

娩,这也与宫角术后距离再次妊娠分娩的时间间隔相关。但本研究是回顾性研究,样本量有限,存在一定偏倚及混杂因素,仍需要大样本及前瞻性的研究进一步探讨宫角手术对再次妊娠的影响。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 孔北华,马丁,段涛.妇产科学[M]. 10 版.北京:人民卫生出版社,2024:205-207.
- [2] YE J, ZHANG J, MIKOLAJCZYK R, et al. Association between rates of Caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: A worldwide population-based ecological study with longitudinal data[J]. BJOG, 2016, 123(5): 745-753.
- [3] 刘喆,杨慧霞,辛虹,等.全国多中心子宫破裂现状调查及结局分析[J].中华妇产科杂志,2019,54(6):363-368.
- [4] STANIROWSKI P J, TROJANOWSKI S, SŁOMKA A, et al. Spontaneous rupture of the pregnant uterus following salpingectomy: A literature review[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 80(2): 73-77.
- [5] LIAO C Y, TSE J, SUNG S Y, et al. Cornual wedge resection for interstitial pregnancy and postoperative outcome[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2017, 57(3): 342-345.
- [6] NAHUM G G. Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases[J]. J Reprod Med, 2002, 47(2): 151-163.
- [7] 曹泽毅.中华妇产科学-上册[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2014: 1312-1314.
- [8] MOAWAD N S, MAHAJAN S T, MONIZ M H, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(1): 15-29.
- [9] 中华医学会儿科学分会.宫角妊娠诊治专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(4):329-332.
- [10] CHANG H J, SUH C S. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: What are the risk factors[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(3): 202-207.
- [11] 毛溯,戴毓欣,朱兰,等.109 例宫角妊娠手术治疗的临床疗效分析[J].中华妇产科杂志,2021,56(11):782-787.
- [12] JIANG Y, CHEN J, ZHOU H J, et al. Management and obstetric outcomes of 17 heterotopic interstitial pregnancies[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 78.
- [13] 王晔,葛蓓蕾.输卵管间质部妊娠行宫角部分切除术后再次妊娠结局分析[J].中国妇产科临床杂志, 2022, 23(6): 634-635.
- [14] LEE M H, IM S Y, KIM M K, et al. Comparison of laparoscopic cornual resection and cornuotomy for interstitial pregnancy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(3): 397-401.
- [15] SORIANO D, VICUS D, MASHIACH R, et al. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: A series of 20 consecutive cases[J]. Fertil Steril, 2008, 90(3): 839-843.
- [16] 王晔,陈岚.17 例完全型子宫破裂临床分析[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(6):92-95.

收稿日期:2024-06-13

(本文编辑:吴迪汉)

经治慢性乙型肝炎合并低病毒血症患者 耐药突变的基因型特征分析

李德周,丁世雄

【关键词】 慢性乙型肝炎;低病毒血症;耐药突变;基因型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.031

【中图分类号】 R512.6² **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)11-1507-04

低病毒血症(low level viremia, LLV)是指接受一线核苷(酸)类似物(NAs)治疗且依从性好的慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者,治疗 48 周及以上,外周血仍可检测到乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA),但 $< 2\,000\text{ IU/ml}^{[1]}$ 。研究表明,

CHB 患者在接受 NAs 长期抗病毒治疗过程中,即使应用恩替卡韦、替诺福韦等一线药物,也容易出现 LLV。研究显示,CHB 抗病毒治疗后发生 LLV,与肝脏纤维化进展、发生肝硬化及肝细胞癌(HCC)等严重并发症存在密切关系^[2-4]。本研究拟分析经治 CHB 合并 LLV 患者耐药突变的基因型特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 7 月至 2024 年 6 月宁

基金项目: 宁波市省市共建医学重点学科(2016-S04)

作者单位: 315010 宁波,宁波市第二医院

通信作者: 李德周, Email: lidezhou1980@163.com

波市第二医院就诊的经治 CHB 合并 LLV 患者 121 例,其中男 93 例,女 28 例;平均年龄(47.1 ± 12.5)岁,HBVDNA(293 ± 375)IU/ml。均符合 2022 年版《慢性乙肝防治指南》相关诊断标准^[1],经过一线 NAs 药物,包括 ETV、TDF、丙酚替诺福韦(TAF)及艾米替诺福韦(TMf)中至少一种抗病毒药物治疗,或曾使用过非一线 NAs,包括拉米夫定(LAM)、替比夫定(IdT)及阿德福韦(ADV)治疗,现转为一线 NAs 药物治疗 12 个月后合并 LLV(HBV-DNA $20 \sim 2\,000$ IU/ml)的 CHB 患者。排除合并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒重叠感染。本研究获得宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准(PJ-NBEY-KY-2024-142-01),免除/豁免知情同意。

