

· 心房颤动 ·

人口学特征对老年非瓣膜性心房颤动住院患者出院时被处方口服抗凝药的影响



扫描二维码
查看原文

曹悦^{1,2}, 冯悦悦³, 杜为¹, 贺彤彤¹, 王萌¹, 李静³, 费亚兰¹, 杨浩¹
董庆山¹, 李世杰¹, 李先进¹, 韩冰¹

【摘要】 目的 分析人口学特征对老年非瓣膜性心房颤动(以下简称房颤)住院患者出院时被处方口服抗凝药(OAC)的影响。方法 本研究为回顾性研究。选取2017年7月至2019年12月在徐州市中心医院心内科住院的老年(年龄 ≥ 75 岁)非瓣膜性房颤患者752例,根据出院时是否被处方OAC将患者分为被处方OAC组($n=469$)和未被处方OAC组($n=283$),被处方OAC组又被分为华法林亚组($n=271$)和新型口服抗凝药(NOAC)亚组($n=198$)。收集所有患者的病例资料,包括人口学特征、临床特征、实验室和影像学检查结果、其他药物使用情况。老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。结果 本组患者未被处方OAC者占比为37.6%(283/752)。未被处方OAC组和被处方OAC组患者年龄、居住地、医保类型、受教育程度、房颤类型、房颤发病时间、有脑卒中史者占比、有肿瘤史者占比、有出血史者占比、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史、HAS-BLED出血风险评分、肌酐、左心房前后径及使用控制心室率药物、抗血小板药物者占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、居住地、受教育程度为初中及以上、房颤类型、有脑卒中史、有肿瘤史、有出血史、肌酐及使用抗血小板药物是老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素($P<0.05$)。NOAC亚组患者年龄为75~79岁、居住地为农村、医保类型为城乡居民医保、受教育程度为小学及以下者占比低于华法林亚组,受教育程度为初中及高中、专科及以上者占比高于华法林亚组($P<0.05$)。结论 37.6%的老年非瓣膜性房颤住院患者出院时未被处方OAC。年龄、居住地及受教育程度是老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素,而华法林仍是目前最常用的OAC,尤其是居住地为农村、医保类型为城乡居民医保、受教育程度为小学及以下的患者。

【关键词】 心房颤动;老年人;口服抗凝药;影响因素分析;人口学特征

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.110

曹悦, 冯悦悦, 杜为, 等. 人口学特征对老年非瓣膜性心房颤动住院患者出院时被处方口服抗凝药的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 14-18, 28. [www.syxnf.net]

CAO Y, FENG Y Y, DU W, et al. Influence of demographic characteristics on prescriptions of oral anticoagulants at discharge in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 14-18, 28.

Influence of Demographic Characteristics on Prescriptions of Oral Anticoagulants at Discharge in Elderly Hospitalized Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation CAO Yue^{1,2}, FENG Yueyue³, DU Wei¹, HE Tongtong¹, WANG Meng¹, LI Jing³, FEI Yalan¹, YANG Hao¹, DONG Qingshan¹, LI Shijie¹, LI Xianjin¹, HAN Bing¹

1. Division of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

2. Department of Cardiology, Bengbu First People's Hospital, Bengbu 233099, China

3. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: HAN Bing, E-mail: hbing777@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the influence of demographic characteristics on the prescriptions of oral anticoagulants (OAC) at discharge in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** A total of 752 elderly patients (75 years and over) with NVAF hospitalized in Department Cardiology of Xuzhou Central Hospital from July 2017 to December 2019 were enrolled in this retrospective study. The patients were divided into OAC prescription group ($n=469$) and OAC non-prescription group ($n=283$) based on medical orders at discharge. In the OAC prescription group, warfarin and

基金项目: 江苏省干部保健科研课题 (BJ19007)

1.221009江苏省徐州市中心医院心脏诊疗中心 2.233099安徽省蚌埠市第一人民医院心内科 3.233030安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院研究生院
通信作者: 韩冰, E-mail: hbing777@hotmail.com

novel oral anticoagulants (NOAC) were prescribed for 271 and 198 patients, respectively. The case data, including demographic characteristics, clinical features, laboratory and imaging findings, and use of other medications were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of prescriptions of OAC in elderly hospitalized patients with NVAf. **Results** In this study, 37.6% (283/752) of patients enrolled were not prescribed OAC at discharge. There were significant differences in age, living location, type of health insurance, education level, type of atrial fibrillation, duration of atrial fibrillation, the proportion of patients with stroke history, tumor history and bleeding history, history of percutaneous coronary intervention, HAS-BLED bleeding risk score, creatinine, left atrial diameter, the proportion of patients using antiarrhythmic drugs and antiplatelet agents between OAC prescription group and OAC non-prescription group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, living location, education level of junior middle school or above, type of atrial fibrillation, history of stroke, history of tumor, history of bleeding, creatinine, and use of antiplatelet agents were influencing factors of the OAC prescription in elderly hospitalized patients with NVAf at discharge ($P < 0.05$). Compared to the patients prescribed warfarin, the proportion of patients aged 75 to 79, living in rural areas, having medical insurance for urban and rural residents, with education level of primary school and below in patients prescribed NOAC was lower, and the proportion of patients with education level of junior and senior high school, junior college or above was higher ($P < 0.05$). **Conclusion** There were 37.6% of elderly patients with NVAf not prescribed OAC at discharge. Age, living location and education level are the influencing factors of prescription of OAC in elderly hospitalized patients with NVAf. Warfarin is still the most commonly used OAC at present, especially for patients with medical insurance for urban and rural residents, living in rural areas and education level of primary school or below.

【 Key words 】 Atrial fibrillation; Aged; Oral anticoagulants; Root cause analysis; Demographic characteristics

心房颤动(以下简称房颤)是临床最常见的持续性心律失常,其患病率随年龄增长而升高,其中>80岁老年人房颤患病率高达7.5%^[1]。房颤患者卒中中发生风险是无房颤患者的5~6倍^[2],而口服抗凝药(oral anticoagulants, OAC)可有效预防卒中^[3],目前国内外指南一致推荐对伴有卒中风险的房颤患者进行抗凝治疗,年龄≥75岁的老年房颤患者如无禁忌证则应进行抗凝治疗^[4-5]。但在真实世界中,老年房颤患者抗凝治疗不足情况尤为突出,行抗凝治疗者仅占14%~32%^[6-7],究其原因可能与就诊时未被处方OAC、后期自行停药有关。目前,国内关于人口学特征对老年房颤患者被处方OAC影响的研究报道少见。基于此,本研究分析了人口学特征对老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究。选取2017年7月至2019年12月在徐州市中心医院内科住院的老年非瓣膜性房颤患者752例,根据出院时是否被处方OAC将患者分为被处方OAC组($n=469$)和未被处方OAC组($n=283$),被处方OAC组又被分为华法林亚组($n=271$)和新型口服抗凝药(novel oral anticoagulant, NOAC)亚组($n=198$)。纳入标准:(1)年龄≥75岁;(2)临床资料完整。排除标准:(1)既往或本次住院期间接受房颤射频消融术和/或左心耳封堵术者;(2)住院前或住院期间发生严重出血或存在其他抗凝禁忌证者;(3)住院期间死亡者。本研究通过徐州市中心医院伦理审查委员会审批(批号:XZXY-LJ-20190222-004)。

1.2 研究方法 收集所有患者的病例资料,包括人口学特征(包括年龄、性别、居住地、医保类型、目前居住情况、受教育程度)、临床特征〔包括房颤类型、房颤发病时间、既往史〔包括经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)史和心脏器械植入术史〕、既往心脏手术

史、CHA₂DS₂-VASc评分及HAS-BLED出血风险评分〕、实验室和影像学检查结果(包括肌酐、左心房前后径、左心室前后径、射血分数)、其他药物使用情况(包括抗心律失常药物、控制心率药物、ACEI或ARB、利尿剂、抗血小板药物及活血化瘀中成药)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法;老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 本组患者未被处方OAC者占比为37.6%(283/752)。未被处方OAC组和被处方OAC组患者性别、目前居住情况、CHA₂DS₂-VASc评分、左心室前后径、射血分数和有高血压史、有冠心病史、有糖尿病史、有慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)史、有心功能不全史、行心脏器械植入术者占比及使用抗心律失常药物、ACEI或ARB、利尿剂、活血化瘀中成药者占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);未被处方OAC组和被处方OAC组患者年龄、居住地、医保类型、受教育程度、房颤类型、房颤发病时间、有脑卒中史者占比、有肿瘤史者占比、有出血史者占比、PCI史、HAS-BLED出血风险评分、肌酐、左心房前后径及使用控制心率药物、抗血小板药物者占比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 多因素Logistic回归分析 将表1中差异有统计学意义的指标作为自变量,将老年非瓣膜性房颤住院患者出院时是否被处方OAC作为因变量(赋值:未被处方OAC=0,被处方OAC=1),进行多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄、居

表1 老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of prescriptions of OAC in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation at discharge

