏观的室壁肥厚, 更涉及微观的心肌细胞排列紊乱及间质纤维化, 是导致青少年及运动员心源性猝死 (Sudden Cardiac Death, SCD) 的首要原因^[1,2]。因此, 精准的风险分层对于改善患者预后具有极高的临床价值。

目前, 具备多参数成像优势的心脏磁共振 (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) 已成为评估 HCM 表型及纤维化特征的“金标准”^[3,4]。尽管国内外最新指南均推荐基于 CMR 的影像学指标指导临床决策, 但在实际应用中, 仅依赖最大室壁厚度或钆对比剂延迟强化 (late gadolinium contrast enhancement, LGE) 等宏观形态学指标仍存在局限性^[5-7]。临床上常观察到一种特殊的“结构-功能不匹配”现象: 部分患者尚未出现显著的室壁增厚或可见的 LGE 瘢痕, 但其心功能已出现早期衰退^[8,9]。大量循证医学证据表明, 整体纵向应变 (Global Longitudinal Strain, GLS) 的受损与不良心血管事件 (MACE) 风险增加密切相关, 且这种功能受损往往早于形态学改变^[10,11]。这一矛盾提示, 在传统影像判定为“正常”的 LGE 阴性非肥厚区, 即“远端心肌” (Remote Myocardium), 可能已发生了隐匿性的病理重构。近年来的研究尝试利用扩散张量成像等高阶技术探索这一区域, 发现了微循环障碍及微结构异常的证据^[12,13]。组织病理学研究也进一步证实, 远端心肌内广泛存在着细胞排列紊乱及细胞外基质扩张^[14,15]。然而, 上述高阶序列对扫描设备要求较高, 且常规增强检查受限于造影剂禁忌症, 限制了其广泛应用。鉴于此, 本研究拟利用临床最普及的 CMR 电影序列挖掘肉眼不可见的深层纹理信息, 通过影像组学技术定量解析 HCM 患者远端心肌的微观特征。通过对比瘢痕区、单纯肥厚区及远端心肌的组学差异, 明确远端心肌微观改变对 GLS 受损的独立贡献, 从而为 HCM 的早期精准识别与风险分层提供一种无需造影剂的新视角。

一、材料与方法

(一) 一般资料

本研究为单中心回顾性研究。纳入 2021 年 1 月至 2025 年 11 月期间在本院确诊的 120 例 HCM 患者。本研究遵守《赫尔辛基宣言》, 经江阴市人民医院伦理委员会批准, 免除受试者知情同意, 批准文号: (2025) 伦审研第 (014) 号。

纳入标准: (1) CMR 证实左心室壁舒张末期不明原因增厚 ($\geq 15\text{mm}$, 或有家族史者 $\geq 13\text{mm}$); (2) CMR 图像质量满足分析要求; (3) 临床资料完整。

排除标准: (1) 继发性左心室肥厚; (2) 存在严重伪影; (3) 合并其他心肌病; (4) 严重肾功能不全; (5) 图像分割困难。

(二) 方法

1. 心脏磁共振图像采集:

所有 CMR 图像均使用 Philips Ingenia 3.0 T 超导磁共振扫描仪 (Philips, Netherlands), 使用相控阵体部线圈, 配合心电门控及呼吸门控技术采集图像。CMR 方案包括电影序列、LGE 序列。

(1) 电影序列: 采用超快速平衡稳态自由进动 (balanced steady-state free precession, bSSFP) 序列采集左室短轴图像, 覆盖二尖瓣环至心尖。扫描参数: 重复时间 (TR) 2.6 ms, 回波时间 (TE) 1.28 ms, 翻转角 45° , 视野 (FOV) $353\text{mm} \times 353\text{mm}$, 矩阵 256×192 , 层厚 8 mm, 层间距 0 mm。

(2) LGE 序列: 经静脉团注钆对比剂 (0.2mmol/kg) 10~15 min 后进行采集, 采用相位敏感反转恢复 (PSIR) 序列。扫描参数: TR 2.5 ms, TE 1.1 ms, 根据 Look-Locker 序列测定 TI 值以获得最佳心肌抑制效果。

2. 图像分割与感兴趣区 (ROI) 定义:

使用 Python SimpleITK 包进行 N4 偏置场矫正。LGE 区域识别在 IntelliSpace Portal 9.0 工作站进行，采用 6-SD 阈值法（信号强度 > 远端心肌均值 + 6 倍标准差）定义阳性区域 [3]。由两名有经验的影像科医师（分别具有 14 年和 8 年心脏影像诊断经验）在双盲法下使用 3D Slicer 软件 (v5.10, <https://www.slicer.org>) 独立完成。本研究的 ROI 勾画基于 2D 舒张末期左室短轴电影图像逐层进行。在具体操作中，医师将 LGE 序列与电影序列在相同解剖层面进行视觉交叉配准。为消除部分容积效应带来的边界噪声，勾画时严格向内退让 1-2 个像素，仔细避开心内膜、心外膜边界及乳头肌，将左室心肌划分为三个区域，见图 1：

