



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

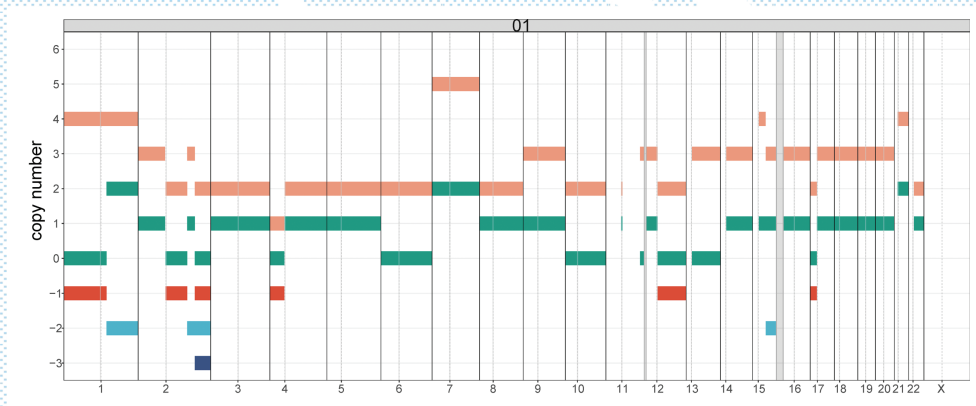
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年11月 第16卷 第11期 总第123期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 11 November 2024



注:1. 橘色代表总 CN,绿色代表次要 CN,红色代表 LOH 的 CN, 浅蓝代表 LST 的 CN, 深蓝代表 TAI 的 CN。2. 主要 CN 为等位基因片段拷贝数相对较多;次要 CN 为等位基因片段的数相对较少的拷贝数;总 CN (ASCNV) 为主要 CN、次要 CN 的和。

图(2114) 国家参考品 HRD-01 细胞标准集结果

Figure(2114) Standard set result of HRD-01 cell in the national reference material

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库 CMCC 收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库 CMCI 收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



9 771674 692242

1.1



分子诊断与治疗杂志

二〇二四年十一月

第十六卷 第十一期

中山大学



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

经过多项学术指标综合评定及同行专家
评议推荐，贵刊被收录为“中国科技核心期
刊”（中国科技论文统计源期刊）。

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2023年9月

证书编号：2022-G556-1223
有效期至：2024年12月



分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 11 月 第 16 卷 第 11 期 总第 123 期 Monthly Volume 16 Number 11 November 2024

主管 中山大学
主办 《中国家庭医生》杂志社有限公司
承办 广州达安基因股份有限公司

总编辑 张翼鹏
顾问 申子瑜
主编 李明
编辑部主任 刘悦
编辑部 《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑 李晓兰 李彩珍 莫源浩
出版 《中国家庭医生》杂志社有限公司

地址 广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话 (020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱 jmdt@vip.163.com

刊号 ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283
发行单位 广东省报刊发行局
发行范围 国内外公开发售
广告发布登记通知书 440100190057
印刷 天意有福科技股份有限公司
出版日期 2024 年 11 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

Responsible Institution Sun Yat-sen University
Sponsor China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.
Organizer Daan Gene Co., Ltd.
Editor in Chief ZHANG Yipeng
Consultant SHEN Ziyu
Editor in Chief LI Ming
Managing Director LIU Yue
Editorial Office <JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office
Editors LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao
Editing China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel (020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail jmdt@vip.163.com

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2024.11.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年11月 第16卷 第11期

目次

述评

体外诊断试剂样本稳定性评价要求及关注要点 吴昊楠 熊宇婷(2009)

论著

2022年结核分枝杆菌分子检测能力验证结果分析 石大伟 刘泽远 张傲等(2012)

SCC-Ag、HPV分型联合p53检测在宫颈癌早期筛查中的诊断效能
..... 马海英 李媛媛 朱学芳等(2016)

