

求医问药

你有医学健康疑问,我们邀请医学专家来解答。

tangwj@whh.cn

问 房颤消融新术式优势在哪?

答 朱文青 复旦大学附属中山医院内科主任医师

近日,我们收治了这样一个病人:80岁的老张过去四年饱受房颤反复发作之苦,尝试过多种抗心律失常药物治疗,效果都不理想。收治入院后,笔者领衔的电生理团队为老张作了全面的评估,考虑到这名患者年龄大、心肺功能欠佳等因素,我们决定采用创伤小、安全性高的冷冻球囊消融手术。这是一种房颤消融的新手术方式。经积极治疗,老人术后恢复很好,三天后就办理了出院手续。

房颤是最常见的一种快速性心律失常,可导致患者生活质量降低,住院率及死亡率增加,还会引发心衰、脑卒中等。因此,房颤又被认为是心衰和脑梗的“幕后黑手”,药物治疗效果不甚理想。

目前,我国有近1500万房颤患者,较广泛应用的治疗方法是射频消融术,即通过高温灼伤细胞,达到治疗效果。而此次老张接受的是一种新术式——冷冻球囊导管消融术。

那么,这两者有什么区别呢?简单来说,冷冻球囊导管消融术是通过胞内冰、胞外冰及复温过程中的冰晶损伤细胞,初期房颤治愈率较传统射频消融术

有显著提高。

目前,冷冻球囊导管消融术已成为治疗房颤的主要方式之一,在全球已开展超过50万例,在我国也突破了2万例。与射频消融相比,从微观上看,冷冻的损伤对组织的结构保存相对更完整,意味着之后的增生会减轻,血栓聚集的风险下降。从结果来看,采用冷冻消融可以减少术中血栓和肺静脉狭窄的发生,也能降低心包填塞等严重并发症的几率。目前,在国际上多个大型临床研究中,两者对于肺静脉隔离以及房颤治疗的有效性是持平的,而在安全性方面,冷冻消融在保证有效性的同时,降低上述并发症的发生。

简言之,冷冻球囊导管具有手术时间短、消融成功率、安全性好、血栓事件发生率低、患者疼痛小等明显优势,患者三至五天即可出院。

中山医院房颤中心是国内首批房颤介入诊疗技术培训示范基地之一,目前,全国40多家医院的上百位医生陆续在中山医院房颤中心完成导管消融培训。相信随着冷冻消融技术的普及会使更多患者受益。

问 67岁妇女产子意味育龄期推迟?

答 董莉 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院教授、“朱氏妇科”工作室负责人

近期,山东枣庄一位67岁高龄产妇产下女婴,并且该产妇是自然受孕产女,这是全国首例。有媒体报道称,这对年近70的老夫妻早已育有一儿一女,最大的孙女都已15岁。67岁、超高龄、自然受孕,三个抓人眼球的关键词同时出现,这样的新闻一经报道,笔者心中不由“咯噔”一下——医院门诊里,必然又要出现一些高龄不孕求子的患者了。

在我们的诊室里,经常能遇到高龄求子的患者,曾经有一位近80岁的老母亲带着55岁的女儿前来求子,言辞中不乏对中医疗效的殷切厚望以及对生命奇迹的执着追求。每每遇到这样的患者,医者真是“压力山大”,明知奇迹发生“万中无一”,却又不忍直言相告,戳破患者的侥幸心理。

近期,诊室里又来了一位患者,52岁,未生育过一胎,苦苦求子十余年未果,坚持定期检测加促排卵多年。在中药治疗及试管多方努力下,如此高龄的她依然不放弃,实在令人动容,只能期盼这位女士能有好消息了。

这无疑也给诸位尚在育龄期的女性一个启示:如果想生子,请抓紧时间!现代的女性有养育孩子的经济能力,想生孩子的赶紧生,切莫等到错过最佳育龄期,生殖能力逐渐减退后才试图备孕求子,到时恐怕追悔莫及。

【西医怎么说】

美国妇产科医师学会及美国生殖医学会2014年“女性年龄相关性生育力减退共识”中指出:正常女性的生育期是20年,其中20岁至35岁是最佳的生育年龄,随着年龄增加,女性生育力逐渐下降,主要体现在生理性卵巢储备功能降低。尤其在35岁后,女性生育力下降明显,且常同时伴随损害生育力疾病发生率升高、妊娠丢失率风险升高、活产率降低。年龄大于35岁的女性应该在超过6个月试孕失败的情况下对其不孕症进行快速检查、评价及助孕治疗,对年龄大于40岁的女性应更快、更及时评估和治疗。