(1) Zone 1 (瘢痕区)：LGE 阳性区域。

(2) Zone 2 (单纯肥厚区)：LGE 阴性，且舒张末期室壁厚度（EDWT） ≥ 15 mm（无家族史）或 ≥ 13 mm（有家族史）。

(3) Zone 3 (远端心肌)：LGE 阴性，且 EDWT < 13 mm。

（注：壁厚在 13-14.9mm 之间的节段被视为过渡区域，在本研究的分析中被排除^[4,6]，以确保三个区域定义的纯粹性和对比的鲜明性）。

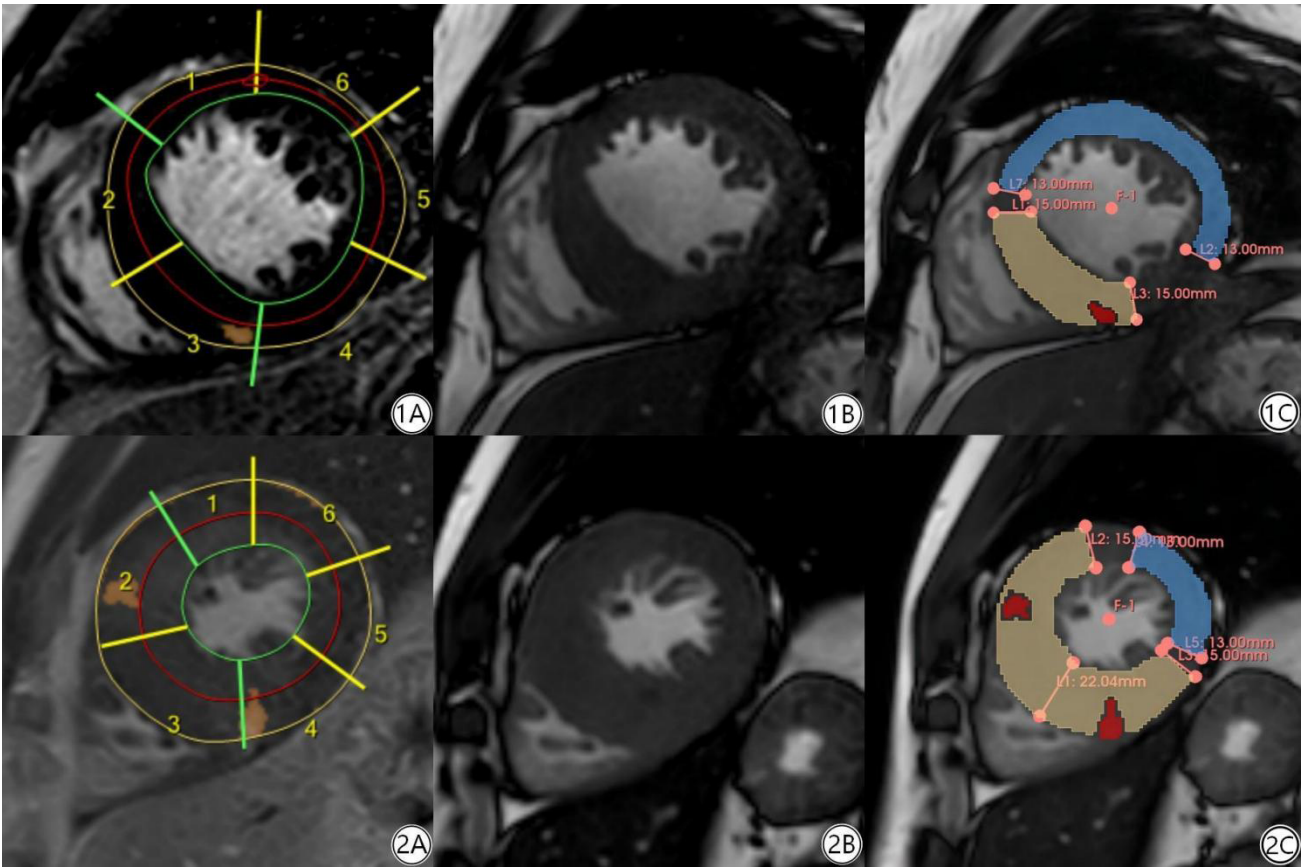


图 1 基于 LGE 及室壁厚度的 ROI 分割示意图 展示两例 HCM 患者左室短轴层面的分割流程。(A) LGE 图像，橙色伪彩示强化病灶；(B) 舒张末期电影原图；(C) 最终分割掩膜：红色为 Zone 1（瘢痕区），黄色为 Zone 2（单纯肥厚区），蓝色为 Zone 3（远端心肌）。红色标线示室壁厚度测量值，用于界定解剖边界。

3. 影像组学特征获取：

使用 PyRadiomics (v3.0.1) 对上述三个 ROI 进行特征提取，流程严格遵循 IBSI 标准^[16,17]。提取特征包括一阶统计、形状及高阶纹理特征（GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, GLDM）共 107 个。为确保特征的鲁棒性，本研究首先进行了观察者间一致性检验。随机抽取 30 例样本由另一名医师独立勾画并提取特征，计算组内相关系数（ICC）。结果显示特征提取的重复性总体良好（平均 ICC = 0.88），剔除 ICC < 0.80 的

13 个不稳定特征，最终保留 94 个特征进入后续分析。

数据预处理：对筛选后的特征进行 Z-score 标准化处理以消除量纲差异，并剔除绝对 Z 值大于 3 的离群值，以最大限度减少极端数据对后续建模产生的偏倚。处理后的数据最终纳入 LASSO 回归模型进行关键特征筛选。

（三）统计学分析

使用 Python (v3.14.2, <https://www.python.org>) 及 scikit-learn, statsmodels 库。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 及 Tukey 事后检验比较各区域纹理特征差异。针对每个区域，以 GLS 为因变量，采用最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归进行特征降维与筛选。在模型构建过程中，采用 5 折交叉验证，并根据 1SE 准则 (1 Standard Error) 确定最佳惩罚参数 (λ)，随后计算各区域的影像组学评分 (Rad-Score)。

经正态性检验确认数据分布后，采用 Pearson 相关分析评估 Zone 3 Rad-Score 与 GLS 之间的相关性。为明确各区域 Rad-Score 对 GLS 功能受损的独立影响，采用多重线性回归模型进行深入分析。鉴于年龄、性别及左室射血分数 (LVEF) 是影响心肌整体应变的已知临床混杂因素，本模型将其作为协变量纳入并进行严格校正。模型结果报告标准化回归系数 (Standardized β)、95% 置信区间 (95% CI) 及确切的 P 值。同时，计算模型中各变量的方差膨胀因子 (VIF) 的具体数值以量化多重共线性程度，设定 $VIF < 5$ 为不存在严重的共线性。双侧检验 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

二、结果

（一）患者一般资料

本研究共纳入 2021 年 1 月至 2025 年 11 月期间确诊的肥厚型心肌病 (HCM) 患者 120 例。研究人群的平均年龄为 (52.77 ± 14.11) 岁，其中男性 66 例 (55.0%)，女性 54 例 (45.0%)。

在血流动力学特征方面,36 例 (30.0%) 患者存在静息或激发状态下的左室流出道梗阻 (LVOTG ≥ 30 mmHg)，其余 84 例 (70.0%) 为非梗阻性 HCM。心脏磁共振 (CMR) 分析显示，患者整体左室收缩功能保留，平均 LVEF 为 (68.00 ± 6.02) %；心肌纤维化程度总体处于中等水平，平均 LGE 负荷为 (11.53 ± 5.95) %，见表 1。

表 1 HCM 患者基线临床资料及 CMR 参数比较 (Mean $\pm$ SD)[n(%)]

一般资料	数值
年龄 (岁)	52.77 $\pm$ 14.11
性别 [n (%)]	
男性	66 (55.0%)
女性	54 (45.0%)
LVOT 梗阻 [n (%)]	
存在梗阻	36 (30.0%)
无梗阻	84 (70.0%)
LVEF (%)	68.00 $\pm$ 6.02
LGE (%)	11.53 $\pm$ 5.95

LVEF: 左室射血分数 ; LGE: 晚期钆增强 ; LVOT: 左室流出道

（二）心肌结构的梯度分布特征

纹理分析显示不同区域间存在显著差异 (ANOVA, $P < 0.001$)，见图 2。Zone 3 (远端心肌) 的熵值最

高（均值≈ 1.41），显著高于 Zone 1（均值≈ 1.15）和 Zone 2（均值≈ 0.83）（ P 均 < 0.01）。Zone 3 的高熵值提示该区域微观结构异质性最高，而 Zone 2 的低熵值则反映了相对均一的组织纹理。