项目	未被处方OAC组 (n=283)	被处方OAC组 (n=469)	χ^2 (Z) 值	P值
年龄 [n (%)]			10.080	0.001
75~79岁	97 (34.3)	216 (46.1)		
≥80岁	186 (65.7)	253 (53.9)		
性别 [n (%)]			0.812	0.367
男	152 (53.7)	236 (50.3)		
女	131 (46.3)	233 (49.7)		
居住地 [n (%)]			85.508	<0.001
农村	171 (60.4)	124 (26.4)		
城镇	112 (39.6)	345 (73.6)		
医保类型 [n (%)]			79.405	<0.001
城乡居民医保	195 (68.9)	166 (35.4)		
职工医保	88 (31.1)	303 (64.6)		
目前居住情况 [n (%)]			4.192	0.123
独居	16 (5.6)	46 (9.8)		
与配偶居住	48 (17.0)	71 (15.1)		
与子女居住	219 (77.4)	352 (75.1)		
受教育程度 [n (%)]			78.172	<0.001
小学及以下	252 (89.0)	276 (58.8)		
初中及高中	26 (9.2)	136 (29.0)		
专科及以上	5 (1.8)	57 (12.2)		
房颤类型 [n (%)]			48.109	<0.001
阵发性房颤	132 (46.6)	105 (22.4)		
持续性房颤	151 (53.4)	364 (77.6)		
房颤发病时间 [M (Q ₁ , Q ₃), 月]	32.0 (21.0, 71.0)	42.0 (24.0, 88.0)	-3.097 ^a	0.002
既往史 [n (%)]				
高血压	158 (55.8)	279 (59.5)	0.970	0.325
冠心病	174 (61.5)	259 (55.2)	2.832	0.092
糖尿病	61 (21.6)	89 (19.0)	0.735	0.391
脑卒中	22 (7.8)	77 (16.4)	11.536	0.001
COPD	10 (3.5)	11 (2.3)	0.918	0.338
心功能不全	126 (44.5)	207 (44.1)	0.011	0.918
肿瘤	29 (10.2)	4 (0.9)	37.126	<0.001
出血	15 (5.3)	4 (0.9)	14.176	<0.001
PCI史 [n (%)]			9.592	0.008
无PCI史	221 (78.1)	389 (82.9)		
距PCI≤3个月	30 (10.6)	22 (4.7)		
距PCI>3个月	32 (11.3)	58 (12.4)		
心脏器械植入术 [n (%)]	36 (12.7)	48 (10.2)	1.100	0.294
CHA ₂ DS ₂ -VASc评分 [M (Q ₁ , Q ₃), 分]	4.0 (4.0, 5.0)	4.0 (4.0, 5.0)	-1.609 ^a	0.108
HAS-BLED出血风险评分 [M (Q ₁ , Q ₃), 分]	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 2.0)	-6.312 ^a	<0.001

(续表1)

项目	未被处方OAC组 (n=283)	被处方OAC组 (n=469)	χ^2 (Z) 值	P值
肌酐 [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	79.6 (62.5, 92.8)	73.3 (57.4, 85.6)	-3.663 ^a	<0.001
左心房前后径 [M (Q ₁ , Q ₃), mm]	40.0 (35.0, 44.0)	42.0 (37.0, 46.0)	-3.724 ^a	<0.001
左心室前后径 [M (Q ₁ , Q ₃), mm]	47.0 (44.0, 52.0)	47.0 (45.0, 51.0)	-0.265 ^a	0.791
射血分数 [M (Q ₁ , Q ₃), %]	55.0 (45.0, 57.0)	55.0 (50.0, 57.0)	-0.146 ^a	0.884
使用抗心律失常药物 [n (%)]	10 (3.5)	15 (3.2)	0.062	0.804
使用控制心室率药物 [n (%)]	140 (49.5)	270 (57.6)	4.669	0.031
使用ACEI或ARB [n (%)]	143 (50.5)	214 (45.6)	1.700	0.172
使用利尿剂 [n (%)]	96 (33.9)	159 (33.9)	<0.0001	0.995
使用抗血小板药物 [n (%)]	168 (59.4)	79 (16.8)	144.666	<0.001
使用活血化痰中成药 [n (%)]	50 (17.7)	60 (12.8)	3.358	0.067

注：OAC=口服抗凝药，COPD=慢性阻塞性肺疾病，PCI=经皮冠状动脉介入治疗；^a表示Z值

住地、受教育程度为初中及以上、房颤类型、有脑卒中史、有肿瘤史、有出血史、肌酐及使用抗血小板药物是老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素 ($P<0.05$)，见表2。

2.3 华法林亚组和NOAC亚组患者人口学特征比较 华法林亚组和NOAC亚组患者性别、目前居住情况比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；华法林亚组和NOAC亚组患者受教育程度比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。NOAC亚组患者年龄为75~79岁、居住地为农村、医保类型为城乡居民医保、受教育程度为小学及以下者占比低于华法林亚组，受教育程度为初中及高中、专科及以上者占比高于华法林亚组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表3。

3 讨论

既往研究证实，老年房颤患者使用华法林或NOAC进行抗凝治疗安全、有效^[8-9]。国内外指南推荐，针对年龄≥75岁的老年房颤患者，如无禁忌证均应给予抗凝治疗^[4-5]。房颤患者初期就诊时被处方OAC是其接受长期抗凝治疗的先决条件，但有研究表明，在具有抗凝适应证的房颤患者中初期就诊时未被处方OAC的比例高达20%~43%^[10-12]，该比例在老年房颤患者中更高。本研究结果显示，排除抗凝禁忌证后，老年非瓣膜性房颤住院患者出院时未被处方OAC者占比为37.6% (283/752)。因此，为了改善房颤患者长期抗凝治疗状况，首先应提高OAC处方率。

本研究从人口学特征角度入手，主要分析了人口学特征对老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响，结果显示，年龄、居住地、受教育程度为初中及以上是老年非瓣膜性房颤患者出院时被处方OAC的影响因素，分析其原

表2 老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of prescriptions of OAC in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation at discharge

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	75~79岁=1, ≥ 80 岁=2	-0.911	0.210	18.873	<0.001	0.402	(0.267, 0.607)
居住地	农村=1, 城镇=2	0.664	0.294	5.100	0.024	1.942	(1.092, 3.455)
医保类型	城乡居民医保=1, 职工医保=2	0.357	0.319	1.253	0.263	1.429	(0.765, 2.670)
受教育程度 (以小学及以下为参照)							
初中及高中		1.158	0.330	12.320	<0.001	3.184	(1.668, 6.079)
专科及以上		1.296	0.561	5.336	0.021	3.654	(1.217, 10.969)
房颤类型	阵发性房颤=1, 持续性房颤=2	0.986	0.239	16.994	<0.001	2.680	(1.677, 4.282)
房颤发病时间	实测值	0.003	0.002	2.491	0.115	1.003	(0.999, 1.006)
脑卒中史	无=0, 有=1	0.942	0.372	6.433	0.011	2.566	(1.239, 5.316)
肿瘤史	无=0, 有=1	-2.900	0.630	21.161	<0.001	0.055	(0.016, 0.189)
出血史	无=0, 有=1	-1.928	0.662	8.467	0.004	0.145	(0.040, 0.533)
PCI史 (以无PCI史为参照)							
距PCI ≤ 3 个月		0.073	0.386	0.036	0.849	1.076	(0.505, 2.293)
距PCI>3个月		0.233	0.332	0.492	0.483	1.262	(0.659, 2.420)
HAS-BLED出血风险评分	实测值	0.182	0.167	1.187	0.276	1.200	(0.865, 1.664)
肌酐	实测值	-0.008	0.003	6.179	0.013	0.992	(0.986, 0.998)
左心房前后径	实测值	0.017	0.016	1.102	0.294	1.017	(0.986, 1.049)
使用控制心室率药物	无=0, 有=1	0.269	0.201	1.784	0.182	1.309	(0.882, 1.942)
使用抗血小板药物	无=0, 有=1	-2.028	0.273	55.207	<0.001	0.132	(0.077, 0.225)

表3 华法林亚组和NOAC亚组患者人口学特征比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of demographic characteristics between warfarin subgroup and NOAC subgroup

组别	例数	年龄		性别		居住地		医保类型	
		75~79岁	≥ 80 岁	男	女	农村	城镇	城乡居民医保	职工医保
华法林亚组	271	143 (52.8)	128 (47.2)	137 (50.6)	134 (49.4)	95 (35.1)	176 (64.9)	129 (47.6)	142 (52.4)
NOAC亚组	198	73 (36.9)	125 (63.1)	99 (50.0)	99 (50.0)	29 (14.6)	169 (85.4)	37 (18.7)	161 (81.3)
χ^2 值		11.640		0.014		24.502		41.830	
P值		0.001		0.926		<0.001		<0.001	
组别	目前居住情况			受教育程度					
	独居	与配偶居住	与子女居住	小学及以下	初中及高中	专科及以上			
华法林亚组	27 (10.0)	48 (17.7)	196 (72.3)	223 (82.3)	45 (16.6)	3 (1.1)			
NOAC亚组	19 (9.6)	23 (11.6)	156 (78.8)	53 (26.7) ^a	91 (46.0) ^a	54 (27.3) ^a			
χ^2 值	3.461			158.375					
P值	0.177			<0.001					

注: NOAC=新型口服抗凝药; ^a表示与华法林亚组比较, $P < 0.05$

因主要如下: (1) 未被处方OAC组年龄 ≥ 80 岁者占比高于被处方OAC组, 提示年龄 ≥ 80 岁的高龄房颤患者更少被处方OAC, 与既往研究结果一致^[13]。但研究表明, ≥ 80 岁高龄房颤患者使用OAC仍可获益^[9, 14], 故对于高龄房颤患者仍应进行抗凝治疗。(2) 被处方OAC组居住地为城镇者占比高于未被处方OAC组, 提示居住地为城镇的老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的比例更高, 尤其是使用华法林进行抗凝治疗, 其原因与城镇经济条件好、便于监测INR有关。(3) HERNÁNDEZ MADRID等^[15]对来自欧洲8个国家的

