

河南省肝病学学科发展研究

□余祖江 孙五美

河南省医学会肝病学会适应医改新形势,科学制订5年发展规划,力争用5年时间将肝病学会建设成管理科学、人才结构合理、专科技术领先、科研能力强的专科分会,以点带面,以重点促一般,带动整体学科的发展和建设,提高河南省肝病综合诊疗水平,把河南省肝病学学科打造成具有核心竞争力的品牌。

近年来,河南省肝病学学科迅速发展,工作人员具有先进的医疗、教学、科研、管理水平和丰富的严重复杂肝病治疗经验。

河南省医学会肝病学会注重自主创新,基于临床需求,长期致力于肝病治疗新技术的研发和临床应用。

基础研究

河南省医学会肝病学会长期致力于终末期肝病的创新诊治,并取得了一系列研究成果,处于国内领先水平。在慢加急性肝衰竭的发病机制上,河南省首次阐明了慢加急性肝衰竭存在肝细胞能量代谢重编程,即氨浓度升高、氧化磷酸化显著抑制和脂肪酸β氧化增强,并证实能量代谢重编程是慢加急性肝衰竭发生发展的新机制。河南省率先发现了脂肪酸β氧化的限速酶是治疗慢加急性肝衰竭的新靶点。

在肝癌的无创诊断领域,郑州大学第一附属医院与浙江大学协同创新,在国际上率先阐述了早期肝癌的肠道微生态特征,建立了基于肠道微生态的肝癌早期无创诊断模型,实现了跨地域的独立验证,说明该诊断模型在中国多地域人群中具有普适性。这项研究成果有较大的国际影响力,2019年以原创性论著的形式发表在消化领域顶级期刊上。同时,在中国,这项研究成果入选“2019肿瘤标志物临床应用年度十大进展”。

在肝癌的预后领域,通过微生物组和宿主转录组的综合分析,河南省发现了肠道菌群通过血清胆汁酸引起肿瘤免疫微环境的改变可能是肿瘤负荷和不良临床预后的重要因素。

临床研究

目前,河南省已在慢性乙型肝炎和慢加急性肝衰竭等多个领域获得重大突破。郑州大学第一附属医院医生余祖江开展了首个曲美他嗪靶向脂肪酸β氧化治疗慢加急性肝衰竭的临床试验。试验结果显示,曲美他嗪能够显著增强慢加急性肝衰竭患者肝脏的糖酵解代谢,显著提高慢加急性肝衰竭患者的90天总生存率。相关分析显示,曲美他嗪显著改善了谷丙转氨酶或谷草转氨酶水平低于400单位/升的患者的预后,表明曲美他嗪对于慢加急性肝衰竭晚期患者具有更好的疗效。

国内外罕有富马酸丙酚替诺福韦对于乙型肝炎孕妇影响的研究。针对这个问题,2021年,郑州大学第一附属医院医生曾庆磊发表了国际上首个前瞻性、多中心的观察性研究报告,在全球率先前瞻性地证实了富马酸丙酚替诺福韦在孕妇中应用的安全性和阻断乙型肝炎病毒母婴传播的有效性。该研究在2020年被第71届美国肝病研究学会年会录用为大会报告,被美国肝病研究学会评议委员会评定为“最佳乙型肝炎研究”,被中华医学会感染病学分会和肝病学会制订的行业指南与规范——《阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)》引(采)用。

肝病诊疗的亚专科化建设

随着疾病诊疗逐渐亚专科化,肝病学学科亦会逐渐朝着这个方向发展。比如,中国最大的肝病诊疗中心——解放军总医院第五医学中心,从各个角度将肝病诊疗细化为约20个亚专科:从是否具有传染性的角度分为感染性肝病中心、肝病基因检测中心,从治疗阶段的角度分为普通肝病中心、肝纤维化中心、肝硬化中心、肝衰竭中心、肝癌中心,从年龄层次的角度单独成立青少年肝病中心,从需求层次的角度设置国际(特需)肝病中心,从急危重症的角度设置重症肝病监护病房,从检验检测的角度设置肝脏病理中心、肝病基因检测中心,从治疗特色的角度设置肝病免疫治疗中心、肝病介入治疗中心等。

未来,肝病诊疗亚专科化,可使各种类型的疑难重症肝病患者在单个肝病中心解决所有肝病及其相关临床诊疗问题;对于医务人员而言,可人尽其才,增加职业上升的通道、空间和凝聚力。目前,河南省肝病学学科面临的问题主要有:

1.肝病学学科的建设空间有限。
2.医师无明确的亚专科化发展意识。
3.缺乏有影响力的学科和亚专科领军人才。

肝病临床研究的重要性突显
临床研究成果(包括肝病临床研究成果)是临床学科知名度和影响力的基石。河南省具有极大的人口优势,理应产出与人口优势相匹配的大量优秀临床研究成果。然而,河南省被国内同行熟知的肝病临床研究成果较少。