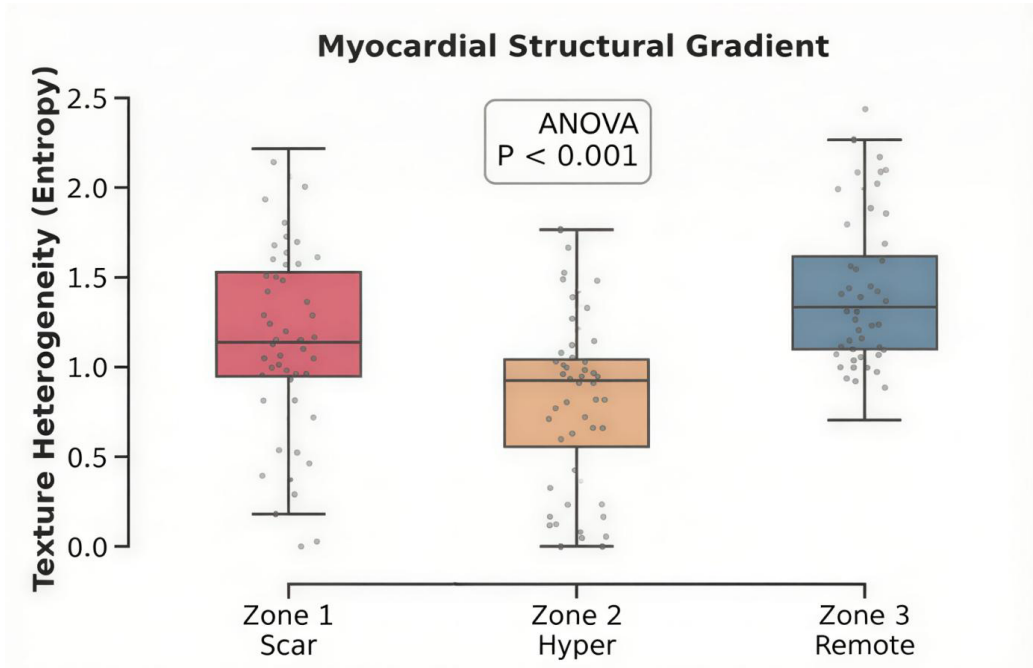


图 2 不同心肌区域纹理异质性（熵）的分布比较。箱体内的横线代表中位数，箱体上下边界分别代表第 75 和第 25 百分位数。Zone 1：瘢痕区；Zone 2：单纯肥厚区；Zone 3：远端心肌；ANOVA：方差分析。

（三）远端心肌影像组学特征与 GLS 的关联性

经 LASSO 回归筛选，共锁定 12 个关键特征用于构建 Zone 3 的 Rad-Score，详见表 2。相关性分析图谱表明，Zone 3 Rad-Score 与 GLS 之间存在稳固的正相关关系（ $r=0.5230$ ， $P < 0.001$ ），见图 3。这一结果意味着，Rad-Score 得分越高，远端心肌的微观纹理紊乱程度越严重，随之而来的 GLS 绝对值降低（即功能恶化）也越明显，证实了远端心肌的微观病理改变与整体心功能的衰退存在紧密的内在耦合。

表 2 构建 Zone 3 Rad-Score 的 12 个关键影像组学特征及权重

特征类别	特征名称	LASSO 回归系数
一阶	Variance	0.215
一阶	Skewness	0.189
GLDM	Dependence Variance	0.253
GLDM	Large Dependence High Gray Level Emphasis	-0.112
GLRLM	Short Run Low Gray Level Emphasis	-0.098
GLRLM	Run Variance	0.155
GLSZM	Small Area Emphasis	0.201
GLSZM	Gray Level Non-Uniformity	0.140
NGTDM	Complexity	0.133
Wavelet-LLH	GLCM Entropy	0.087
Wavelet-HLL	First-order Kurtosis	0.065
LoG (sigma=3)	GLRLM Run Entropy	0.102

LASSO 为最小绝对收缩和选择算子；GLDM 为灰度依赖矩阵；GLRLM 为灰度游程矩阵；GLSZM 为灰度区域大小矩阵；NGTDM 为邻域灰度差分矩阵；GLCM 为灰度共生矩阵；LoG 为拉普拉斯高斯算子。

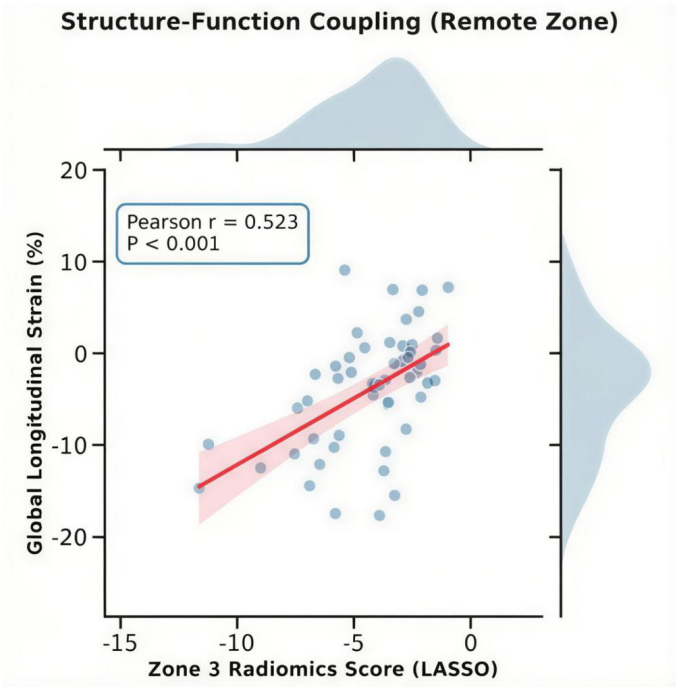


图 3 Zone 3 Rad-Score 与 GLS 的相关性分析。散点图及拟合直线展示了 Zone 3 Rad-Score 与 GLS 呈正相关 ($r=0.523$, $P<0.001$)。浅红色阴影区域代表 95% 置信区间。GLS：整体纵向应变；LASSO：最小绝对收缩和选择算子。

（四）各区域与 GLS 受损的独立关联性

多重线性回归模型 ($R^2 = 0.445$, $P < 0.001$) 的分析结果显示，在剔除年龄、性别及 LVEF 等混杂因素干扰后，Zone 2（单纯肥厚区）与 Zone 3（远端心肌）的 Rad-Score 均被证实为 GLS 的独立预测指标。值得注意的是，二者的标准化回归系数极为接近（Zone 2: $\beta = 0.30$ vs. Zone 3: $\beta = 0.29$, P 均 < 0.05 ），这提示远端心肌微观重构与 GLS 受损的相关性和肥厚区不相上下。相比之下，Zone 1（瘢痕区）在校正模型中并未展现出统计学显著的独立贡献 ($\beta = 0.22$, $P > 0.05$)，见图 4。