1 147例房颤患者进行调查发现, 大学及以上学历的房颤患者对抗凝知识的了解较多, 故接受OAC的比例更高。本研究结果显示, 出院时被处方OAC的患者中使用华法林抗凝治疗者占57.8% (271/469), 表明华法林仍是目前最常用的OAC, 尤其是居住地为农村、医保类型为城乡居民医保、受教育程度为小学及以下的患者。

本研究结果还显示, 房颤类型、有脑卒中史、有肿瘤史、有出血史、肌酐及使用抗血小板药物是老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素。与老年持续性

非瓣膜性房颤相比,老年阵发性非瓣膜性房颤患者出院时更少被处方OAC,与既往研究结果一致^[10]。但目前并无证据表明,阵发性房颤较持续性房颤患者卒中发生率低,而现有指南推荐,阵发性房颤与持续性房颤患者均应接受抗凝治疗^[4-5]。本研究结果显示,被处方OAC组有脑卒中史者占比高于未被处方OAC组,提示有脑卒中史的老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的比例较高,与GLORIA-AF研究^[10]结果相符;被处方OAC组有出血及肿瘤史者占比低于未被处方OAC组,提示有出血及肿瘤史的老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的比例较低,与既往研究结果一致^[16]。抗凝治疗可能导致出血一直是医患双方担忧的问题,有出血史的患者更应谨慎选择抗凝治疗。合并肿瘤的房颤患者血栓发生风险高^[17],应积极进行抗凝治疗,但考虑预期生存时间较短或使用化疗药物等原因增加出血发生风险,从而导致OAC处方率降低。虽然肾功能不全影响多种OAC的代谢,进而增加出血风险^[18];但SIONTISK等^[19]研究仍证实,肾衰竭患者接受抗凝治疗也会带来净获益。既往多项研究发现,服用抗血小板药物是房颤患者未被处方OAC的独立影响因素^[10, 16, 20]。目前指南推荐,对于有血栓高危风险的房颤患者,在急性冠脉综合征或PCI后早期联合抗血小板药物及OAC,对于稳定型冠心病患者,则仅需要服用OAC,不推荐使用抗血小板药物进行房颤患者的血栓预防^[4-5]。

综上所述,37.6%的老年非瓣膜性房颤住院患者出院时未被处方OAC。年龄、居住地及受教育程度是老年非瓣膜性房颤住院患者出院时被处方OAC的影响因素,而华法林仍是目前最常用的OAC,尤其是医保类型为城乡居民医保、居住地为农村、受教育程度为小学及以下的患者,应引起临床重视,以提升老年房颤患者接受抗凝治疗的比例。但本研究为单中心、回顾性研究,且入选的均为住院患者,仅根据出院医嘱判断是否被处方OAC,不能反映患者长期抗凝治疗情况。

作者贡献:曹悦、韩冰进行文章的构思与设计;曹悦、冯悦悦、杜为、李世杰、李先进、韩冰进行研究的实施与可行性分析;曹悦、冯悦悦、杜为、贺彤彤、王萌、李静、费亚兰、杨浩、董庆山进行数据收集、整理、分析;曹悦、李世杰、李先进、韩冰进行结果分析与解释;曹悦负责撰写、修订论文;韩冰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] ZHOU Z Q, HU D Y. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China [J]. *J Epidemiol*, 2008, 18 (5): 209-216. DOI: 10.2188/jea.je2008021.
- [2] WOLFP A, ABBOTTR D, KANNELW B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study [J]. *Stroke*, 1991, 22 (8): 983-988. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983.
- [3] LÓPEZ-LÓPEZ J A, STERNEJ A C, THOMH H Z, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis [J]. *BMJ*, 2017, 359: j5058. DOI: 10.1136/bmj.j5058.
- [4] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2018) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22 (4): 279-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.04.002.
- [5] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [6] GUO Y T, APOSTOLAKIS S, BLANNA D, et al. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (2): 904-909. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.052.
- [7] SUN Y H, ZHU J, MA C S, et al. Stroke risk status, anticoagulation treatment, and quality-of-life in Chinese patients with atrial fibrillation: China registry of atrial fibrillation (CRAF) [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 7372129. DOI: 10.1155/2019/7372129.
- [8] MANT J, HOBBS D R, FLETCHER K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9586): 493-503. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
- [9] CHAOT F, LIUC J, LINY J, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study [J]. *Circulation*, 2018, 138 (1): 37-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
- [10] MCINTYREW F, CONEN D, OLSHANSKY B, et al. Stroke-prevention strategies in North American patients with atrial fibrillation: the GLORIA-AF registry program [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41 (6): 744-751. DOI: 10.1002/clc.22936.
- [11] HSUJ C, MADDOXT M, KENNEDY K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (25): 2913-2923. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.581.
- [12] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心房颤动专家工作组. 2019年中国心房颤动医疗质量控制报告 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (5): 427-437. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.05.003.
- [13] SCOWCROFTA C, LEE S, MANT J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009 [J]. *Heart*, 2013, 99 (2): 127-132. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302843.

· 心房颤动 ·

肠道菌群与心房颤动的关系及其可能机制

扫描二维码
查看原文朱浩东^{1,2}, 陈嘉伟^{1,2}, 肖宜超¹

【摘要】 心房颤动是临床最常见的持续性心律失常,其发病机制复杂。近年来肠道菌群对心房颤动的影响受到了临床关注。本文主要分析了肠道菌群与心房颤动的关系及可能机制,发现肠道菌群失调对心房颤动的调节作用主要由肠道菌群代谢产物介导,其中脂多糖(LPS)和氧化三甲胺(TMAO)可激活NLRP3-IL-1 β -L型钙通道通路和/或调控心脏自主神经活性并促进心房重构,进而促进心房颤动的发生发展。虽然目前对肠道菌群影响心房颤动的认识较为局限,但现有研究提示LPS和TMAO等肠道菌群代谢产物可能成为心房颤动治疗的新靶点。

【关键词】 心房颤动; 肠道菌群; 机制; 综述

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.082

朱浩东, 陈嘉伟, 肖宜超. 肠道菌群与心房颤动的关系及其可能机制 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 19-22. [www.syxnf.net]

ZHU H D, CHEN J W, XIAO Y C. Relationship between intestinal flora and atrial fibrillation and its possible mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 19-22.

Relationship between Intestinal Flora and Atrial Fibrillation and Its Possible Mechanism ZHU Haodong^{1,2}, CHEN Jiawei^{1,2}, XIAO Yichao¹

1. Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

2. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410006, China

Corresponding author: XIAO Yichao, E-mail: yichaoxiao@csu.edu.cn

【Abstract】 Atrial fibrillation with a complicated pathogenesis, is the most common clinical persistent arrhythmia. In recent years, the effect of intestinal flora on atrial fibrillation has attracted clinical attention. This paper mainly analyzed the relationship between intestinal flora and atrial fibrillation and its possible mechanism, and found that, the way microbiota dysbiosis regulating atrial fibrillation is thought to be mainly mediated by microbiota metabolites. Among them, lipopolysaccharide (LPS) and trimethylamine-N-oxide (TMAO) may mediate atrial remodeling through inflammatory pathways such as "NLRP3-IL-1 β -L-type calcium channel" pathway and/or through its effect on cardiac autonomic nervous system, eventually initiating and promoting atrial fibrillation. Although the current understanding of effect of intestinal flora on atrial fibrillation is relatively limited, existing studies have already suggested that key substances such as LPS and TMAO may become new targets for atrial fibrillation treatment.

【Key words】 Atrial fibrillation; Intestinal flora; Mechanism; Review

心房颤动(以下简称房颤)是临床最常见的持续性心律失常,在全球范围内房颤患病率约为0.5%,我国房颤患病率约为0.77%,且随着年龄增长房颤发病率急剧升高^[1]。目前,房颤的发病机制尚未完全阐明^[2],但近年来肠道菌群对房颤的影响受到了临床关注^[3]。本文主要综述肠道菌群与房颤的关系及可能机制,以期对房颤患者的治疗提供一定思路。

1 肠道菌群与房颤的关系

肠道菌群具有明显的多样性和个体差异,其对人体免疫、代谢、结构和神经系统功能的调控作用类似。肠道菌群失调在房颤早期即已发生,且随着房颤发生发展其呈现出动

态变化。房颤患者肠道菌群丰度变化趋势类似^[4-5],但不同类型房颤存在一定的菌群独特性^[6]。房颤患者肠道中丰度增加的菌群总体表现出更强的炎症效应,而丰度下降的菌群则具有抗炎和心血管保护作用。如正常人群肠道内产生的丁酸可通过抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)而表现出强大的抗炎作用,但这些产丁酸的肠球菌在房颤患者体内明显减少^[7-8]。其他丰度改变的肠道菌群与心血管系统或炎症的关系详见表1。

综上所述,笔者推测在阵发性房颤和持续性房颤患者中丰度变化类似的肠道菌群可能与房颤发生有关,而丰度变化具有特异性的肠道菌群可能负责促进房颤的发展和恶化。

2 肠道菌群与房颤相关可能机制

目前,主流观点认为肠道菌群失调对心血管的影响与其代谢产物有关,如胆酸、油酸、短链脂肪酸(short-chain

1.410011湖南省长沙市,中南大学湘雅二医院心血管内科

2.410006湖南省长沙市,中南大学湘雅医学院

通信作者:肖宜超, E-mail: yichaoxiao@csu.edu.cn

表1 房颤患者肠道菌群丰度变化与心血管系统疾病或炎症的关系

Table 1 Association between variations of intestinal flora abundance and cardiovascular system disease or inflammation in AF patients