1.2 方法 取患者血清于 Stream SP96 自动核酸仪提取和纯化后,取 $10\ \mu\text{l}$ 提取物+ $37\ \mu\text{l}$ PCR 反应液+ $3\ \mu\text{l}$ HBV 酶,于 $50\ ^\circ\text{C}\ 2\ \text{min} \rightarrow 95\ ^\circ\text{C}\ 15\ \text{min} \rightarrow 95\ ^\circ\text{C}\ 30\ \text{s}$, $55\ ^\circ\text{C}\ 30\ \text{s}$, $72\ ^\circ\text{C}\ 45\ \text{s} \times 45$ 个循环 $\rightarrow 72\ ^\circ\text{C}\ 7\ \text{min}$ 。根据乙型肝炎病毒定量测定结果, < 100 IU/ml 的样本,取上述 PCR 扩增产物 $2\ \mu\text{l}$ 作为模版,进行测序反应, $94\ ^\circ\text{C}\ 5\ \text{min} \rightarrow 94\ ^\circ\text{C}\ 30\ \text{s}$, $53\ ^\circ\text{C}\ 45\ \text{s}$, $72\ ^\circ\text{C}\ 2\ \text{min} \times 3$ 个循环 $\rightarrow 94\ ^\circ\text{C}\ 30\ \text{s}$, $58\ ^\circ\text{C}\ 45\ \text{s}$, $72\ ^\circ\text{C}\ 90\ \text{s} \times 27$ 个循环 $\rightarrow 72\ ^\circ\text{C}\ 5\ \text{min}$, $4\ ^\circ\text{C}$ 保存,根据试剂盒使用说明书将产物纯化后,进行测序分析。测序分析系统采用赛立安基因检测分析管理系统-单机版(V1.0.4)。

1.3 统计方法 数据采用 SPSS 26.0 软件分析,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用率或百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分型鉴定结果 本组 121 例患者分型鉴定显示,基因 B 型 27 例 (22.31%), 基因 C 型 94 例 (77.69%)。

2.2 耐药变异情况 121 例患者中检出耐药变异 41 例 (33.88%),其中基因 B 型 10 例,基因 C 型 31 例。两种基因型的变异率差异无统计学意义 (37.04% vs 34.07%, $\chi^2 = 0.15$, $P > 0.05$)。

2.3 位点变异患者 HBV-DNA 水平 存在位点变异 41 例,HBV-DNA 水平 116.0 ($73.25, 621.25$) IU/ml;

无位点变异 80 例,HBV-DNA 水平 191.5 ($40.00, 440.25$) IU/ml;两组 HBV-DNA 水平差异无统计学意义 ($Z = 1.48$, $P > 0.05$)。

2.4 HBV 耐药变异位点检测结果 检测出 9 种耐药变异位点,分别为 rtM204、rtL180、rtS202、rtV173、rtM250、rtT184、rtS213、rtN236 及 rtA181,其中 rtM204 位点检出率最高,其次为 rtL180 和 rtS202,见图 1。

变异株耐药突变模式有 16 种类型,其中 rtM204 单个位点 8 例,rtM204+rtL180 联合位点 6 例,均有长期服用 LAM 引起。3 个及以上位点发生变异的患者有 16 例,大部分既往有序贯或者不规则联合多种 NAs 药物治疗史。长期服用 LAM 的患者,存在 rtM204 和 rtL180 位点变异,以及它们组合变异为主。长期服用 ADV 患者,存在 rtN236 和 rtA181+rtN236 位点变异为主。长期口服 ETV 患者,以 rtM204+rtL180 位点变异基础上联合 rtS202、rtV173、rtT184、rtM250 中的一个或多个为主,见表 1。

3 讨论

随着核酸检测技术的进步及 HBVDNA 检测敏感性的改进,在抗病毒治疗的 CHB 患者中,越来越多的检测到 LLV。我国一项大规模流行病学调查发现,21 614 例 CHB 患者接受抗病毒治疗,接近 20% 患者发生 LLV^[5]。真实世界研究表明,即使初治选用一线 NAs 药物,仍有 20%~40% 患者会发生 LLV^[3,6-7]。LLV 的机制尚不清楚,可能与以下几个方面有关:(1) NAs 的主要机制是通过与细胞内三磷酸脱氧核苷酸(dNTPs)竞争性结合 P 蛋白,从而抑制 HBVDNA 复制,然而在大量 dNTPs 存在下,NAs 不能完全抑制 HBVDNA 复制^[8-9],导致接受 NAs 治疗的部分患者血清 HBVDNA 水平持续或间歇地高于检测下限,表现为 LLV。(2)研究发现在抗病毒治疗