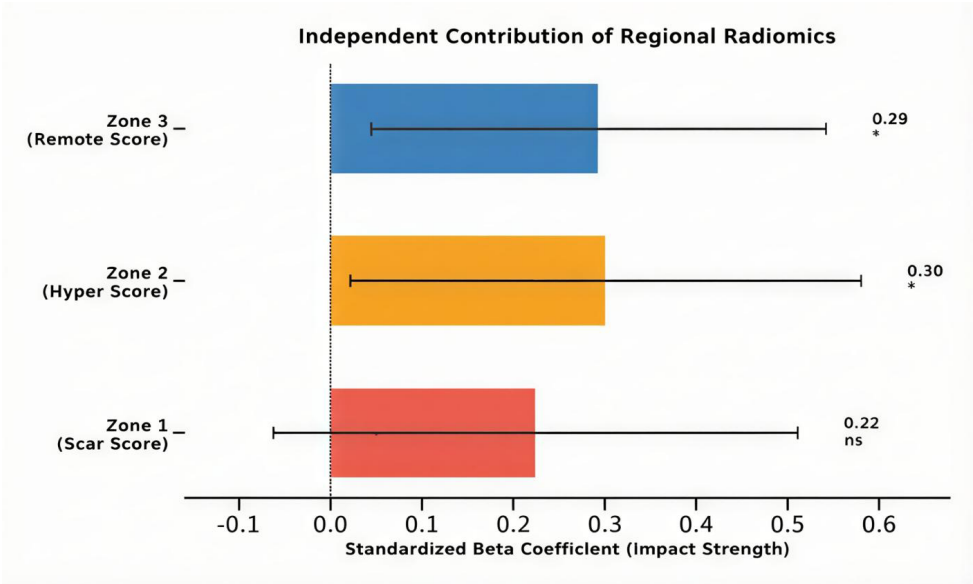


图 4 各区域 Rad-Score 对 GLS 独立贡献的标准化回归系数比较。条形图长度代表多重线性回归模型中各区域 Rad-Score 的标准化 β 系数，误差线代表 95% 置信区间。Zone 1：瘢痕区；Zone 2：单纯肥厚区；Zone 3：远端心肌。*： $P<0.05$ ；ns：无统计学差异 ($P>0.05$)。

三、讨论

本研究利用 CMR 电影序列挖掘人眼无法识别的高维纹理特征,定量解析了 HCM 患者 LGE 阴性且室壁厚度正常的“远端心肌”的微观异质性。数据表明,尽管远端心肌在宏观形态上保持“表型正常”,但其微观纹理熵值却呈现出显著的高异质性模式。回归分析进一步证实,这种隐匿性的微观结构紊乱对 GLS 受损的独立贡献度与显性肥厚心肌相当。这一发现揭示了远端心肌的弥漫性病变是驱动 HCM 心功能早期衰退的关键因素,证实了基于电影序列的影像组学评分可作为一种无需造影剂的新型影像学标志物,用于在形态学重构发生之前的早期风险预警。

尽管 LGE 和 T1 mapping 是量化心肌纤维化的常规手段,本研究特意选择在电影序列图像上进行纹理分析,主要鉴于电影序列是所有 CMR 检查的必备基础序列,挖掘其蕴含的深层纹理信息具有重要的临床转化价值^[18],在无法进行高级序列扫描或造影剂禁忌的场景下,为临床提供关于心肌微观异质性的补充信息。这并非是对金标准的替代,而是对现有常规影像数据的最大化利用。另外,基于其特定的成像物理机制。电影序列的信号强度本质上取决于组织的 T2/T1 比值^[19]。组织病理学研究证实, HCM 患者 LGE 阴性的“远端心肌”并非绝对正常,往往已存在心肌细胞排列紊乱(Myocardial Disarray)及细胞外基质的早期扩张^[14,20]。这种微观层面的结构重构虽然不足以引起肉眼可见的信号强化,但足以改变局部磁场环境及水分子的扩散特性,导致图像像素灰度空间分布的复杂化。因此,基于高信噪比电影图像的纹理特征可作为用于捕捉常规影像难以识别的心肌微观异质性^[5,18,21]。

本研究通过三区域影像组学分析,证实 HCM 患者远端心肌存在广泛的微观结构异常,并揭示了这种隐匿性病变是导致整体心功能恶化的重要因素。传统观点常将 HCM 的病理改变聚焦于肥厚区域^[22-24],但本研究发现 Zone 3(远端心肌)的熵值显著高于瘢痕区和肥厚区,可能是因为本研究采用了严格的 6-SD 阈值定义,因此 Zone 1(瘢痕区)由于主要由致密的替代性纤维化构成,信号相对单一,故熵值较低^[25,26]; Zone 2(单纯肥厚区)则以排列紧密的肥大心肌细胞为主,组织均质性较好,因此熵值最低^[27,28]。反观 Zone 3,其正处于病理重构的动态演变期,正常心肌细胞与弥漫性间质纤维化相互交织^[29,30],这种微观结构上的“斑驳”状态直接导致了影像信号的高度不均一,从而表现为高熵值。这提示高熵值或许可作为识别早期隐匿性病变的一个敏感指标。

在功能关联方面, Zone 3 的微观病变对 GLS 的影响权重($\beta=0.29$)与 Zone 2($\beta=0.30$)相当,这一发现打破了“GLS 受损仅由室壁肥厚决定”的传统认知。我们推测, Zone 2 主要通过细胞的极度肥大改变局部力学传导,而 Zone 3 则通过广泛的微观结构紊乱产生累积性的功能耗损,二者合力导致了心脏整体功能的受损^[31]。这也意味着 Zone 3 Rad-Score 具备潜在的预后指示价值,有望在 LGE 尚未显现的早期阶段识别出高危人群^[32],为抗纤维化治疗的提前介入提供依据^[33,34]。至于 Zone 1 Rad-Score 未显示出独立预测作用,可能与本组样本的总体 LGE 负荷不高(平均 11.5%)且未发展至广泛透壁性瘢痕有关^[35,36]。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,且样本量相对较小,不可避免地存在选择偏倚,结论的普适性有待大样本、多中心的前瞻性队列研究进一步证实;(2)缺乏心内膜心肌活检作为组织病理学对照,虽然影像组学提示了微观结构异常,但未能直接建立组学特征与心肌细胞排列紊乱或弥漫性纤维化程度的病理金标准映射关系;(3)本研究仅在内部数据集中进行了交叉验证,缺乏独立的外部验证集, Rad-Score 在不同磁共振设备及扫描参数下的泛化能力及临床增量价值仍需未来结合多模态数据进一步验证。

综上所述,基于 Cine 序列图像的影像组学分析证实, HCM 患者“外观正常”的远端心肌实则隐藏着显著的微观结构异常。这些弥漫性病变与 GLS 受损的相关性和心肌肥厚相当。临床在评估 HCM 时,不应

再忽视远端心肌这一潜在的风险源。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] DONG Z, TANG Y, SUN P, et al. Early Identification of Myocardial Microstructural Alterations in Hypertrophic Cardiomyopathy with in Vivo Cardiac Diffusion-Tensor Imaging[J/OL]. Radiol Cardiothorac Imaging, 2025, 7(1): e240009 [2026-01-17]. <https://doi.org/10.1148/ryct.240009>. DOI:10.1148/ryct.240009.
- [2] FAHMY A S, ROWIN E J, JAAFAR N, et al. Radiomics of Late Gadolinium Enhancement Reveals Prognostic Value of Myocardial Scar Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2024, 17(1): 16-27. DOI:10.1016/j.jcmg.2023.05.003.
- [3] 中华医学会放射学分会心胸学组, 郑敏文. 肥厚型心肌病心脏磁共振图像标注专家共识 [J]. 磁共振成像, 2025, 16(6): 1-9. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2025.06.001.
- [4] 国家心血管病中心心肌病专科联盟, 中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会”中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023”专家组. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(1): 1-33. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2023.01.001.
- [5] MURRAY C P, TEMPERLEY H C, DOYLE R S, et al. Diagnostic Accuracy of Radiomics Versus Visual or Threshold-Based Assessment for Myocardial Scar/Fibrosis Detection on Cardiac MRI: A Systematic Review[J/OL]. Hearts, 2025, 6(1): 27 [2026-01-17]. <https://doi.org/10.3390/hearts6040027>. DOI:10.3390/hearts6040027.
- [6] OMMEN S R, HO C Y, ASIF I M, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J/OL]. Circulation, 2024, 149(23): e1239-e1311 [2026-01-17]. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001250>. DOI:10.1161/CIR.0000000000001250.
- [7] DENTAMARO I, DICORATO M M, FALAGARIO A, et al. The Evolving Role of Cardiac Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis, Prognosis, and Clinical Practice[J/OL]. Biomedicines, 2025, 13(9): 2138 [2026-01-17]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092138>. DOI:10.3390/biomedicines13092138.
- [8] AZZU A, ANTONOPOULOS A S, KRUPICKOVA S, et al. Myocardial strain analysis by cardiac magnetic resonance 3D feature-tracking identifies subclinical abnormalities in patients with neuromuscular disease and no overt cardiac involvement[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2023, 24(4): 503-511. DOI:10.1093/ehjci/jeac129.
- [9] 张鑫, 方淇民, 龚良庚. 肥厚型心肌病的心脏磁共振成像评估新进展 [J]. 心脑血管病防治, 2025, 25(7): 5-9. DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2025.07.002.
- [10] YANG Y, WU D, WANG H, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2022, 45(12): 1184-1191. DOI:10.1002/clc.23928.
- [11] ROMANO S, JUDD R M, KIM R J, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to

- Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(10): 1419–1429. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.10.024.
- [12] DAS A, KELLY C, TEH I, et al. Phenotyping hypertrophic cardiomyopathy using cardiac diffusion magnetic resonance imaging: the relationship between microvascular dysfunction and microstructural changes[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(3): 352–362. DOI:10.1093/ehjci/jeab210.
- [13] FERREIRA P F, KILNER P J, MCGILL L A, et al. In vivo cardiovascular magnetic resonance diffusion tensor imaging shows evidence of abnormal myocardial laminar orientations and mobility in hypertrophic cardiomyopathy[J/OL]. J Cardiovasc Magn Reson, 2014, 16(1): 87 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0087-8>. DOI:10.1186/s12968-014-0087-8.
- [14] ARIGA R, TUNNICLIFFE E M, MANOHAR S G, et al. Identification of Myocardial Disarray in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Ventricular Arrhythmias[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(20): 2493–2502. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.065.
- [15] HO C Y, ABBASI S A, NEILAN T G, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(3): 415–422. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.
- [16] ZWANENBURG A, VALLIÈRES M, ABDALAH M A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping[J]. Radiology, 2020, 295(2): 328–338. DOI:10.1148/radiol.2020191145.
- [17] TROJANI V, BASSI M C, VERZELLES L, et al. Impact of Preprocessing Parameters in Medical Imaging-Based Radiomic Studies: A Systematic Review[J/OL]. Cancers (Basel), 2024, 16(15): 2668 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.3390/cancers16152668>. DOI:10.3390/cancers16152668.
- [18] PU C, HU X, LV S, et al. Identification of fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a radiomic study on cardiac magnetic resonance cine imaging[J]. Eur Radiol, 2023, 33(4): 2301–2311. DOI:10.1007/s00330-022-09217-0.
- [19] SCHEFFLER K, LEHNHARDT S. Principles and applications of balanced SSFP techniques[J]. Eur Radiol, 2003, 13(11): 2409–2418. DOI:10.1007/s00330-003-1957-x.
- [20] MUSHTAQ S, CHIESA M, NOVELLI V, et al. Role of advanced CMR features in identifying a positive genotype of hypertrophic cardiomyopathy[J/OL]. Int J Cardiol, 2024, 417: 132554 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132554>. DOI:10.1016/j.ijcard.2024.132554.
- [21] 张洪博, 赵蕾, 王浩入, 等. 心脏 MR 平扫电影图像的影像组学特征对肥厚型心肌病患者延迟强化的预测价值 [J]. 中华放射学杂志, 2023, 57(11): 1231–1238. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20230109-00026.
- [22] NAGUEH S F, PHELAN D, ABRAHAM T, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2022, 35(6): 533–569. DOI:10.1016/j.echo.2022.03.012.
- [23] PONTONE G, MUSHTAQ S, AL' AREF S J, et al. The journal of cardiovascular computed tomography: A

- year in review: 2022[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2023, 17(2): 86–95. DOI:10.1016/j.jcct.2023.03.001.
- [24] FEDERSPIEL J M, REIL J C, XU A, et al. Retrofitting the Heart: Explaining the Enigmatic Septal Thickening in Hypertrophic Cardiomyopathy[J/OL]. Circ Heart Fail, 2024, 17(5): e011435 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011435>. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011435.
- [25] LIU Y, LV M, ZHONG J, et al. Cardiac magnetic resonance research advances in myocardial fibrosis of hypertrophic cardiomyopathy[J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1684960 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1684960>. DOI:10.3389/fcvm.2025.1684960.
- [26] XU J, ZHUANG B, SIRAJUDDIN A, et al. MRI T1 Mapping in Hypertrophic Cardiomyopathy: Evaluation in Patients Without Late Gadolinium Enhancement and Hemodynamic Obstruction[J]. Radiology, 2020, 294(2): 275–286. DOI:10.1148/radiol.2019190651.
- [27] DENG J, ZHOU L, LIAO B, et al. Challenges in clinical translation of cardiac magnetic resonance imaging radiomics in non–ischemic cardiomyopathy: a narrative review[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2024, 14(6): 1210–1227. DOI:10.21037/cdt–24–138.
- [28] LIU QM, LU QF, CHAI YZ, et al. Short–axis cine cardiac magnetic resonance images–derived radiomics for hypertrophic cardiomyopathy and healthy control classification [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ (Med Sci), 2024, 44(1): 79–86. DOI:10.3969/J.ISSN.1674–8115.2024.01.009
- [28] 刘启明, 卢启帆, 柴烨子, 等. 心脏磁共振短轴电影成像影像组学鉴别肥厚型心肌病与健康对照 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2024, 44(1): 79–86. DOI:10.3969/j.issn.1674–8115.2024.01.009.
- [29] HESSE K, KHANJI M Y, AUNG N, et al. Assessing heterogeneity on cardiovascular magnetic resonance imaging: a novel approach to diagnosis and risk stratification in cardiac diseases[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2024, 25(4): 437–445. DOI:10.1093/ehjci/jead285.
- [30] SHU S, WANG C, HONG Z, et al. Prognostic Value of Late Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Derived Texture Features in Dilated Cardiomyopathy Patients With Severely Reduced Ejection Fractions[J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 766423 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766423>. DOI:10.3389/fcvm.2021.766423.
- [31] XUE X G, XU X Y, LIN X Y, et al. The value of cardiac magnetic resonance delayed enhancement combined with tissue tracking in discriminating cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy[J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1712928 [2026–01–17]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1712928>. DOI:10.3389/fcvm.2025.1712928.
- [32] MA X, TANG Y, CHEN X, et al. Feature Tracking–Derived Global Longitudinal Strain Enhances Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2026, 19(1): 33–45. DOI:10.1016/j.jcmg.2025.08.019.
- [33] DURMAZ E S, KARABACAK M, OZKARA B B, et al. Machine learning and radiomics for ventricular tachyarrhythmia prediction in hypertrophic cardiomyopathy: insights from an MRI–based analysis[J]. Acta Radiol, 2024, 65(12): 1473–1481. DOI:10.1177/02841851241283041.
- [34] PANICHELLA G, GAROFALO M, SASSO L, et al. Artificial intelligence applications in hypertrophic cardiomyopathy: turns and loopholes[J]. Eur Heart J Digit Health, 2025, 6(5): 853–867. DOI:10.1093/

ehjdh/ztaf086.