肠道菌群	出现改变的房颤类型	与心血管系统或炎症的关系
丰度增加的肠道菌群		
产碱杆菌 (Alcaligenaceae)	阵发性房颤和持续性房颤	暂未明确
拟杆菌 (Bacteroidetes)	阵发性房颤和持续性房颤	可降解脂肪和蛋白质而获得能量 ^[9] , 可产生短链脂肪酸 (SCFA) 等物质
双歧杆菌 (Bifidobacterium)	阵发性房颤和持续性房颤	(1) 可产生氧化三甲胺 (TMAO) 的前体三甲胺, 而TMAO是与房颤相关的重要物质 ^[10] ; (2) 与单核细胞表面CC趋化因子受体2 (CCR2) 呈负相关, 而CCR2在血管炎症方面产生作用 ^[11-12]
布劳提亚菌 (Blautia)	持续性房颤	可产生丁酸 (SCFA的一种), 具有抗炎和增强肠道屏障的作用 ^[13-14]
伯克氏菌 (Burkholderiales)	阵发性房颤和持续性房颤	暂未明确
多利亚菌 (Dorea)	持续性房颤	(1) 可产生SCFA ^[15] ; (2) 与类风湿性关节炎的标志物有关, 有炎症效应 ^[16]
肠球菌 (Enterococcus)	阵发性房颤和持续性房颤	肠球菌表面蛋白具有病原体效应 ^[17] , 可引起炎症
大肠埃希菌 (Escherichia coli)	阵发性房颤和持续性房颤	(1) 可产生三甲胺 ^[10] ; (2) 革兰阴性菌能产生脂多糖 (LPS), 引起炎症
真细菌 (Eubacteria)	阵发性房颤和持续性房颤	可产生三甲胺 ^[10]
罗氏菌 (Roseburia)	阵发性房颤和持续性房颤	可产生丁酸 ^[13]
瘤胃球菌 (Ruminococcus)	阵发性房颤和持续性房颤	(1) 与炎症性肠病发生有关的促炎因子相关, 能提高无菌小鼠 γ -干扰素、白介素 (IL)-17和IL-22水平 ^[18-19] ; (2) 能产生鹅去氧胆酸 (CDCA), CDCA是一种在房颤患者体内水平较高的代谢物, 在房颤的心房结构重塑过程中起重要作用 ^[20]
链球菌 (Streptococcus)	阵发性房颤和持续性房颤	在充血性心力衰竭人群肠道中含量升高 ^[21]
维洛内拉球菌属 (Veillonella)	阵发性房颤和持续性房颤	(1) 与血清天冬氨酸氨基转移酶水平和肝脏炎症呈正相关 ^[22] ; (2) 与动脉粥样硬化标志物相关 ^[23]
丰度降低的肠道菌群		
另枝菌 (Alistipes)	阵发性房颤和持续性房颤	新发现的一个菌种, 可产生丁酸, 可能对某些疾病具有保护作用, 包括肝纤维化、结肠炎、癌症免疫治疗和心血管疾病, 但也有菌种可能有致病作用 ^[24]
嗜粪拟杆菌 (Bacteroides coprophilus)	阵发性房颤和持续性房颤	暂未明确
嗜胆菌 (Bilophila)	阵发性房颤和持续性房颤	可将牛磺酸转化为硫化氢 (H ₂ S), 具有心血管保护作用 ^[25] , 但同时也与炎症性肠病有关 ^[26]
丁酸球菌 (Butyricicoccus)	持续性房颤	可产生丁酸 ^[7]
粪杆菌 (Faecalibacterium)	阵发性房颤和持续性房颤	可产生NO ₃ ⁻ 和SCFA, 有助于增强免疫力和改善心血管功能、肠屏障功能 ^[27]
黄酮杆菌 (Flavonifractor)	阵发性房颤和持续性房颤	条件致病菌, 其他暂未明确
乳酸杆菌 (Lachnabacterium)	阵发性房颤和持续性房颤	能产生乳酸, 具有心血管保护功能
颤螺旋菌 (Oscillibacter)	阵发性房颤和持续性房颤	(1) 可产生SCFA ^[15] ; (2) 在克罗恩病患者肠道内含量下降 ^[28]
普氏杆菌 (Prevotella)	持续性房颤	可分解植物多糖获能, 代谢产物含有SCFA ^[29]
萨特氏菌 (Sutterella)	阵发性房颤和持续性房颤	几乎不会引起实质性炎症, 但萨特氏菌属中的一些细菌有IgA蛋白酶的基因, 有降解IgA的能力, 可降低肠道中IgA水平, 损害肠道免疫系统 ^[30]

fatty acid, SCFA)、氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等^[31-32], 其或与机体炎症反应相关, 或是心血管疾病的危险因素^[4]。

2.1 LPS LPS进入机体后的最主要效应是促炎, 这也是其影响房颤的主要机制。研究发现, 房颤患者血浆中高水平LPS是其发生主要心血管事件的危险因素^[32]; 高龄个体房颤风险增加可能与其体内产生LPS的革兰阴性菌明显增多有关^[33]。

尽管上述研究证实, LPS是房颤的危险因素, 但由于炎症反应涉及的信号通路广泛, LPS影响房颤的机制尚未完全明确。ZHANG等^[33]研究发现, LPS可促进心房中NLRP3炎症小体表达, 并通过IL-1 β 等下游因子促进心房纤维化, 从而增加房颤发生风险。LPS诱导的炎性巨噬细胞可通过分泌IL-1 β 而抑制心肌细胞内L-型钙通道蛋白 α 1C亚基表达, 缩短心房有效不应期, 促进房颤发生发展^[34]。综上推测, LPS-

NLRP3-IL-1 β -L型钙通道通路可能是肠道菌群失调影响房颤发生发展的关键机制,但仍需要进一步研究证实。

2.2 TMAO 食物中的胆碱在肠道中可被菌群代谢为TMA, TMA吸收进入肝脏后代谢生成TMAO。有研究表明,房颤患者粪便中的胆碱含量减少且肠道菌群中三甲胺合成相关酶表达明显上调^[6, 35],而表达这些酶的细菌包括真细菌、梭型芽孢杆菌和大肠埃希菌等^[10],在房颤患者肠道中呈增多趋势。

TMAO影响房颤发生发展的机制包括炎症反应和自主神经反应,其炎症反应通路与LPS类似,可提高NLRP3炎症小体表达^[36]并激活下游通路。此外,TMAO还可引起心脏自主神经活动增强并使心肌电生理稳定性增加。有研究者对犬模型心房自主神经丛局部注射TMAO后,其心房自主神经的兴奋水平明显提升,心肌电生理不稳定性增加,心肌有效不应期明显缩短,进而促进房颤发生^[37]。TMAO的上述作用由p65-NF- κ B通路介导,与SCFA的抗炎效果相拮抗^[37]。但值得注意的是,近期有研究发现,人体血浆TMAO水平与房颤发生风险并无明显关联,而其前体物质胆碱可明显增加房颤的发生风险^[38],推测这可能是因为TMAO对房颤的诱导作用并不明显,其主要作用在于促进房颤发展。因此,目前TMAO对房颤的影响尚存在争议,需要进一步明确TMAO在房颤发生及发展中的具体作用与机制。

2.3 其他 ZUO等^[35]、PAPANDREOU等^[38]研究表明,房颤患者的粪便与血清样本中共有27种代谢产物含量发生了变化,其中CDCA含量明显升高。与LPS和TMAO相似,CDCA也具有激活NLRP3炎症小体的能力^[5];血浆胆碱、甜菜碱水平也可能影响房颤的发生^[38];此外,肠道菌群降解碳水化合物产生的SCFA可抑制机体的炎症反应,起到心血管保护作用^[8, 31]。

3 小结及展望

肠道菌群失调与房颤密切相关,LPS和TMAO等肠道菌群代谢产物可能在房颤的发生发展中起调节作用。LPS和TMAO可上调心房NLRP3炎症小体水平,激活NLRP3-IL-1 β -L型钙通道通路,进而诱导心房重构,促进房颤发生发展。TMAO还可调控心脏自主神经活性。有研究表明,采用抗生素改变肠道菌群可消除TMAO的作用,但目前缺少特异性拮抗TMAO的方法^[39]。LPS拮抗及肠道菌群移植疗法可作为潜在的干预策略,但特异性治疗靶点仍需深入研究。由于TMAO和SCFA的作用均通过NF- κ B实现且二者相互拮抗,故SCFA也是潜在的治疗靶点。目前尚无确切研究表明,干预肠道菌群对房颤有明确疗效,但肠道菌群与房颤之间逐渐显现的高度关联性值得深入探索。

作者贡献:肖宜超进行文章的构思与设计、可行性分析,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理;朱浩东、陈嘉伟进行文献/资料收集、整理;朱浩东撰写、修订论文。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 黄从新,张澍,马长生,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议—2010[J].中华心律失常学杂志,2010,14(5):328-369.DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2010.05.002.

[2] LAU D H, NATTEL S, KALMAN J M, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 583-596. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.

[3] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.

[4] ZUO K, LI J, LI K B, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *GigaScience*, 2019, 8(6): giz058. DOI: 10.1093/gigascience/giz058.