【中医怎么说】

《黄帝内经·素问》说,40岁是一个分水岭,从这时开始,女性要经历从青年到中年的转变。42岁之后再生育,母亲和胎儿都会面临较大风险。而49岁前后,女性月信停止,更年期到来,女性生育能力消失,不能再生育子女。医学上一般将预产期年龄超过35岁分娩的孕妇定义为高龄产妇产。高龄产妇产妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫、胎盘早剥、前置胎盘的发生率明显高于非高龄产妇产,早产、巨大儿、低出生体重儿、大于胎龄儿、精神病和遗传性疾病的风险也高于非高龄产妇产。高龄产妇产对母婴造成的不利因素均高于非高龄产妇产。身体素质相当的产妇产,该情况在高龄产妇产身上的发生率要明显更高。

所以,重要的事情说三遍:想生娃,就早点生,在合适的年龄。



问 干眼症诊治有何要点?

答 陈吉利 上海市静安区市北医院眼科主任、主任医师

随着日常生活中电子产品的普及,化妆、隐形眼镜、环境污染等因素的影响,干眼症的患者越来越多,约占眼疾的30%-40%。未来五年,干眼症患者还将以每年10%以上的速度递增。干眼症通常表现为眼部干涩、异物感、烧灼感、刺激感、视力波动、充血、流泪等症状。患者以白领、老年人特别是从事电脑工作的人员居多。目前女性高于男性,老年人高于年轻人。干眼症已日益成为危害人民群众公共卫生健康、影响民众生活质量的一类常见病。

近期门诊上遇到一个典型病例:这一女士由于眼睛干涩、疲劳、眼胀、视物模糊等一系列症状,已严重影响到她的生活和工作,因此前来医院眼科就诊。经详细检查,她被确诊为双眼睑腺腺功能障碍相关性干眼症,并继发角膜上皮脱落。在给予相关基础治疗后,这名患者每三周接受一次OPT治疗,经

两次治疗后,干眼症状明显好转,恢复了正常的生活和工作。

睑腺腺功能障碍是导致蒸发过强性干眼最主要的原因,这是一种慢性、弥漫性睑腺腺异常,通常以睑腺腺终末导管的阻塞和(或)睑腺腺分泌物增多为特征,是引起蒸发过强性干眼最主要的病因。

市北医院眼科2018年8月起开展OPT(强脉冲激光)治疗,并成为上海市首批四家OPT(强脉冲激光)干眼治疗示范中心之一。

在我国干眼患者中,睑腺腺异常的比例高达87.6%,远高于欧美。不要小看干眼症,学界已逐步认识到,干眼不仅是一种局限于眼部的疾病,还是涉及皮肤、腺体、神经系统的炎性疾病。因此,在治疗干眼的同时不能忽略其他器官。另外,环境、饮食、老化等因素对干眼治疗也有影响。

距离攻克阿尔茨海默病,还有多远?

王涛

随着现代医学发展,人们发现了阿尔茨海默病(AD)的特征性病理变化:大脑β淀粉样蛋白沉积形成老年斑,Tau蛋白过度磷酸化造成神经纤维缠结以及神经元丢失,并伴随胶质细胞增生。然而,其发病机理及治疗,依然是世界难题。

2019年11月2日,中国拥有完全自主知识产权的抗阿尔茨海默病新药“甘露特钠”获国家药品监督管理局批准上市。此前,全球用于临床治疗阿尔茨海默病的药物只有美金刚和乙酰胆碱抑制剂,各大制药公司过去几十年里投入巨资研发新药,大多宣告失败,该领域已有17年无新药上市。

这款国际首个靶向脑肠轴的阿尔茨海默病治疗新药,将为患者提供新治疗方案。那么,到底哪些患者能受益,它能解决多少问题,我们距离攻克阿尔茨海默病还有多远?

GV-971在临床试验中表现出哪些独特性?