- [35] ELLIMS A H, ILES L M, LING L H, et al. Diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy can be identified by cardiovascular magnetic resonance, and is associated with left ventricular diastolic dysfunction[J/OL]. J Cardiovasc Magn Reson, 2012, 14(1): 76 [2026-01-17]. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-76>. DOI:10.1186/1532-429X-14-76.
- [36] CIMINO S, CANALI E, PETRONILLI V, et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(8): 805-811. DOI:10.1093/ehjci/jes295.

米拉贝隆促进输尿管下段结石体外冲击波碎石术后排石疗效的前瞻性观察究

胡翔 赵跃广 舒俊洁 吕海鸥 何宇瀚

(浙江省金华市永康市第一人民医院(杭州医学院附属永康医院)泌尿外科,浙江金华,321300)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探究米拉贝隆联合体外冲击波碎石术治疗输尿管下段结石患者的疗效。**方法:** 纳入 2023 年 4 月至 2025 年 8 月于本院泌尿外科门诊及急诊确诊的 227 例输尿管下段结石病例, 按随机数字表法分为三组: ESWL+ 米拉贝隆组 (85 例)、ESWL+ 坦索罗辛组 (80 例) 和单纯 ESWL 组 (62 例)。比较各组在结石清除率、疼痛评分、排尿感受评分及不良反应发生率等方面的差异。**结果:** 三组患者的结石清除率随观察时间延长均呈上升趋势, 其中 ESWL+ 米拉贝隆组在术后第 3 天、第 7 天及第 14 天的结石清除率均显著高于另外两组, 在疼痛控制方面, ESWL 每日肾绞痛发作次数最多, ESWL+Mirabegron 组每日肾绞痛发作次数最少 (0.7 ± 0.3 vs 0.9 ± 0.5 vs 1.3 ± 0.4 ; $P < 0.01$)。ESWL+Mirabegron 组视觉模拟评分 VAS 评分 (2.8 ± 0.5), 排尿感觉评分 (1.5 ± 0.7) 依次明显优于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组 ($P < 0.05$), 各组不良反应发生率 (如血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘) 无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 对于输尿管下段结石患者, 米拉贝隆联合体外冲击波碎石术可显著提升结石清除效率、缩短排石病程, 并有效缓解疼痛, 且不增加不良反应率, 是一种更为优化的治疗方案。

关键词: 输尿管下段结石; 体外冲击波碎石术; 米拉贝隆; 坦索罗辛

DOI: <https://doi.org/10.62177/fedt.v2i3.1488>

一、引言

泌尿系统结石是泌尿外科临床中极为普遍的疾病, 近年来全球患病率持续攀升^[1-4]。输尿管结石约占全部泌尿系结石的 20%, 其中位于输尿管远端的比例高达 70%, 原因在于输尿管膀胱交界处解剖结构较

作者简介: 何宇瀚 (1991-), 男, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系结石; 前列腺增生, E-mail: ykminwkyh@163.com。

基金项目: 《米拉贝隆联合体外冲击波碎石术治疗输尿管下段结石患者的疗效研究》(项目编号: 2023-4-290)。

为狭窄。患者通常表现为肾绞痛、血尿及膀胱刺激症状，严重影响生活质量^[5-7]。

ESWL 凭借无需住院、无需全身麻醉、创伤轻微及费用较低等优势，常被患者作为首选方案^[8,9]。ESWL 通过将结石碎裂为更小的碎片从而促进其排出，但残余碎片常导致持续症状或需要二次干预。为提高 ESWL 术后结石排出率，临床医师开始尝试多种辅助手段，其中药物排石治疗（MET）是目前最常用的方法。坦索罗辛作为 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂，是应用最广泛的 MET 药物^[10,11]，可松弛输尿管平滑肌、减轻痉挛，从而促进结石排出。

米拉贝隆作为一种 β_3 -肾上腺素能受体（ β_3 -ARs）激动剂，主要应用于膀胱过度活动症的治疗^[12]。值得关注的是，人体输尿管的尿路上皮及平滑肌中同样检测到了 β_3 肾上腺素能受体的表达，提示其可能在调节输尿管运动方面发挥潜在作用^[13]。基于此，本研究旨在探索米拉贝隆联合 ESWL 能否进一步加速输尿管下段结石患者的排石过程^[14-16]，基于此，本研究旨在探索米拉贝隆联合 ESWL 能否进一步加速输尿管下段结石患者的排石过程，为临床提供更优的排石策略。

二、资料与方法

（一）一般资料

2023 年 4 月至 2025 年 8 月，本研究前瞻性纳入于我院泌尿外科门诊及急诊确诊为输尿管下段结石的患者共 227 例。采用随机数字表法将其分为三组：ESWL+ 米拉贝隆组（85 例）、ESWL+ 坦索罗辛组（80 例）、单纯 ESWL 组（62 例）。各组基线资料如下：ESWL+ 米拉贝隆组男 52 例、女 33 例，年龄 29~58 岁，均值（ 43.37 ± 2.37 ）岁；ESWL+ 坦索罗辛组男 46 例、女 34 例，年龄 27~59 岁，均值（ 42.67 ± 2.61 ）岁；单纯 ESWL 组男 34 例、女 29 例，年龄 28~59 岁，均值（ 42.69 ± 2.83 ）岁。三组在年龄、性别等基础数据上差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。本研究符合 1964 年赫尔辛基宣言，并已获得永康市第一人民医院（杭州医学院附属永康医院）伦理委员会批准（伦理批号：YKSDYRMYEC2023-KT-HS-012-01）。常规评估包括病史采集、体格检查、血常规及尿常规等。

1. 纳入标准：

（1）年龄介于 18 至 70 岁之间；（2）经非增强螺旋 CT 检查明确诊断为输尿管下段结石（结石位于骶髂关节下缘至膀胱入口之间）；（3）肝肾功能正常。

2. 排除标准：

（1）重度肾积水；（2）合并泌尿系统畸形或特殊类型结石；（3）合并出血性疾病或凝血功能障碍者，合并器官功能不全或心肺功能衰竭者；（4）有输尿管手术史。若患者合并尿路感染，须在感染完全控制后方可入组。

（二）方法

1. ESWL 组

ESWL 治疗：操作前嘱患者适量饮水使膀胱充盈，使用德国西门子体外冲击波碎石机。根据结石位置及患者体型选择合适体位，采用 B 超定位，探头与皮肤成 30° 扇形扫查，沿扩张的肾盂输尿管寻找强回声光斑（后伴彗尾征）。确认结石位置后，调整聚焦点重合，保证耦合良好后启动碎石。术中若结石移位或分散，及时调整冲击波聚焦点。能量逐步递增，每 200~300 次冲击增加 2~2.5 kV，频率 90~120 次/分，单次治疗总冲击次数不超过 3000 次，平均 1800 次。三组 ESWL 操作流程完全一致。