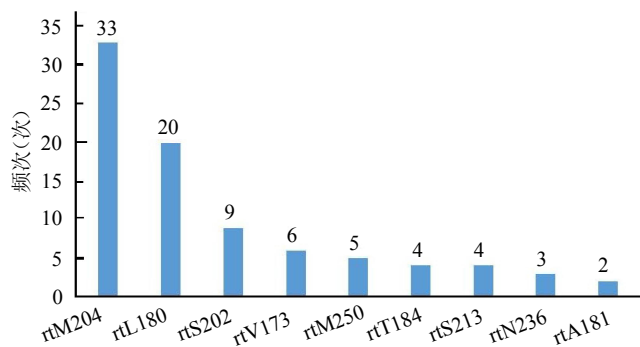


图1 耐药变异位点频次分布

启动时,肝细胞处于低炎症活动状态,有利于 HBVDNA 复制和细胞外乙型肝炎病毒 DNA (cccDNA) 累积^[10],更易发生 LLV。一项研究发现在接受抗病毒治疗的患者中,基线丙氨酸氨基转移酶 (ALT) < 100 U/L 相比 ALT > 100 U/L 治疗组更易发生 LLV,基线 ALT 水平是发生 LLV 的独立危险因素^[3]。(3)LLV 发生可能与耐药有关。

本研究结果显示,121 例经治 CHB 合并 LLV 患者,检出耐药变异 41 例 (33.88%),与王建军等^[11]研究报道相似。耐药患者中,基因 C 型较多,但基因 C 型和基因 B 型变异率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。同时发现 CHB 合并 LLV 患者中存在耐药位点与无耐药位点患者 HBVDNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

由于药物上市的先后顺序,我国有大部分 CHB 患者既往口服低耐药屏障药物,如 LAM 及 ADV 等,即使后期换用到高耐药屏障药物,如 ETV、TDF 及 TAF 等,HBV rt 基因区仍可能存在一个或多个位点变异,引起药物敏感性下降甚至耐药^[12],常表现 LLV。本研究采用 NAs 药物治疗的 CHB 患者检测 HBV 耐药变异位点,进行分析后表明 rtM204 位点检出频次最高,其次是 rtL180 位点,这些患者既往多服用过 LAM,因此 LAM 相关耐药位点 rtM204 和 rtL180 检出率较高。

本研究还发现 16 种不同的耐药突变位点模式,其中有单一位点变异,也有多个位点联合变异模式,最多有 5 个位点联合变异。目前 CHB 患者绝大多数都应用高耐药屏障药物,如 ETV、TDF、TAF、TMF,部分患者初始就用高耐药屏障药物,但较大一部分是曾使用低耐药屏障药物转换到高耐药屏障药物,由于 LAM 与 ETV 存在交叉耐药位点^[13],ADV 与 TDF、TAF 存在交叉耐药位点,因此经治 CHB 患者易出现耐药和 LLV。

综上所述,在临床上 CHB 接受 NAs 药物治疗发生 LLV 较常见,且部分患者存在耐药,尤其是既往应用低耐药屏障抗病毒药物治疗,现转换到一线高耐药屏障药物治疗的 CHB 患者,更易发生 LLV 和耐药。若出现 rtM204、rtL180 位点及它们为基础的联合变异,建议换用或加用 TDF、TAF、TMF;若出现 rtN236、rtA181 位点及它们为基础的联合变异,建议换用或加用 ETV。

表 1 HBV 耐药变异位点组合模式及口服 NAs 药物情况

变异位点组合模式	频次 [次(%)]	既往口服 NAs 药物
rtM204	8(19.51)	LAM/ETV
rtN236	2(4.88)	ADV/ETV
rtS213	2(4.88)	LAM
rtM250	2(4.88)	LAM/ETV
rtM204+ rtL180	6(14.63)	LAM/ETV
rtM204+ rtS213	1(2.44)	LAM
rtM204+ rtV173	2(4.88)	不详
rtM204+ rtM250	1(2.44)	LAM
rtM204+ rtT184	1(2.44)	LAM
rtM204+ rtL180+ rtS202	7(17.07)	LAM/ETV
rtM204+ rtL180+ rtV173	4(9.76)	LAM/ETV
rtM204+ rtL180+ rtT184	1(2.44)	LAM/ETV
rtM204+ rtA181+ rtT184	1(2.44)	LAM/ETV
rtA181+ rtN236+ rtM250	1(2.44)	ADV/ETV
rtM204+ rtL180+ rtS202+ rtS213	1(2.44)	不详
rtM204+ rtL180+ rtS202+ rtT184+ rtM250	1(2.44)	LAM/ETV