近年来,河南省被国内肝病学学科同行熟知和广泛应用的主要临床研究成果包括国产长效干扰素治疗非活动期慢性乙型肝炎病毒携带者(2022年,被郑州大学第一附属医院组织的专家团队鉴定为国内领先)和应用富马酸丙

发展趋势

生物学是两个重要基础肝病研究方向。然而,河南省肝病免疫学和分子生物学的研究能力不高,研究成果少,在国内外没有这两个研究方向的话语权。

造成上述问题的主要原因:1.缺乏受过良好肝病免疫学和分子生物学学科训练的人才,特别是一批领军人才。
2.缺乏肝病免疫学和分子生物学的研究平台和环境。

领军人才是学科发展的根本

上述问题多且复杂,但核心问题是缺乏人才,特别是缺乏一批领军人才,是导致河南省肝病学学科发展滞后的主要原因。对全国各地的肝病学学科发展进行分析,可以发现,许多著名的肝病专家,如解放军总医院第五医学中心院士王福生、首都医科大学附属北京友谊医院医生贾继东、北京大学人民医院医生魏来等,均是受过良好临床和科研训练的全日制内科学(传染病学或消化病学)博士研究生,且大都在2000年左右、40岁左右(有的人甚至更早)开始领导学科发展。然而,河南省直到2001年才引进了第一位在著名院校受过良好临床和科研训练的內科学全日制博士研究生。截至目前,河南省全日制内科学博士研究生约有20人。人才缺乏,特别是缺乏一批标志性领军人才,是河南省肝病学学科发展的主要绊脚石。河南省亟需大力引进和培养中青年肝病学学科带头人,给予他(她)干事创业的良好外部环境、平台、政策支持,使其在国内逐步崭露头角,最终带领河南省肝病学学科追赶并进入全国肝病学学科的一流梯队。

3.缺乏临床研究平台。国际上,许多成果突出的临床研究出自门诊诊疗、随访,门诊是临床医师的研究平台。研究型临床医师存在门诊坐诊频次少,进而入组患者少及耗时长等问题。
4.医师临床研究合作意识极差,导致难以形成大规模的研究队列,同时导致队列形成耗时长,从而无法在国内外起到引领作用。

5.医师普遍存在浮躁心态和情绪。由于临床工作开展难、耗时长,导致部分医师聚焦很难被国内外同行认可的Meta分析(已发表数据再分析)等“短平快”课题,真正聚焦肝病临床研究的医师少,从而形成恶性循环。

肝病免疫学和分子生物学研究要强化
肝脏是人体重要的免疫器官之一,病毒性肝炎及其并发症是中国比较重要的肝病。因此,肝病免疫学和分子生物学研究要强化。

河南医学学科发展
HENAN YIXUEXUEKE FAZHAN

河南医学学科发展
HENAN YIXUEXUEKE FAZHAN



学科研究

对一个慢性心力衰竭急性加重病例的治疗

□李静勇

临床病例

今年国庆长假之后,我又开始了忙碌的生活。当接管203床患者后,我发现他病得很严重,躺在那里无法活动,呼吸困难,气促明显,双下肢中度水肿。

这是一个典型的慢性心力衰竭急性加重病例。在接受中等剂量的利尿剂、扩张血管药物、RAAS系统(肾素-血管紧张素-醛固酮系统)活性阻断剂和正性肌力药物治疗后,患者的心力衰竭仍无明显改善。

于是,我仔细查阅了他的病史资料。

这是一位55岁的男性患者,既往因二尖瓣关闭不全进行二尖瓣置换术,术后恢复良好。2023年8月,他进行复查。心脏超声检查发现他的主动脉瓣及三尖瓣置换术后人工机械瓣功能良好,射血分数60%。

根据患者的检查结果,我考虑:1.慢性心力衰竭急性加重,心脏瓣膜置换术后心功能IV级;2.房颤;3.呼吸衰竭,肺部感染,真菌感染;4.中度贫血。

患者已经历两次大手术,住院1个多月,瓣膜问题解决了,但心功能反而越来越差。

度98%,血压135/82毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕),脉搏85次/分,体温36.5摄氏度,急性病容,未见发绀,巩膜无黄染。颜面无明显水肿。颈静脉无怒张,气管居中。双肺呼吸音粗,双肺底闻及少许细湿啰音,右肺呼吸音低。未吸氧状态下血氧饱和度仅能维持74%。心率135次/分,心律不齐,心音低,未闻及病理性杂音。舟状腹,腹软,肝颈静脉反流征(-),移动性浊音(-),双下肢中度凹陷性水肿。