非小细胞肺癌患者MYEOV表达水平与临床特征及预后的关系 宋禄红 王晔 赵鹏等(2021)

老年类风湿关节炎骨质疏松患者骨折风险及相关影响因素分析
..... 花蓉 王元红 韩善芬等(2025)

妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清LXR α 、SREBP-1c水平与不良妊娠结局的关系
..... 吕梦桥 鲁会英 张晶等(2030)

HPA基因分型国家参考盘的定值和验证 胡泽斌 王红梅 孙彬裕等(2034)

系统性免疫性炎症指数对慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发的预测价值
..... 高文浩 胡玮 程杰等(2038)

D-二聚体/肌钙蛋白I比值对二尖瓣成形术患者预后不良的预测价值分析
..... 朱玉 秦欣欣(2042)

晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗前后血清Bcl-2、Bax、Fas与预后的相关性
..... 徐丽君 韩毛毛 郑畅(2046)

卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对复发或转移性宫颈癌疗效及血清因子表达的影响
..... 许立国 林亚超 黄文浩等(2050)

替格瑞洛对ACS患者冠脉介入术后血清cTnI、NT-proBNP及CKMB水平的影响
..... 齐素霞 苏冉 刘莹等(2055)

CYP3A4*1G基因多态性对醋酸亮丙瑞林微球治疗体外受精胚胎移植术(IVF)患者血药浓度的影响
..... 李丽华 吕佳燕 迪娜热尔·迪力达西等(2059)

肺结核患者血清miR-146a表达变化及临床意义 费劲萌 刘红艳 姬文兰等(2064)

术前衰弱对老年患者全髋关节置换术后转归的影响 陈思敏 张楠 张蕾等(2069)

红曲制剂对高脂血症患者血清APOB、LDL-C及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系
..... 何卫士 李梦茜 张帆等(2073)

B族链球菌耐药性、耐药基因及MLST分型分析 杨琰琰 王晓伟 王泽华等(2077)

不同超高效液相系统对色谱柱柱效能测定结果的影响 徐苏华 邱雪梅 卢翰生等(2082)

不同生命周期女性乳腺癌临床病理特征研究 曹明 徐曼 杨小苗等(2086)

杂合型血液净化治疗对慢性肾衰竭患者肾功能、FGF-23及炎性因子的影响
..... 许婉婷 朱小静 张爱红等(2090)

稳定型冠心病患者血清SAA、sST2、sCD40L变化及其对不良心血管事件的预测价值
..... 魏欣 申辽辽 崔晗等(2094)