2. ESWL+Tamsulosin 组

Tamsulosin 治疗：在 ESWL 治疗基础上，患者每日口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊（安斯泰来制药，国药准字 H20000681，规格 0.2 mg/粒），每次 0.2 mg，每日 1 次。

3. ESWL+Mirabegron 组

Mirabegron 治疗：在 ESWL 治疗基础上，患者每天口服米拉贝隆缓释片（生产厂家：江苏华鑫制药有限公司，国药准字 H20244419，规格：50mg*14）50mg，每天一次。

（三）观察指标

- 1. 评估三组临床疗效，包括排石率、其中排石率为治疗后的第 3 天、第 7 天、第 14 天的结石清除率及肾绞痛发生次数。
- 2. 评估三组疼痛程度、排尿感觉情况、结石排出时间，结石排出过程中的疼痛程度采用视觉模拟评分表（Visual Analog Scale，VAS），满分十分，成反比；排尿感觉采用尿感觉量表（Urinary Sensation Scale，USS）评分，满分 5 分，1 分为无尿急，5 分为尿失禁。
- 3. 评估三组并发症发生，包括血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘。

（四）统计学方法

采用 SPSS21.0 进行统计学处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料用百分数（%）表示，比较用 χ^2 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

三、资料与方法

（一）三组临床疗效

三组排石率随时间增长逐渐提高，且 ESWL+Mirabegron 的 3d 排石率、7d 排石率、14d 排石率分别高于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组，ESWL 每日肾绞痛发作次数最多，ESWL+Mirabegro 组每日肾绞痛发作次数最少（ 0.7 ± 0.3 vs 0.9 ± 0.5 vs 1.3 ± 0.4 ；P<0.01）。见表 1。

表 1 两组临床疗效

结局指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	χ^2	P 值
无结石率（SFR），n(%)					
第 3d 随访	18 (21.18)	14 (17.50)	8 (12.90)	1.69	0.024
第 7d 随访	31 (36.47)	22 (27.50)	13 (20.97)	4.33	0.019
第 14d 随访	62 (72.94)	49 (61.25)	30 (48.39)	9.22	0.014
肾绞痛发作次数（次/天）	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.4	-	<0.01

（二）三组疼痛程度、排尿感觉情况、并发症的发生

ESWL+Mirabegron 组 VAS 评分（ 2.8 ± 0.5 ），排尿感觉评分（ 1.5 ± 0.7 ）依次明显优于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组（P < 0.05），各组不良反应发生率（如血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘）无显著差异（P>0.05）。2 周后，仍未排出结石的患者行输尿管镜钬激光碎石术，术中发现这些患者均存在不同程度的输尿管水肿及狭窄。

表 2 三组临床结局比较

指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	P 值
VAS（分）	2.8 ± 0.5	3.5 ± 1.0	4.9 ± 1.1	< 0.001
USS（分）	1.5 ± 0.7	2.1 ± 0.9	2.9 ± 0.8	< 0.001
不良反应，n				
血尿	4	4	6	

指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	P 值
输尿管损伤	0	1	0	
体位性低血压	2	6	1	
口干	4	2	1	
头痛	2	4	3	
便秘	3	2	3	

四、讨论

尿路结石症是泌尿系统最常见的疾病之一，全球发病率持续上升^[2]。EAU 指南推荐 ESWL 作为直径小于 1 cm 的输尿管结石的一线治疗方案。目前，体外冲击波碎石术已在全球范围内广泛用于治疗输尿管结石，其疗效受患者选择及操作者技术水平等因素影响。ESWL 的目标是将结石粉碎至足够小的碎片，使其可随尿液自然排出。然而，临床实践中仍有部分患者术后残留结石碎片。为解决这一问题，临床上已探索了多种辅助策略，包括水化、强制利尿、体位引流、叩击治疗及 MET 等^[17,18]。

MET 通过松弛输尿管平滑肌、减轻痉挛来促进结石排出，从而降低手术干预需求。MET 药物主要包括 α 肾上腺素能受体拮抗剂、钙通道阻滞剂及磷酸二酯酶 5 型抑制剂^[19,20]。因此，在 ESWL 术后采取药物辅助排石具有重要临床意义。坦索罗辛作为 α -受体阻滞剂，可选择性阻断输尿管平滑肌上的 α 受体，松弛平滑肌、降低输尿管内压并解除痉挛，从而促进碎片排出，但其对膀胱功能及输尿管蠕动的调节相对单一^[21]。

米拉贝隆作为 β_3 肾上腺素能受体激动剂，临床主要用于 OAB 的治疗^[13]。米拉贝隆是 β_3 -肾上腺素能受体激动剂，作用于膀胱逼尿肌的 β_3 -受体，使逼尿肌松弛，增加膀胱容量，降低膀胱内压力^[13]。激活该受体后，通过细胞内信号通路降低平滑肌细胞内钙离子浓度，进一步松弛输尿管平滑肌，扩大管腔，减小结石通过时的阻力，促进结石向膀胱方向移动。基于此药理机制，多位研究者提出米拉贝隆可作为 MET 候选药物^[14-16]。

本研究结果显示，联合米拉贝隆治疗组的各时段排石率均优于坦索罗辛组及单纯 ESWL 组，且肾绞痛频繁发生比例更低。分析其原因，米拉贝隆可同时作用于膀胱逼尿肌和输尿管平滑肌，优化尿路整体动力学，为结石排出创造更有利的环境；而坦索罗辛仅局限于输尿管 α 受体阻断，对尿路整体动力学调节不够全面。在疼痛控制方面，米拉贝隆能有效降低膀胱及输尿管压力，减少平滑肌痉挛，并通过保护尿路黏膜、减轻炎症反应来缓解疼痛，从而减少镇痛药使用量^[22]。相比之下，坦索罗辛对 ESWL 术后黏膜损伤所致疼痛的缓解作用较弱。在并发症方面，米拉贝隆由于改善了尿路动力学并减轻了黏膜炎症，降低了血尿、肾绞痛及石街形成的风险；而坦索罗辛主要作用于平滑肌，对黏膜保护和炎症调控作用有限，因而并发症控制效果稍差。以上结果均支持米拉贝隆联合 ESWL 在排石效率、排石时间及疼痛管理方面具有显著优势。

综上所述，对于输尿管下段结石患者，米拉贝隆联合体外冲击波碎石术能够显著提升临床疗效，提高结石清除率，缩短排石周期，并有效降低疼痛程度及并发症发生率，值得临床推广。

尽管本研究采用了较为严格的纳入与排除标准以减少混杂因素的影响，仍存在以下局限性：第一，当患者发生肾绞痛时，建议其利用消炎痛栓塞肛止痛对症治疗，这可能对研究结局产生一定影响；第二，未对结石成分及密度进行分层，可能影响 ESWL 的治疗反应；第三，USS 及 VAS 评分均为患者主观评估，