[5] ZUO K, YIN X D, LI K B, et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis [J]. *mSphere*, 2020, 5(2): e00071-00020. DOI: 10.1128/mSphere.00071-20.

[6] ZUO K, LI J, WANG P, et al. Duration of persistent atrial fibrillation is associated with alterations in human gut microbiota and metabolic phenotypes [J]. *mSystems*, 2019, 4(6): e00422-00419. DOI: 10.1128/mSystems.00422-19.

[7] ZHANG X, ZHAO Y F, XU J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405. DOI: 10.1038/srep14405.

[8] SEGAIN J P, RAINGEARD DE LA BLÉTIÈRE D, BOURREILLE A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease [J]. *Gut*, 2000, 47(3): 397-403. DOI: 10.1136/gut.47.3.397.

[9] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108. DOI: 10.1126/science.1208344.

[10] RATH S, HEIDRICH B, PIEPER D H, et al. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 54. DOI: 10.1186/s40168-017-0271-9.

[11] CHEN H, QIAN L, LV Q S, et al. Change in gut microbiota is correlated with alterations in the surface molecule expression of monocytes after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese type 2 diabetic patients [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1243-1254.

[12] VERWEIJ S L, DUIVENVOORDEN R, STIEKEMA L C A, et al. CCR2 expression on circulating monocytes is associated with arterial wall inflammation assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT in patients at risk for cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(3): 468-475. DOI: 10.1093/cvr/cvx224.

[13] KESHAVARZIAN A, GREEN S J, ENGEN P A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1351-1360. DOI: 10.1002/mds.26307.

[14] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 60-75. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60.

[15] JIAO N, BAKER S S, NUGENT C A, et al. Gut microbiome may

- contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50 (4): 244–254. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00114.2017.
- [16] SUN Y, CHEN Q, LIN P, et al. Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in Shanghai, China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 369. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00369.
- [17] LIU S, ZHAO W J, LAN P, et al. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12 (5): 331–345. DOI: 10.1007/s13238-020-00745-3.
- [18] HALL A B, YASSOUR M, SAUK J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients [J]. *Genome Med*, 2017, 9 (1): 103. DOI: 10.1186/s13073-017-0490-5.
- [19] HOFFMANN T W, PHAM H P, BRIDONNEAU C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice [J]. *ISME J*, 2016, 10 (2): 460–477. DOI: 10.1038/ismej.2015.127.
- [20] WANG X H, LI Z, ZANG M H, et al. Circulating primary bile acid is correlated with structural remodeling in atrial fibrillation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 57 (3): 371–377. DOI: 10.1007/s10840-019-00540-z.
- [21] CUI X, YE L, LI J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 635. DOI: 10.1038/s41598-017-18756-2.
- [22] WEI Y R, LI Y M, YAN L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis [J]. *Gut*, 2020, 69 (3): 569–577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836.
- [23] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (Suppl 1): 4592–4598. DOI: 10.1073/pnas.1011383107.
- [24] PARKER B J, WEARSCH P A, VELOO A C M, et al. The genus *Alistipes*: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 906. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00906.
- [25] TOMASOVA L, KONOPELSKI P, UFNAL M. Gut bacteria and hydrogen sulfide: the new old players in circulatory system homeostasis [J]. *Molecules*, 2016, 21 (11): E1558. DOI: 10.3390/molecules21111558.
- [26] PECK S C, DINGER K, BURRICHTER A, et al. A glycol radical enzyme enables hydrogen sulfide production by the human intestinal bacterium *Bifidobacterium wadsworthia* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (8): 3171–3176. DOI: 10.1073/pnas.1815661116.
- [27] STENMAN L K, BURCELIN R, LAHTINEN S. Establishing a causal link between gut microbes, body weight gain and glucose metabolism in humans – towards treatment with probiotics [J]. *Benef Microbes*, 2016, 7 (1): 11–22. DOI: 10.3920/BM2015.0069.
- [28] MAN S M, KAAKOUSH N O, MITCHELL H M. The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8 (3): 152–168. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.3.
- [29] LEY R E. Gut microbiota in 2015: *Prevotella* in the gut: choose carefully [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13 (2): 69–70. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.4.
- [30] KAAKOUSH N O. *Sutterella* species, IgA-degrading bacteria in ulcerative colitis [J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28 (7): 519–522. DOI: 10.1016/j.tim.2020.02.018.
- [31] PENG J T, XIAO X, HU M, et al. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease [J]. *Life Sci*, 2018, 214: 153–157. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.063.
- [32] PASTORI D, CARNEVALE R, NOCELLA C, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: effect of adherence to Mediterranean diet [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (6): e005784. DOI: 10.1161/JAHA.117.005784.
- [33] ZHANG Y, ZHANG S, LI B L, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 118 (3): 785–797. DOI: 10.1093/cvr/cvab114.
- [34] SUN Z W, ZHOU D C, XIE X D, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111 (6): 63. DOI: 10.1007/s00395-016-0584-z.
- [35] ZUO K, LIU X Q, WANG P, et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients [J]. *BMC Genomics*, 2020, 21 (1): 526. DOI: 10.1186/s12864-020-06944-w.
- [36] LI X L, GENG J, ZHAO J X, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 866. DOI: 10.3389/fphys.2019.00866.
- [37] YU L L, MENG G N, HUANG B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 92–98. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.071.
- [38] PAPANDEOU C, BULLÓ M, HERNÁNDEZ-ALONSO P, et al. Choline metabolism and risk of atrial fibrillation and heart failure in the PREDIMED study [J]. *Clin Chem*, 2021, 67 (1): 288–297. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa224.
- [39] KUMAR D, MUKHERJEE S S, CHAKRABORTY R, et al. The emerging role of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Indian Heart J*, 2021, 73 (3): 264–272. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.04.008.

(收稿日期: 2021-12-23; 修回日期: 2022-03-08)

(本文编辑: 谢武英)

· 肺癌 ·

胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术、胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的疗效比较研究

扫描二维码
查看原文陈国标¹, 周建平¹, 杜巍¹, 叶志彬¹, 卢星照¹, 胡伟成², 刘鑫³**【摘要】 目的** 比较胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术和胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的疗效。

方法 回顾性选取2017-06-01至2019-09-30东莞市人民医院心胸外科收治的早期肺癌患者112例为研究对象。根据手术方法将患者分为A组(胸腔镜肺楔形切除术, 38例)、B组(胸腔镜下肺段切除术, 36例)、C组(胸腔镜肺叶切除术, 38例)。比较三组患者手术情况(包括手术时间、术中出血量、引流量、引流时间、淋巴结清扫个数)及住院天数, 术前、术后24 h和术后72 h视觉模拟评分法(VAS)评分, 术前、术后3 d、术后1个月和术后3个月肺功能指标[包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)]和炎症指标(包括白细胞计数和中性粒细胞计数), 预后情况和并发症发生情况。**结果** B组、C组患者引流量大于A组, 引流时间、住院时间长于A组($P<0.05$); C组患者引流量大于B组, 引流时间、住院时间长于B组($P<0.05$)。手术方法与时间在VAS评分上存在交互作用($P<0.05$); 手术方法、时间在VAS评分上主效应显著($P<0.05$)。B组、C组患者术后24、72 h VAS评分高于A组($P<0.05$); C组患者术后24、72 h VAS评分高于B组($P<0.05$)。A组、B组、C组患者术后24、72 h VAS评分分别高于本组术前, 术后72 h VAS评分分别低于本组术后24 h($P<0.05$)。手术方法与时间在FVC、FEV₁、白细胞计数、中性粒细胞计数上存在交互作用($P<0.05$); 手术方法、时间在FVC、FEV₁、白细胞计数、中性粒细胞计数上主效应显著($P<0.05$)。B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于A组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于A组($P<0.05$); C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于B组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于B组($P<0.05$)。A组、B组、C组患者术后3 d FVC、FEV₁分别低于本组术前, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别高于本组术前($P<0.05$); A组、B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术前、术后3 d, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术前、术后3 d($P<0.05$); A组、B组、C组患者术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术后1个月, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术后1个月($P<0.05$)。三组术后1年均无患者死亡, 亦无患者出现复发转移。三组患者并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 三种胸腔镜手术方法中, 胸腔镜肺楔形切除术治疗早期肺癌的疗效最好, 其次为胸腔镜下肺段切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术, 其均可缓解患者的疼痛程度, 促进肺功能的恢复, 减轻炎症反应, 且安全性好。

【关键词】 肺肿瘤; 早期治疗; 胸腔镜手术; 肺楔形切除术; 肺段切除术; 肺叶切除术; 疗效比较研究**【中图分类号】** R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.108

陈国标, 周建平, 杜巍, 等. 胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术、胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的疗效比较研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 23-28. [www.syxnf.net]

CHEN G B, ZHOU J P, DU W, et al. Comparative study on the curative effect of thoracoscopic lung wedge resection, thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy in the treatment of early stage lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 23-28.