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):S1-S39.
- [2] SUN Y M, WU X N, ZHOU J L, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11): 2582-2591.
- [3] ZHANG Q, PENG H, LIU X Q, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(6): 850-859.
- [4] JANG J W, CHOI J Y, KIM Y S, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(12): 1954-1963.
- [5] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [6] KIM J H, SINN D H, KANG W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 335-343.
- [7] OGAWA E, NOMURA H, NAKAMUTA M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2020, 40(7): 1578-1589.
- [8] BOYD A, LACOMBE K, LAVOCAT F, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 683-691.
- [9] KOUMBIL L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection[J]. World J Hepatol, 2015, 7(8): 1030-1040.
- [10] GUAN G W, ZHENG L W, XI J Y, et al. Cell cycle arrest protein CDKN2C is not an HBV host factor[J]. Virol Sin, 2021, 36(4):

810-813.

- [11] 王建军,纪冬,李乐,等.经治低水平病毒血症慢性乙型肝炎患者耐药突变的基因型特征[J].解放军医学杂志,2023,48(2):138-142.
- [12] STUYVER L J, LOCARNINI S A, LOK A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region[J]. Hepatology, 2001, 33(3): 751-757.

- [13] LIM Y S. Management of antiviral resistance in chronic hepatitis B[J]. Gut Liver, 2017, 11(2): 189-195.

收稿日期:2024-09-10

(本文编辑:钟美春)

基于马斯洛需要层次理论的手术护理干预在结肠癌手术患者中的应用效果

黄园鹏,陈雷,张卫婷

【关键词】 结肠肿瘤;癌;马斯洛需要;护理

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.032

【中图分类号】 R473.6 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1510-03

结肠癌是常见消化道恶性肿瘤,一般采用腹腔镜结肠癌根治术治疗^[1]。与传统开放性手术相比,腹腔镜手术能够显著降低对机体的损伤^[2],但手术期间的护理也与预后密切相关。基于马斯洛需要层次理论的手术护理干预,内容包括生理、安全、情感与归属、尊重等,依据患者需求程度,制定针对性护理措施,以满足其真实需求^[3-4]。本研究拟探讨基于马斯洛需要层次理论的手术护理干预在结肠癌手术患者中的应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年1月至2024年3月洛阳市第一人民医院收治的行腹腔镜结肠癌根治术患者94例,纳入标准:(1)符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[5]中结肠癌诊断标准,(2)首发患者,(3)符合腹腔镜手术指征,(4)无癌细胞远处转移扩散,(5)临床资料完整。排除标准:(1)有腹部手术史者;(2)伴有其他恶性肿瘤疾病者;(3)合并慢性肠炎、肠梗阻及营养不良者;(4)接受过放、化疗等其他治疗者;(5)存在严重心、肺功能障碍者,凝血功能、免疫功能障碍者。本研究获得洛阳市第一人民医院伦理

委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

采用随机数字表法将94例患者分为马斯洛组及对照组,各47例。马斯洛组男26例,女21例;平均年龄(51.7±5.4)岁;结肠癌临床分期为I期12例,II期22例,III期13例;文化程度为高中及以下16例,大专23例,本科及以上8例。对照组男24例,女23例;平均年龄(51.4±5.3)岁;结肠癌临床分期为I期14例,II期21例,III期12例;文化程度为高中及以下14例,大专22例,本科及以上11例。两组一般资料均衡可比($P > 0.05$),有可比性。

1.2 方法 对照组行常规护理:(1)术前向患者详细介绍手术流程、注意事项及可能出现的并发症。(2)协助患者完成术前准备,如备皮、灌肠等,确保手术区域清洁无菌。(3)手术过程中,密切关注患者生命体征,及时发现并处理异常情况。(4)保持手术室的整洁与安静,为手术创造良好的环境;护理人员应确保器械的完整、清洁与无菌,以减少手术感染风险;手术结束后,护理人员应对患者进行密切观察,记录患者的生命体征及恢复情况,对于术后可能出现的并发症,如出血、感染等,护理人员应提前制定预防及应对措施。此外,还需鼓励患者进食易消化、营养丰富的食物,以促进术后恢复。

马斯洛组实施基于马斯洛需要层次理论的手术

作者单位: 471000 河南省洛阳,洛阳市第一人民医院

通信作者: 黄园鹏, Email: yyyuan_P@163.com