心电图提示:房颤伴快速心室率。
心脏超声提示:主动脉瓣置换术后人工机械瓣功能良好,三尖瓣成形术后有反流现象,二尖瓣置换术后人工机械瓣功能良好,射血分数60%。

根据患者的检查结果,我考虑:1.慢性心力衰竭急性加重,心脏瓣膜置换术后心功能IV级;2.房颤;3.呼吸衰竭,肺部感染,真菌感染;4.中度贫血。

患者已经历两次大手术,住院1个多月,瓣膜问题解决了,但心功能反而越来越差。

分析 & 处理
毫无疑问,患者目前处于急

性心力衰竭阶段,且为舒张性心力衰竭,同时还合并呼吸衰竭、肺部感染。感染既是心力衰竭的诱因,也是目前需要紧急处理的问题。心力衰竭与呼吸衰竭互为因果,需要同时治疗。因为患者目前血氧饱和度低,呼吸衰竭,我考虑:1.患者1个月前进行心脏瓣膜置换术后长期卧床,1周前拍的床边胸片提示存在胸部感染,此次呼吸衰竭可能与患者肺部感染有关,需要紧急做肺部CT(计算机断层扫描)检查,以明确病情;2.患者长期卧床,D-二聚体升高,不排除肺栓塞可能,需要做肺动脉CTA(CT血管成像),排除肺栓塞;3.患者有严重的心力衰竭,血液循环差,也可导致呼吸衰竭。

此外,患者的血红蛋白水平较以前有所下降,不排除消化道出血可能,暂缓抗凝治疗。

我嘱咐患者继续休息,完善相关检查。在排除消化道出血、肺栓塞等疾病后,我恢复了患者的抗凝治疗。接下来,就是心力衰竭和呼吸衰竭的治疗了。

我再次深入分析了患者的相关资料,制订了新的治疗方案。

首先,患者肺部有湿性啰音,急诊胸部CT提示存在肺部感染,可加强抗感染药物治疗,同时根

据既往的痰培养结果进行抗真菌治疗。

其次,患者的心力衰竭导致严重的水钠潴留,口服利尿剂效果差;尿量少,在严格限水的同时增加利尿剂的剂量,改善心脏前负荷。

再次,患者心率较快。先给予静脉短效β受体阻滞剂,病情稳定后口服长效β受体阻滞剂,逐步代替静脉短效β受体阻滞剂用于控制心率,后期转胺性心律后用伊伐布雷定来控制心率,改善心功能。

最后,在利尿的同时使用注射用重组人脑利钠肽、左西孟旦,继续改善患者的心力衰竭症状。

在调整治疗方案后,患者的病情逐渐改善,下肢水肿消退,轻微体力活动时未出现明显胸闷、气促。后来,患者加用比索洛尔,在病情稳定后出院。

临床体会

大多数心力衰竭患者急性起病,需要临床医生快速辨别,在解除诱因的同时控制心力衰竭症状;感染是急性心力衰竭发作的最常见原因,在治疗原发病的基础上要积极进行抗感染治疗。

利尿、扩张血管、强心,作为传统治疗心力衰竭的“三板斧”,

可以迅速有效改善和缓解症状。对于心肌收缩力没有明显下降的心力衰竭患者,尤其是舒张性心力衰竭患者,利尿剂的使用是非常重要的,堪比基石。后期可酌情使用增强心肌收缩力及扩张血管的药物,在血压可耐受的情况下能够帮助患者快速度过危险期。

心力衰竭伴房颤,尤其是快速心室率的患者,可酌情应用短效β受体阻滞剂,帮助控制心室率,减少心肌耗氧,增加舒张期心室充盈时间来改善心功能,后期可逐步使用长效β受体阻滞剂,以改善心室重构。

由于这名患者偏瘦且食欲欠佳,未加用SGLT2i(钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂);考虑患者出院时血压偏低,无法耐受ARNI(血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂),未加用沙库巴曲缬沙坦钠。

在慢性心力衰竭患者的管理中,“新四联”疗法对于心力衰竭患者的预后具有重要的意义。对于左室射血分数不同的各类心力衰竭患者,SGLT2i均有效,在长期管理过程中建议尽早应用。

(作者供职于华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科)

目前,脑卒中是我国居民死亡的主要病因,给患者、家庭和社会带来了沉重的负担。而脑卒中患者最常见的危险因素为高血压。因此,我们不仅要控制血压的绝对值,还要正确认识血压的动态变化。接下来,我们一起来学习关于血压的相关知识吧。