Comparative Study on the Curative Effect of Thoracoscopic Lung Wedge Resection, Thoracoscopic Segmentectomy and Thoracoscopic Lobectomy in the Treatment of Early Stage Lung Cancer CHEN Guobiao¹, ZHOU Jianping¹, DU Wei¹, YE Zhibin¹, LU Xingzhao¹, HU Weicheng², LIU Xin³

1. Cardiothoracic Surgery Department, the People's Hospital of Dongguan City, Dongguan 523000, China

2. Cardiothoracic Surgery Department, Zengcheng District People's Hospital, Guangzhou 511300, China

3. Cardiothoracic Surgery Department, the Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai, Zhuhai 519100, China

Corresponding author: ZHOU Jianping, E-mail: 987800679@qq.com

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(2015A030313046); 2019年东莞市社会科技发展(一般)项目(201950715001912)

1.523000广东省东莞市人民医院心胸外科 2.511300广东省广州市增城区人民医院心胸外科

3.519100广东省珠海市, 遵义医学院第五附属(珠海)医院心胸外科

通信作者: 周建平, E-mail: 987800679@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the curative effect of thoracoscopic lung wedge resection, thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy in the treatment of early stage lung cancer. **Methods** A total of 112 patients with early stage lung cancer who were admitted to the Cardiothoracic Surgery Department of the People's Hospital of Dongguan City from 2017-06-01 to 2019-09-30 were retrospectively selected as the research objects. According to the surgical method, the patients were divided into group A (thoracoscopic wedge resection, 38 cases), group B (thoracoscopic segmentectomy, 36 cases), and group C (thoracoscopic lobectomy, 38 cases). The surgical condition (including operation time, intraoperative blood loss, drainage volume, drainage time, number of lymph node dissections) and hospitalization time, Visual Analogue Scoring (VAS) score before operation, 24 hours after operation and 72 hours after operation, pulmonary function indexes [including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1)] and inflammatory indexes (including white blood cell count and neutrophil count) before operation, 1 day after operation, 5 days after operation, and 3 months after operation, prognosis and complications among the three groups of patients were compared. **Results** The drainage volume of patients in group B and group C was greater than that of group A, and the drainage time and hospitalization time were longer than those in group A ($P < 0.05$). The drainage volume of patients in group C was greater than that of group B, and the drainage time and hospitalization time were longer than those in group B ($P < 0.05$). There was an interaction between surgical method and time on VAS score ($P < 0.05$); the main effect of surgical method and time on VAS score was significant ($P < 0.05$). The VAS scores of group B and group C were higher than those of group A at 24 and 72 hours after operation ($P < 0.05$); the VAS scores of patients in group C at 24 and 72 hours after operation were higher than those of group B ($P < 0.05$). The VAS scores of patients in group A, group B, and group C at 24 and 72 hours after operation were higher than those before operation, and the VAS scores at 72 hours after operation were lower than those at 24 hours after operation, respectively ($P < 0.05$). There was an interaction between surgical method and time on FVC, FEV_1 , white blood cell count, and neutrophil count ($P < 0.05$); the main effect of surgical method and time on FVC, FEV_1 , white blood cell count, and neutrophil count was significant ($P < 0.05$). The FVC and FEV_1 of group B and group C were lower than those of group A at 1 month and 3 months after operation, and the white blood cell count and neutrophil count were higher than those of group A ($P < 0.05$); the FVC and FEV_1 in group C were lower than those in group B at 1 month and 3 months after operation, and the white blood cell count and neutrophil count in group C were higher than those in group B ($P < 0.05$). At 3 days after operation, the FVC and FEV_1 of group A, group B, and group C were lower than those before operation, and the white blood cell count and neutrophil count were higher than those before operation, respectively ($P < 0.05$); at 1 month and 3 months after operation, the FVC and FEV_1 of patients in group A, group B, and group C were higher than those before operation and 3 days after operation, and the white blood cell count and neutrophil count were lower than those before operation and 3 days after operation, respectively ($P < 0.05$); at 3 months after operation, the FVC and FEV_1 of group A, group B, and group C were higher than those at 1 month after operation, and the white blood cell count and neutrophil count were lower than those at 1 month after operation, respectively ($P < 0.05$). In the three groups, no patient died 1 year after operation, and no patient had recurrence or metastasis. There was no significant difference in the incidence of complications among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Among the three thoracoscopic surgical methods, thoracoscopic wedge resection has the best curative effect in the treatment of early stage lung cancer, followed by thoracoscopic segmentectomy, and finally thoracoscopic lobectomy, all of which can relieve the pain degree of patients, promote the recovery of lung function, reduce the inflammatory response, and have good safety.

【Key words】 Lung neoplasms; Early therapy; Thoracoscopic surgeries; Wedge resection of the lung; Segmental resection; Lobectomy; Comparative effectiveness research

肺癌是呼吸系统常见的恶性肿瘤, 据调查, 我国每年新发肺癌患者可达73万例且每年有61万例肺癌患者死亡, 早期肺癌患者5年生存率可 $>40\%$ ^[1]。改善早期肺癌患者肺功能及预后是目前亟需解决的问题, 且寻找合适、安全、有效的早期肺癌手术方法十分必要。随着医疗诊断技术的不断发展, 肺癌早期诊治成为可能, 目前对于早期肺癌患者常采取根治性切除术以防止病灶扩散^[2]。早期肺癌手术方法中腹腔镜手术应用较多, 其本身具备创伤小及患者出血少、恢复快等优点, 包括胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术和胸腔镜肺叶切除术等, 其中常用的手术方式为胸腔镜肺叶切除术, 部分不耐受者可进行胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺

段切除术, 后者对术者的解剖认知及手术技巧要求更高, 且可能引起心肺系统并发症^[3-4]。不同手术方法的治疗效果不一致, 但目前相关比较研究较少。因此, 本研究旨在比较胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术和胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的疗效, 以期为早期肺癌患者手术方法的选择提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2017-06-01至2019-09-30东莞市人民医院心胸外科收治的早期肺癌患者112例为研究对象。纳入标准: (1) 符合肺癌的诊断标准^[5], 且术前经影像学、细胞学以及病理检查确诊为肺癌, 穿刺活检确诊为纯原位

癌, 肿瘤分期为 I~II 期, 肿瘤最大直径 ≤ 5 cm 且位于肺外周 1/3; (2) 一般情况良好, 无其他肺部疾病, 预计生存期在半年以上; (3) 具备肺癌根治术以及胸腔镜手术适应证; (4) 临床资料齐全。排除标准: (1) 术前经放疗、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗者; (2) 存在肿瘤转移者; (3) 存在放疗化疗史或胸部手术史者; (4) 合并其他呼吸系统疾病、其他恶性肿瘤、血液系统疾病、心脑血管系统疾病者; (5) 合并严重糖尿病、高血压等疾病者; (6) 合并肢体功能障碍者; (7) 术前存在意识障碍者; (8) 存在精神疾病或痴呆者。根据手术方法将患者分为 A 组 (胸腔镜肺楔形切除术, 38 例)、B 组 (胸腔镜下肺段切除术, 36 例)、C 组 (胸腔镜肺叶切除术, 38 例)。三组患者性别、年龄、体质指数、病变部位、病灶直径、肿瘤分期、病理类型、吸烟情况、病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 A 组 A 组采用胸腔镜肺楔形切除术治疗, 患者均进行双腔气管插管并行单肺通气, 采用健侧卧位, 全身麻醉情况下在腋中线第 7 肋间切一长 1.5 cm 的胸腔镜观察孔并置入胸腔镜探头, 并在第 4 肋间切一长 3~5 cm 的操作孔, 在监视器指导下进行手术操作, 采用胸腔镜直线性切割缝合器在恶性肿瘤 2 cm 以上距离进行切割吻合, 之后进行肺楔形切除, 于操作孔将切下的标本取出, 打开纵隔胸膜探查是否存在淋巴结, 对于明确存在淋巴结者将淋巴结切除送检, 而对于无明确淋巴结者去部分脂肪组织送检。

1.2.2 B 组 B 组采用胸腔镜下肺段切除术治疗, 患者均进行双腔气管插管并行单肺通气, 采用健侧卧位, 全身麻醉情况下在腋前线第 7 肋间切一长 1.5 cm 的观察孔, 并在第 4 肋间切一长 2 cm 的主操作孔, 在听诊三角处切一长 1.5 cm 的副操作孔, 在监视器指导下进行解剖性肺段切除术, 采用腔内型切割闭合器处理靶段动静脉和器官, 在恶性肿瘤 2 cm 以上距离切除目标肺段, 必要时需进行邻近肺段组织切除, 之后进行系统性淋巴结清扫及采样, 将淋巴结快速进行冰冻检查, 检查结果为阳性者改为肺叶切除术, 本研究中无患者改为肺叶切除术。

1.2.3 C 组 C 组采用胸腔镜肺叶切除术治疗, 患者均进行双腔气管插管并行单肺通气, 采用健侧卧位, 全身麻醉情况下在腋中线第 7 肋间切一长 1.5 cm 的观察孔, 并在第 4 肋间切一长 3~5 cm 的主操作孔, 在腋后线第 7 肋间切一长 1.5 cm 的副操作孔, 在监视器指导下进行肺叶切除术并彻底清扫区域淋巴结。