甘露特钠有何独到之处?据中国科学院上海药物研究所耿美玉课题组在《细胞研究》杂志发表的论文称,发现在阿尔茨海默病的进程中,肠道菌群失衡导致外周血中苯丙氨酸和异亮氨酸异常增加,进而诱导外周促炎性Th1细胞的分化和增殖,并促进其脑内侵犯。侵袭入脑的Th1细胞和脑内固有的M1型小胶质细胞共同活化,导致相关神经炎症的发生。那么,这些专业名词到底与阿尔茨海默病有何关系?

该团队发现,新型阿尔茨海默病治疗药物GV-971(正式上市前的试验药品代号)通过重塑肠道菌群平衡、降低外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积累,减轻脑内神经炎症,进而改善认知障碍。该研究认为,重塑肠道菌群功能是GV-971的一种独特的作用机制,但仍不能排除GV-971存在其它作用机制。

2018年7月17日,GV-971临床三期取得成功,在国内外引起高度关注。三期临床试验属于治疗作用确证阶段,能验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,也是上市前的关键阶段。从耿美玉团队发现GV-971,到上海市精神卫生中心肖世富团队单独牵头完成二期临床试验,再到联合北京协和医院张振馨团队共同完成临床三期试验,并获得国家药监局批准上市,这期间整整经历了22年。

在临床试验阶段,到底表现出哪些独特之处?简而言之,在三期临床试验中,甘露特钠明显改善轻、中

度阿尔茨海默病患者的认知功能障碍。与安慰剂组相比,其主要疗效指标认知功能改善显著,具有起效快、对认知功能改善持续稳健等特点,且安全性好,不良事件的发生率与安慰剂组相当。

GV-971为独特作用机制的抗阿尔茨海默病药物,除对肠道菌群的调节外,其他的作用机制仍在研究过程中,已上市的阿尔茨海默病的治疗药物尚不能在机制上和GV-971对标。

重塑肠道菌群,可以改善认知障碍?

研究发现,在阿尔茨海默病的发展进程中,肠道菌群的失衡可能起到了一定作用。肠道菌群的失衡会导致外周血中的两种氨基酸(苯丙氨酸、异亮氨酸)异常增加,进而诱导外周促炎性Th1细胞的分化和增殖,并促进其脑内侵犯。侵袭入脑的Th1细胞和脑内固有的M1型小胶质细胞共同活化,导致相关神经炎症的发生。那么,这些专业名词到底与阿尔茨海默病有何关系?

这其中,苯丙氨酸是α-氨基酸的一种,是人体必需的氨基酸,但先天性苯丙氨酸羟化酶缺陷患者,苯丙氨酸不能羟化生成酪氨酸,这样苯丙酮酸生成就会增多,在血和尿中出现苯丙酮酸,导致智力发育障碍。异亮氨酸也是人体必需氨基酸,但过量摄入亮氨酸与糙皮病、维生素A缺乏症等相关,并会引起皮炎、腹泻、精神失常等。饮食中含有过多亮氨酸还会增加体内氨的数量,并破坏肝功能。这两种氨基酸只有适量才是对人体有益的。

外周促炎性Th1细胞又是什么呢?Th细胞主要分为Th1细胞与Th2细胞。Th1细胞参与细胞免疫和迟发性超敏反应,Th2细胞参与体液免疫应答。简言之,Th细胞在免疫系统中起重要作用。

脑内M1型小胶质细胞其实是神经胶质细胞的一种,相当于脑和脊髓中的巨噬细胞,是中枢神经系统的第一道、也是最主要的免疫防线。

所以,甘露特钠的抗病原理简单说,就是通过重塑肠道菌群平衡、降低外周血相关代谢产物——苯丙氨酸/异亮氨酸积累,减轻脑内神经炎症,进



而改善认知障碍。

针对甘露特钠,华盛顿大学大卫·霍尔茨曼(David M. Holtzman)教授特别撰文评论称,重塑肠道菌群功能是其独特的作用机制,但仍不能排除它可能存在其他作用机制。先前的作用机制研究也表明,甘露特钠的前身GV-971可直接抑制β淀粉样蛋白的聚集和抗神经炎症作用,具有延缓或阻止病理进展的潜力。而β淀粉样蛋白的累积和神经炎症都与阿尔茨海默病最早发现的病理特征相关。

重度阿尔茨海默病患者的曙光在哪?