血压的概念

血压是指血液在血管内流动时,作用于单位面积血管壁的侧压力,能推动血液在血管内流动。血压分为动脉血压、毛细血管血压和静脉血压。通常,我们所说的血压是指体循环的动脉血压。正常成年人的收缩压为90毫米汞柱~140毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕),舒张压为60毫米汞柱~90毫米汞柱,脉压差为30毫米汞柱~40毫米汞柱。在日常生活中,大家可以发现,同一时间测量双上肢,血压值并不相同。不必担心,这是正常现象。健康人左、右上肢血压之差可达10毫米汞柱~20毫米汞柱,下肢血压较上肢血压可高20毫米汞柱~40毫米汞柱。

高血压的诊断标准

《中国高血压防治指南》将高血压共分为3级。1级高血压:收缩压140毫米汞柱~159毫米汞柱,舒张压90毫米汞柱~99毫米汞柱;2级高血压:收缩压160毫米汞柱~179毫米汞柱,舒张压100毫米汞柱~109毫米汞柱;3级高血压:收缩压大于等于180毫米汞柱,舒张压大于等于110毫米汞柱。若血压超过正常范围,一定要重视并及时就医。在日常生活中,我们要严格控制血压。如果有高血压,要养成良好的生活习惯,积极治疗,防止发生高血压并发症,比如冠心病、脑卒中、脑出血、肾衰竭等。

血压的动态变化

血压在一定时间内的波动程度可以用血压变异性这个概念来表示,是人体维持自身稳态的调节反应。

我们先了解一下什么是杓型血压。杓型血压:在6时~8时、14时~16时血压各出现一次高峰,凌晨2时~3时降至最低点,呈“双峰一谷”状连续分布曲线。

清晨人一旦开始活动,血压便从相对较低的水平迅速上升至相对较高的水平,收缩压平均升高14毫米汞柱,即为晨峰血压。

这种规律对心、脑等重要脏器有保护作用。在病理情况下,血压的异常波动通常包括非杓型血压、超杓型血压。失去正常节律的患者,夜间血压较高,为非杓型血压(夜间血压下降率低于10%)。若夜间血压下降率大于20%,为超杓型血压。对于非杓型血压患者,我们应该加强夜间血压控制,可减少高血压对血管的损害;而对于超杓型血压患者,我们应该注意夜间血压过度下降,防止发生缺血性心脑血管事件。

目前,大量多中心前瞻性研究发现,独立于血压绝对值,血压的动态变化与缺血性脑卒中患者的预后独立相关。所以,在日常生活中,我们不仅要关注血压的绝对值,还应关注24小时血压的动态变化。

动态血压监测

对于哪类人群,我们优先考虑动态血压监测?通常包括以下几类人群:

1.对于血压处于正常高值或已出现明显靶器官损害的患者,需要警惕是否合并隐匿性高血压的危险因素,筛查隐匿性高血压,以免漏诊。

2.对于服用降压药物后诊室血压仍然控制不佳的患者,也可根据动态血压监测结果调整降压治疗方案。有的学者指出,钙通道阻滞剂在减少血压的动态变化及脑卒中死亡风险方面的效果明显优于其他抗高血压药物。

3.对于服药后收缩压小于140毫米汞柱、舒张压小于90毫米汞柱的患者,如果出现新发的心脑血管并发症或靶器官损害,或靶器官损害进行性加重,亦应评估24小时动态血压,明确白天、夜间血压是否达标,有无清晨高血压,以排查未控制的隐匿性高血压。

4.动态血压监测还有助于筛查某些特殊的血压情况,如发作性低血压、直立性低血压、餐后低血压、卧位高血压等,并根据这些血压的特征识别某些疾病,如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、帕金森病等。

相较于诊室血压监测,家庭血压监测(HBPM)可以更好地反映真实的血压水平,评价疗效、预测心脑血管事件。那么,HBPM的测量时间和频率如何选择呢?目前公认的方法为:1.每天早、晚各测量1次血压;每次至少连续获取2次血压读数,每次读数间隔1分钟~2分钟,取2次读数的平均值,若血压读数的差值大于10毫米汞柱,则建议测量第3次,取后2次读数的平均值。2.推荐早上在服药前、早餐后、排空膀胱后测量血压。3.建议晚上在晚餐前测量血压,条件不允许时建议在睡前1小时测量。4.初诊或血压未控制的患者,推荐每周至少连续3天进行HBPM。5.血压控制良好的患者,建议每周进行1天~2天的HBPM。

HBPM这种方法成本较低,并且容易让人接受,在很多国家已被广泛使用。HBPM目前已被推荐为高血压患者长期随访的最佳方法。所以,在日常生活中,我们不能只用一次的血压数值说明问题,用科学合理的方式监测血压更能发现潜在的问题,为临床诊断提供更多的信息。

结语

综上所述,血压是动态变化的。注意饮食、运动、睡眠等,有助于控制血压,提高生活质量。

(作者供职于西安市中心医院神经内科)