1.3 观察指标及其检测方法 (1) 手术情况及住院天数。统计患者手术情况及住院天数, 其中手术情况包括手术时间、术中出血量、引流量、引流时间、淋巴结清扫个数。(2) 视觉模拟评分法 (Visual Analogue Scoring, VAS) 评分。分别于术前、术后 24 h 和术后 72 h 采用 VAS^[6] 评估患者疼痛情况, 得分范围为 0~10 分, 分值越高提示疼痛越剧烈。(3) 肺功能指标和炎症指标。分别于术前、术后 3 d、术后 1 个月和术后 3 个月检测患者肺功能指标 [包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)] 和炎症指标 (包括白细胞计数和中性粒细胞计数)。其中肺功能指标检测所用仪器为英国迈科 MicroLoop 便携式肺功能仪, 具体操作参照说明书进行。于检测当天抽取患者空腹静脉血 2 ml, 炎症指标检测所用仪器为美国贝克曼库尔特 LH 750/LH 755 全自动血液分析仪, 具体操作参照说明书进行。(4) 预后情况和并发症发生情况。统计患者术后 1 年预后 (包括死亡、复发转移) 情况和并发症 (包括肺部感染、肺漏气、胸腔积液等) 发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行数据的统计学分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 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 SNK-*q* 检验; 重复测量资料比较采用双因素重复测量方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验, 组内两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况及住院天数 三组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫个数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三组患者引流量、引流时间、住院天数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B 组、C 组患者引流量大于 A 组, 引流时间、住院时间长于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组患者引流量大于 B 组, 引流时间、住院时间长于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 VAS 评分 手术方法与时间在 VAS 评分上存在交互作用 ($P < 0.05$); 手术方法、时间在 VAS 评分上主效应显著 ($P < 0.05$)。B 组、C 组患者术后 24、72 h VAS 评分高于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组患者术后 24、72 h VAS 评分高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组、B 组、C 组患者术后 24、72 h VAS 评分分别高于本组术前, 术后 72 h VAS 评分分别低于本组术后 24 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 三组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病变部位 (左肺/右肺)	病灶直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	肿瘤分期 (I 期/II 期)	病理类型 (腺癌/鳞癌/腺鳞癌)	吸烟 (是/否)	病程 (≥ 3 个月/ < 3 个月)
A 组	38	22/16	61.5 \pm 8.9	21.7 \pm 3.8	17/21	1.15 \pm 0.23	20/18	18/10/10	27/11	31/7
B 组	36	23/13	61.9 \pm 9.2	21.8 \pm 3.1	14/22	1.21 \pm 0.31	19/17	17/11/8	24/12	31/5
C 组	38	25/13	62.1 \pm 7.4	21.5 \pm 3.6	15/23	1.17 \pm 0.27	22/16	19/12/7	25/13	30/8
χ^2 (<i>F</i>) 值		0.549	0.042 ^a	0.086 ^a	0.322	0.467 ^a	0.273	0.769	0.276	0.659
<i>P</i> 值		0.760	0.959	0.918	0.851	0.628	0.872	0.943	0.871	0.719

注: ^a表示 *F* 值

表2 三组患者手术情况及住院天数比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of surgical condition and hospitalization time in the three groups

组别	例数	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)	引流量 (ml)	引流时间 (d)	淋巴结清扫个数 (个)	住院天数 (d)
A组	38	249.0 ± 41.6	102.7 ± 28.7	188.7 ± 15.4	3.1 ± 0.7	16.9 ± 4.3	9.2 ± 2.4
B组	36	251.2 ± 43.2	105.3 ± 30.7	284.8 ± 12.7 ^a	4.6 ± 1.2 ^a	16.2 ± 4.1	11.6 ± 2.8 ^a
C组	38	255.2 ± 39.7	106.4 ± 33.0	492.6 ± 18.6 ^{ab}	6.6 ± 1.4 ^{ab}	16.1 ± 5.1	15.2 ± 3.3 ^{ab}
F值		0.224	0.145	3 667.613	87.745	0.328	41.465
P值		0.800	0.865	<0.001	<0.001	0.721	<0.001

注: ^a表示与A组比较, $P < 0.05$; ^b表示与B组比较, $P < 0.05$

表3 三组患者不同时间VAS评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 3 Comparison of VAS scores in the three groups at different time

组别	例数	术前	术后24 h	术后72 h
A组	38	2.02 ± 1.04	4.88 ± 1.12 ^c	3.71 ± 1.06 ^{cd}
B组	36	1.95 ± 1.13	5.65 ± 1.19 ^{ac}	4.48 ± 1.22 ^{acd}
C组	38	1.98 ± 1.09	6.93 ± 1.24 ^{abc}	5.56 ± 1.29 ^{abcd}
F值		$F_{交互}=114.650, F_{组间}=37.532, F_{时间}=352.028$		
P值		$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$		

注: ^a表示与A组比较, $P < 0.05$; ^b表示与B组比较, $P < 0.05$; ^c表示与本组术前比较, $P < 0.05$; ^d表示与本组术后24 h比较, $P < 0.05$

2.3 肺功能指标、炎症指标 手术方法与时间在FVC、FEV₁、白细胞计数、中性粒细胞计数上存在交互作用 ($P < 0.05$); 手术方法、时间在FVC、FEV₁、白细胞计数、中性粒细胞计数上主效应显著 ($P < 0.05$)。B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于A组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于A组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于B组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A组、B组、C组患者术后3 d FVC、FEV₁分别低于本组术前, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别高于本组术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A组、B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术前、术后3 d, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术前、术后3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A组、B组、C组患者术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术后1个月, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术后1个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.4 预后情况和并发症发生情况 三组术后1年均无患者死亡, 亦无患者出现复发转移。三组患者并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.042, P=0.594$), 见表5。

3 讨论

肺癌的发病率呈现逐年上升趋势, 且死亡率较高, 患者预后较差^[7-10]。手术治疗是早中期肺癌的首选治疗方法, 传统手术方法为后外侧开胸手术, 其可损伤胸壁肌肉, 影响胸廓运动且限制膈肌活动, 导致术后肺功能明显下降, 术后并发症较多, 且肺癌患者多数为老年患者, 其身体功能减退且耐受性较差, 进一步加重其治疗难度, 可明显影响治疗效果和预后^[11-13]。因而改善早期肺癌手术方法对提高患者疗效和改善预后均具有重要意义。胸腔镜手术对患者胸壁损伤较

小, 患者术后疼痛较轻, 且恢复较快, 可有效保护患者的心肺功能, 在肺癌治疗领域已不断普及^[14-16]。其中胸腔镜肺叶切除术联合系统性淋巴结清扫是肺癌的标准治疗方案, 但研究显示, 进行胸腔镜下肺段切除术的早期肺癌患者肿瘤局部复发率及术后1年存活状况与进行胸腔镜肺叶切除术的患者相比并无明显差异^[17-19]。此外, 胸腔镜肺楔形切除术的创伤更小, 已有研究证实其在减轻患者术后疼痛、缩短引流管留置时间以及减少引流量等方面的效果优于胸腔镜肺叶切除术, 从而更有利于患者的术后康复^[20]。但目前关于胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术和胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌疗效的比较研究较少, 因而本研究旨在比较三种手术方法治疗早期肺癌的疗效。

手术创伤可造成患者术后疼痛, 此外, 术后白细胞计数和中性粒细胞计数等炎症指标也是评估术后创伤应激的重要参考指标, 而术后疼痛严重程度和炎症反应程度均可影响患者肺功能和康复情况, 严重者甚至可能影响预后^[21-22]。本研究结果显示, B组、C组患者引流量大于A组, 引流时间、住院时间长于A组; C组患者引流量大于B组, 引流时间、住院时间长于B组; 提示在促进术后恢复方面, 胸腔镜肺楔形切除术的应用效果最佳, 其次为胸腔镜下肺段切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术。B组、C组患者术后24、72 h VAS评分高于A组, C组患者术后24、72 h VAS评分高于B组; A组、B组、C组患者术后24、72 h VAS评分分别高于本组术前, 术后72 h VAS评分分别低于本组术后24 h, 提示在减轻患者术后疼痛方面, 胸腔镜肺楔形切除术的应用效果最佳, 其次为胸腔镜下肺段切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术。B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于A组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于A组; C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁低于B组, 白细胞计数、中性粒细胞计数高于B组; A组、B组、C组患者术后3 d FVC、FEV₁分别低于本组术前, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别高于本组术前; A组、B组、C组患者术后1个月、术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术前、术后3 d, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术前、术后3 d; A组、B组、C组患者术后3个月FVC、FEV₁分别高于本组术后1个月, 白细胞计数、中性粒细胞计数分别低于本组术后1个月; 提示在控制炎症反应和改善肺功能方面, 胸腔镜肺楔形切除术的应用效果最佳, 其次为胸腔镜下肺段切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术。综上, 在早期肺癌的治疗中, 胸腔镜肺楔形切除术可作为首选, 其次为胸腔镜下肺段

表4 三组患者不同时间肺功能指标、炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of pulmonary function indexes and inflammatory indexes in the three groups at different time

组别	例数	FVC (L)				FEV ₁ (L)			
		术前	术后3 d	术后1个月	术后3个月	术前	术后3 d	术后1个月	术后3个月
A组	38	1.48 ± 0.42	1.31 ± 0.21 ^c	3.65 ± 0.55 ^{cd}	3.89 ± 0.97 ^{ede}	1.27 ± 0.38	1.24 ± 0.18 ^c	2.93 ± 0.34 ^{cd}	3.05 ± 0.75 ^{ede}
B组	36	1.46 ± 0.55	1.27 ± 0.25 ^c	3.06 ± 0.53 ^{acd}	3.26 ± 0.82 ^{acde}	1.31 ± 0.46	1.21 ± 0.15 ^c	2.24 ± 0.38 ^{acd}	2.42 ± 0.59 ^{acde}
C组	38	1.52 ± 0.47	1.22 ± 0.29 ^c	2.43 ± 0.62 ^{abcd}	2.88 ± 0.73 ^{abcde}	1.28 ± 0.43	1.17 ± 0.22 ^c	1.69 ± 0.46 ^{abcd}	1.98 ± 0.53 ^{abcde}
F值		$F_{交互}=85.672, F_{组间}=28.846, F_{时间}=121.132$				$F_{交互}=65.471, F_{组间}=24.412, F_{时间}=85.403$			
P值		$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$				$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$			