从理论上说,一个新药获批后,就可以进入临床了。也就是说,患者很快就可以用上甘露特钠这个药。但具体时点上,还要看企业生产和医院采购的速度。需强调的是,甘露特钠胶囊是处方药,须由医生开具处方后使用。

另外,甘露特钠胶囊目前的状态是“有条件的批准”,这意味着,国家药监部门要求在其上市后,应继续进行药理机制方面的研究,以及长期安全性、有效性的研究。这倒并非对它的“特别关照”,事实上,所有新药上市后都必须继续提供长期安全性有效性信息,并进一步研究作用机制。

此前提到甘露特钠胶囊适用于轻度至中度阿尔茨海默病,那么,重度患者的曙光在哪里?重度患者的治疗药物目前可选的也是胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体竞争性拮抗剂金美刚。从GV-971的三期临床结果看,其对偏重的阿尔茨海默病患者效果更明显,因此也不排除其对重度患者有效的可能,但这需要进一步的临床研究证实,老百姓还是需要医生的指导下进行规范的治疗。

(作者为GV-971新药研发临床研究项目主要专家之一、上海市精神卫生中心副主任医师)

“酸奶改善认知障碍”依据何在

项思莹 陈剑华

肠道是除大脑外有最多神经元的器官。这些神经元彼此交织,与大脑进行双向信息传递以应对环境刺激,故而被称为“第二大脑”。众所周知,肠道是消化、吸收营养最主要的器官,食物养分能通过消化道的微绒毛源源不断地输送入血,为生命活动提供能量。这个过程中,约10万亿肠道细菌的作用举足轻重。肠道菌群数量庞大、种类繁多,约有1000多种,参与免疫系统发育、营养物质代谢、抵抗外来病原菌侵袭等,维持正常生理稳态。异常的菌群结构及数目将有可能通过影响脑肠轴,参与多种脑部疾病的发生发展。认知障碍,就是其

中一种。脑肠轴,顾名思义,指的是大脑与肠道的“链接”,这种链接是双向的,既包括从肠道到大脑的由下而上的信号,也包括从大脑到肠道的由上至下的信号。从广义上来说是,脑肠轴包括中枢神经系统(CNS)、中枢内分泌及免疫系统,其中涉及肠道微生物、肠神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)、交感/副交感神经系统。在细菌感染、抗生素或益生菌干预等情况下,肠道菌群的数量及种类发生超出正常范围的变化,会出现菌群失调。异常病原菌相关分子、代谢产物或肠道细胞因刺激产生的各类信号分子,可直接入血或刺激相关受体,产生精神症状。因而,药物若能恢复正常的菌群分布,可能对改善病情有帮助。

那么,认知障碍就是记忆力不好吗?要知道,医学上认为的认知概念范围很广,包括感觉、知觉、学习、记忆、思维、决策、注意、意识等大脑信息加工的过程,并不仅仅指记忆力下降。即使是记忆力减退,也有不同表现。有些人是近事记忆受损,比如刚经历的事不记得,以前发生的事则不受影响,而症状严重者,可能两者都不记得。

对于语言障碍,主要表现为三方面:找词、造句、论述能力减退。轻者不能明确命名某件事物,比如用“打扫的东西”来代替“扫

帚”;造句、写作的句子会比较简单,与之交谈时,旁人会觉得内容空洞、重复简单词汇。

失用和失认也是认知障碍的表现。比如,认不出人、颜色、空间,不知道自己在哪里。一开始是不能辨认陌生的道路,容易迷路,后来可能发展成不认识亲人、不认识回家的路。有些人的肢体运动可能会不协调,不能听指令完成简单动作。这些都属于认知障碍的范畴。

近几年,有关肠道菌群的研究成为热点,许多疾病都与之相关,但相关性并不意味着因果关系。有专家认为,益生菌可以通过改变肠道菌群组成,从而形成对人体健康有益的菌群结构。一项随机双盲试验将阿尔茨海默病患者随机分为两组,分别用牛奶(对照组)或益生菌混合物(益生菌组)治疗12周后,发现益生菌组患者的MMSE评分(一种认知障碍测试量表)有改善,提示益生菌可能对改善大脑认知功能有帮助。

以往的研究表明肠道菌群失调可能是认知障碍的原因之一,这种相关性可能是通过脑肠轴相联系,但其精确的作用机制仍不明确。因此,肠道微生物-脑-肠之间复杂的网络关系还需要更多的科学研究去解开。

(作者陈剑华为上海市精神卫生中心副主任医师)