个体耐受差异较大,缺乏更为客观的评价指标;第四,本研究为单中心研究,未来尚需开展多中心研究,以进一步评估米拉贝隆的疗效与安全性。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis[J]. J Nephrol, 2001, 13(S45–S50).
- [2] Qian X, Wan J, Xu J, et al. Epidemiological trends of urolithiasis at the global, regional, and national levels: a population-based study[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 6807203.
- [3] Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(7): 535–543.
- [4] Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, et al. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030[J]. Eur Urol, 2014, 66(4): 724–729.
- [5] Li J, Jiang C, Liao X, et al. Ureteral inflammatory edema grading clinical application[J]. Front Surg, 2023, 9: 1038776.
- [6] Yamaguchi K, Minei S, Yamazaki T, et al. Characterization of ureteral lesions associated with impacted stones[J]. Int J Urol, 1999, 6(6): 281–285.
- [7] Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones[DB/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2018(4).
- [8] Rassweiler J, Rieker P, Rassweiler–Seyfried MC. Extracorporeal shock-wave lithotripsy: is it still valid in the era of robotic endourology? Can it be more efficient?[J]. Curr Opin Urol, 2020, 30(2): 120–129.
- [9] Skolarikos A, Neisius A, Petř í k A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis[C]//EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
- [10] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones[J]. J Urol, 2003, 170(6): 2202–2205.
- [11] Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence?[J]. Eur Urol, 2009, 56(3): 455–471.
- [12] Dehvari N, da Silva Junior ED, Bengtsson T, et al. Mirabegron: potential off target effects and uses beyond the bladder[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(21): 4072–4082.
- [13] Matsumoto R, Otsuka A, Suzuki T, et al. Expression and functional role of β 3–adrenoceptors in the human ureter[J]. Int J Urol, 2013, 20(10): 1007–1014.
- [14] Sayed MAB, Moeen AM, Saada H, et al. Mirabegron as a medical expulsive therapy for 5–10 mm distal ureteral stones: a prospective, randomized, comparative study[J]. Urol J, 2022, 48(3): 209.
- [15] Tang QL, Wang DJ, Zhou S, et al. Mirabegron in medical expulsive therapy for distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study[J]. World J Urol, 2021, 39(12): 4465–4470.
- [16] Solakhan M, Bayrak O, Bulut E. Efficacy of mirabegron in medical expulsive therapy[J]. Urolithiasis, 2019,

47(3): 303–307.

- [17] Adamu B, Alhassan SU, Effa EE. Adjunctive medical expulsive therapy for kidney and ureteral stone fragments following shock wave lithotripsy[DB/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5).
- [18] Li M, Wang Z, Yang J, et al. Adjunctive medical therapy with α -blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122497.
- [19] Jones JB, Dula DJ. The efficacy of sublingual hyosecyamine sulfate and intravenous ketorolac tromethamine in the relief of ureteral colic[J]. Am J Emerg Med, 1998, 16(6): 557–559.
- [20] Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker--Tamsulosin[J]. Int Urol Nephrol, 2002, 34(1): 25–29.
- [21] Ye Z, Yang H, Li H, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic[J]. BJU Int, 2011, 108(2).
- [22] 毛敏, 唐浩桐, 陈彩霞, 等. 米拉贝隆联合坦索罗辛治疗输尿管支架管相关症状的随机对照研究 [J]. 四川医学, 2023, 44(9): 901–905.

期刊简介

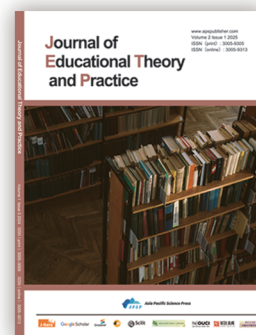
Asia Pacific Economic and Management Review（亚太经济与管理评论）是一本国际化的、同行评审的开放获取期刊，双月刊（英文）。专注于企业行为和金融行为的理论与应用研究。该期刊旨在推动商业经济学和管理领域的研究，主要涵盖但不限于以下领域：会计与财务管理、经济学、人力资源管理与组织行为、信息管理、国际商务、战略与创新、管理科学与运营管理、市场营销与零售、绿色金融。



Critical Humanistic Social Theory（人文社会理论批判）是一本发表使用定量或定性研究方法进行社会科学研究的论文的期刊，季刊（英文）。期刊鼓励学者从批判性视角探索社会科学理论，并专注于跨学科研究，解决传统学科之间的交叉问题。主要涵盖但不限于以下领域：哲学与伦理学、社会科学、文化与艺术、政治经济学、传播学。



Journal of Educational Theory and Practice（教育理论与实践杂志）是一本国际性、同行评审、开放获取的期刊，季刊（英文），旨在促进对当代教育的评价性、综合性、理论性和方法论研究。主要涵盖但不限于以下领域：教育基本理论、学前教育、中等教育、高等教育、道德教育、教育管理、课程与教学论、教育技术与创新、特殊教育等。



Journal of Advances in Engineering and Technology（工程技术进展）是一本国际化的、同行评审的、开放获取的期刊，季刊（英文），发表电子研究与应用领域的原创文章、综述、简讯、案例研究和来信。主要涵盖但不限于以下领域：土木工程、机械工程、电气工程、化学工程、航空航天工程、计算机科学和工程、材料科学与工程、生物医学工程、机器人和自动化。



Advances in Management and Intelligent Technologies（管理与智能技术进展）是一本国际性、同行评审、开放获取的学术期刊，双月刊（英文），由福建中电海峡智能装备研究院主办，亚太科学出版社出版与发行。专注于管理和智能技术领域的最新研究，旨在推进管理、技术创新和智能发展的理论和应用研究。主要涵盖但不限于以下领域：商业管理和创新、管理决策与智能技术、计算机科学和技术、数据科学与信息工程、智能环境技术、可持续发展与生态工程、智能系统和自动化、智能感知与控制。



Asia Pacific Journal of Clinical Medical Research（亚太临床医学研究杂志）是一本国际化的、同行评审的开放获取期刊，双月刊（英文），致力于推动多学科领域的临床医学研究。主要涵盖但不限于以下领域：临床实践与患者护理、医学研究与证据、医学伦理与决策、临床试验与干预、医疗保健管理、公共卫生与预防、医学教育与技术、特殊领域与罕见病等。



《**亚太教育研究**》是一本面向教育理论与实践领域的国际化、同行评审、开放获取学术期刊，双月刊（中文），致力于刊载教育改革、教学方法、教育公平与教育政策等方面的高水平研究成果。期刊关注亚太地区教育发展的现实需求与制度变革，倡导理论探索与实践经验并重，鼓励多元文化、比较教育与跨学科视角下的原创研究，旨在为推动区域教育创新与政策优化提供学术支撑。主要涵盖但不限于以下领域：教育理论与教育哲学、教学设计与教学方法研究、教师教育与专业发展、教育评估与课程改革、教育技术与数字学习、教育政策与制度研究、比较教育与国际教育合作、终身教育与成人教育、亚太地区教育改革实践。



《**亚太经济与社会发展研究**》是一本面向国内外学术界公开发行的国际化、同行评审、开放获取期刊，双月刊（中文），致力于刊载经济与社会发展领域具有理论深度与实践价值的原创研究成果。期刊聚焦亚太地区的经济行为、社会结构变迁、政策创新与区域协调发展等议题，鼓励采用交叉学科视角，推动经济学、社会学、管理学及相关学科的融合研究旨在为区域协调发展与社会进步提供理论支撑与实践参考。主要涵盖但不限于以下领域：宏观经济政策、企业行为、社会治理、公共服务、城乡发展与社会公平等领域等。