组别	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)				中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)				
	术前	术后3 d	术后1个月	术后3个月	术前	术后3 d	术后1个月	术后3个月	
A组	6.8 ± 2.1	8.5 ± 2.4 ^c	4.7 ± 1.2 ^{cd}	4.3 ± 1.1 ^{ede}	5.66 ± 1.35	10.74 ± 1.69 ^c	4.11 ± 1.05 ^{cd}	4.06 ± 1.09 ^{ede}	
B组	6.8 ± 1.9	8.7 ± 2.2 ^c	5.6 ± 1.7 ^{acd}	5.2 ± 1.2 ^{acde}	5.69 ± 1.22	10.89 ± 1.75 ^c	4.63 ± 1.34 ^{acd}	4.55 ± 1.28 ^{acde}	
C组	6.8 ± 1.5	8.7 ± 1.8 ^c	6.2 ± 2.0 ^{abcd}	5.9 ± 1.7 ^{abcde}	5.73 ± 1.43	10.93 ± 1.71 ^c	5.15 ± 1.39 ^{abcd}	5.02 ± 1.33 ^{abcde}	
F值		$F_{交互}=112.414, F_{组间}=41.103, F_{时间}=372.124$				$F_{交互}=108.812, F_{组间}=32.481, F_{时间}=386.410$			
P值		$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$				$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$			

注: FVC=用力肺活量, FEV₁=第1秒用力呼气容积; ^a表示与A组比较, $P<0.05$; ^b表示与B组比较, $P<0.05$; ^c表示与本组术前比较, $P<0.05$; ^d表示与本组术后3 d比较, $P<0.05$; ^e表示与本组术后1个月比较, $P<0.05$

表5 三组患者并发症发生情况 [n (%)]
Table 5 Complications in the three groups

组别	例数	肺部感染	肺漏气	胸腔积液	合计
A组	38	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
B组	36	2 (5.6)	0	0	2 (5.6)
C组	38	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.8)

切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术, 这与谢振城等^[1]研究中胸腔镜下肺段切除术应用效果更佳的结论有差异, 需要进一步研究证实。

本研究结果还显示, 三组术后1年均无患者死亡, 亦无患者出现复发转移; 且三组患者并发症发生率比较无统计学差异; 提示三种手术方法的安全性均较好。

综上所述, 三种胸腔镜手术方法中, 胸腔镜肺楔形切除术治疗早期肺癌的疗效最好, 其次为胸腔镜下肺段切除术, 最后为胸腔镜肺叶切除术, 其均可缓解患者的疼痛程度, 促进肺功能的恢复, 减轻炎症反应, 且安全性好。因此, 应根据早期肺癌患者的具体病情, 尽可能采用胸腔镜肺楔形切除术或胸腔镜下肺段切除术, 这为早期肺癌治疗方案的选取、优化提供了依据。然而本研究观察时间较短, 三种腔镜手术治疗早期肺癌的远期疗效并不明确, 且本研究为单中心研究, 样本量较小, 代表性有限, 需要联合多中心、延长随访时间进一步研究来验证本研究结论。

作者贡献: 陈国标、周建平进行文章的构思与设计; 陈国标、卢星照进行研究的实施与可行性分析、结果的分析与解释、论文的修订; 陈国标、叶志彬、卢星照进行数据收集; 胡伟成、刘鑫进行数据整理; 陈国标进行统计学处理, 撰写论文, 对文章整体负责、监督管理; 周建平、杜巍负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 谢振城, 陈滚新, 李晓东, 等. 胸腔镜下肺楔形切除术与肺段切除术治疗早期肺癌的临床效果比较 [J]. 中外医学研究, 2021, 19 (25): 58-61. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.25.018.
- [2] HOY H, LYNCH T, BECK M. Surgical treatment of lung cancer [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2019, 31 (3): 303-313. DOI: 10.1016/j.cnc.2019.05.002.
- [3] TSUTANI Y, KAGIMOTO A, HANDA Y, et al. Wedge resection versus segmentectomy in patients with stage I non-small-cell lung cancer unfit for lobectomy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49 (12): 1134-1142. DOI: 10.1093/jjco/hyz122.
- [4] CAO J L, YUAN P, WANG Y Q, et al. Survival rates after lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105 (5): 1483-1491. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.032.
- [5] 原发性肺癌诊疗规范 (2018年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5 (3): 100-120. DOI: 10.12151/JMCM.2019.03-16.
- [6] 李元博, 许庆生, 支修益, 等. 全胸腔镜与小切口开胸手术治疗75岁以上肺癌的比较 [J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18 (12): 1066-1068, 1087. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.12.003.
- [7] 郭洪拨, 喻本桐. 机器人与胸腔镜肺叶切除术在治疗早期非小细胞肺癌的安全性及疗效对比 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (4): 541-545. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.04.009.
- [8] 夏漫辉, 冷云华, 丁学武, 等. 胸腔镜下肺段切除术在老年非小细胞肺癌治疗中应用 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48 (4): 403-404. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.13.
- [9] 金从国, 段林灿, 沈红梅, 等. 铁皮石斛和CIK细胞对非小细胞肺癌患者术后外周血循环肿瘤细胞、细胞免疫功能和预后的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (2): 157-161, 166. DOI:

- 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.010.
- [10] GOTO H, MUN M, MORI S, et al. Thoracoscopic partial lung resection following pneumonectomy: a report of three cases [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14 (1): 183. DOI: 10.1186/s13019-019-1008-6.
- [11] 杨泽波. 胸腔镜肺癌手术对老年非小细胞肺癌患者心肺功能及血清免疫指标的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (1): 137-139. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.01.056.
- [12] YU X H, ZHENG B, ZHANG S L, et al. Feasibility and validity of double-arm specimen extraction method after partial lung resection in single-port thoracoscopic surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (9): 3769-3775. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.20.
- [13] 王徽. 单操作孔完全胸腔镜与传统三孔胸腔镜治疗肺癌的疗效比较 [J]. *中国医药指南*, 2020, 18 (15): 37-38. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.15.015.
- [14] 谢建将, 陈敏东, 陈曲海, 等. 对比单孔、单操作孔及三孔胸腔镜肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *广州医药*, 2017, 48 (5): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2017.05.008.
- [15] ZAMPIERI D, MARULLI G, COMACCHIO G M, et al. Thoracoscopic wedge resection in single-lung patients [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (2): 861-866. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.54.
- [16] 胡成广, 马殿松, 郑康, 等. 单孔胸腔镜肺叶切除治疗肺癌192例报告 [J]. *中国微创外科杂志*, 2018, 18 (5): 394-396. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.05.003.
- [17] DING N, ZHOU N, LI Q L, et al. Analysis of middle- and long-term efficacy of thoracoscope-assisted segmental resection of the lung on non-small cell lung cancer in the early stage [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (3): 3662-3668. DOI: 10.3892/ol.2018.7789.
- [18] TANE S, NISHIO W, NISHIOKA Y, et al. Evaluation of the residual lung function after thoracoscopic segmentectomy compared with lobectomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108 (5): 1543-1550. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.052.
- [19] 程鹏, 于在诚, 谢琳琳. 胸腔镜肺段切除及胸腔镜辅助小切口、胸腔镜肺叶切除治疗早期肺癌的临床观察 [J]. *重庆医学*, 2018, 47 (6): 760-763, 766. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.012.
- [20] KAWAGUCHI T, SAWABATA N, MIURA S, et al. Prognostic impact of underlying lung disease in pulmonary wedge resection for lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24 (4): 366-374. DOI: 10.1007/s10147-018-1367-3.
- [21] 周俊辉, 刘晓乐, 孟睿, 等. 肢体远隔缺血预处理联合后处理对老年患者胸腔镜肺癌根治术后肺部并发症的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40 (1): 31-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2020.01.007.
- [22] 徐睿宏. 喉罩与气管插管全麻用于非小细胞肺癌根治术的对比研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
(收稿日期: 2021-12-23; 修回日期: 2022-03-14)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第18页)

- [14] 李晶, 石婧, 武文斌, 等. 抗栓治疗对高龄非瓣膜病心房颤动患者发生脑血管意外的影响 [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (2): 166-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.02.014.
- [15] HERNÁNDEZ MADRID A, POTPARAT S, DAGRES N, et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2016, 18 (3): 463-467. DOI: 10.1093/europace/euv448.
- [16] HU M M, WANG J, CHIEN K L, et al. Factors driving the use of warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116 (4): 276-286. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.05.007.
- [17] HUY F, LIUC J, CHANG P M, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165 (2): 355-357. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
- [18] CHAN N, SOBIERAJ-TEAGUE M, EIKELBOOM J W. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10264): 1767-1776. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32439-9.
- [19] SIONTISK C, ZHANG X S, ECKARD A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States [J]. *Circulation*, 2018, 138 (15): 1519-1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- [20] KRITTAYAPHONG R, PHROMMINTIKUL A, NGAMJANYAPORN P, et al. Rate of anticoagulant use, and factors associated with not prescribing anticoagulant in older Thai adults with non-valvular atrial fibrillation: a multicenter registry [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16 (3): 242-250. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.004.
(收稿日期: 2022-01-23; 修回日期: 2022-03-23)
(本文编辑: 谢武英)