姜黄素调控 <i>PTEN/miR-182-5p</i> 轴抑制乳腺癌发生发展的机制研究	陈竞 高砚春(2099)
急性胰腺炎患者血清 TFF3、NF- κ B 水平与预后的关系	邢斌瑜 申存毅 林婷 等(2103)
妊娠期高血压和子痫前期患者 HLA- I 类分子的表达及与妊娠结局的关系	陆玮 朱媛媛 仇菊 等(2107)
同源重组修复缺陷检测国家参考品	张咪 张文新 孙楠 等(2112)
16S rDNA 文库构建技术辅助诊断长病程患者血流感染病原菌方面的应用	吴赓 冯林 殷荷 等(2116)
肌骨超声与血清 CRP、MMP-3 及 COMP 在评估大腿肌肉拉伤恢复中的作用	朱文峰 朱娜 崔蕾 等(2121)
原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗对晚期癌症患者生存预后及肿瘤标志物的影响	李丹 阳雄文 陈丹君 等(2125)
急性心肌梗死 PCI 术后 HF 患者外周血 <i>NLRP3</i> 、 <i>Caspase-1</i> 、 <i>IL-1β</i> 的表达及意义	付振强 安松涛 孙国举 等(2130)
NSCLC 化疗患者消化道症状群调查及风险 Nomogram 模型的构建	王雯 樊国霞 崔可鑫 等(2135)
子宫内位异位症患者外周血中 <i>miR-214</i> 和 TGF- β 水平变化及临床意义	布海切木·卡德尔 陈立乔 陈志芳(2139)
围术期应用经皮穴位电刺激对胸腔镜肺叶切除术患者镇痛效果及 HR、SBP、DBP、MAP 的影响	刘晋敏 张朋 邓方方 等(2144)
<i>DI9S433</i> 稀有等位基因 8.2 的分子生物学确认与分析	蔡杰 陆玉婷 杜海林 等(2148)
全身炎症反应指数与初诊 IV 期肺癌患者营养不良风险的相关性	施晓晓 缪愿成 张燕 等(2152)
血清 Gal-13、FGF-21 水平诊断子痫前期和评估病情的价值	康辉 薄耀杨 王纯静 等(2156)
血清铁蛋白、Cys-C 及二者联合对维持性血液透析患者血管钙化的评估价值	朱沈青 王红梅 李洪玉 等(2161)
2020-2022 年某三甲医院发热门诊患者病例特征及病原菌特征分析	韩露 王向青 李晓英 等(2165)
真菌感染对寻常性银屑病患者 TLR7、IL-23、IL-17 信号通路的影响	张译丹 董晓仪 王人可 等(2169)
血清 <i>miR-597</i> 、 <i>miR-3188</i> 水平与早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的关系	巩想平 沈跃 罗帆 等(2173)
富血小板血浆联合曲安奈德对带状疱疹性神经痛患者炎症因子及 JAK2/STAT3 通路的影响	倪静 刘海林(2177)
妊娠期糖尿病孕妇血清 APPL1 水平与糖脂代谢及胰岛素水平变化的相关性	温雨婷 颜一丹 陈炎 等(2182)
DPR 对慢性骨髓增殖性肿瘤患者血栓形成的预测价值	贺媛 任国平 张翠燕 等(2186)
结核性胸腔积液 PAI、YKL-40 和 APTT 水平改变及其临床价值	王兴昌 孙丽琴 李正国 等(2190)
外周血 Adropin、IL-6、NLR 对急性脑出血患者预后的预测价	唐永峰 邱秀英 吴国培 等(2194)
血清 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 对尿毒症血液透析患者细菌感染的诊断价值	张涛 刘升凤 李杰(2198)
血清 TC、TG 及 ApoB 在输血后脂质代谢监测中的应用价值	臧炫月 王明星 张刘仟 等(2202)

综 述

miR-1197 在临床疾病中的研究进展	侯丹 余丹 杨国帅 等(2206)
----------------------------	-------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 11 November 2024

CONTENTS

COMMENTS

Requirements and key points for stability evaluation of in vitro diagnostic reagent samples

WU Haonan, XIONG Yuting (2009)

ORIGINAL ARTICLES

Proficiency testing for molecular detection of mycobacterium tuberculosis in 2022

SHI Dawei, LIU Zeyuan, ZHANG Ao, XUE Zhongtan, WANG Yufeng, FENG Yu, ZHONG Cheng, XU Sihong (2012)

Diagnostic efficacy of SCC-Ag, HPV typing combined with p53 test in early cervical cancer screening

MA Haiying, LI Yuanyuan, ZHU Xuefang, JI Yan, WANG Lina (2016)

The relationship between MYEOV expression level and clinical characteristics and prognosis in non-small cell lung cancer patients

SONG Luhong, WANG Ye, ZHAO Peng, ZHANG Chunling (2021)

Analysis of fracture risk and related influencing factors in elderly patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis

HUA Rong, WANG Yuanhong, HAN Shanhang, WANG Ran (2025)

Relationship between serum LXR α and SREBP-1c levels and adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LV Mengqiao, LU Huiying, ZHANG Jing, LI Qin, NIU Weiwei (2030)

Collaborative calibration and verification of a national reference panel for HPA genotyping

HU Zebin, WANG Hongmei, SUN Binyu, DUAN Shengbao, ZHANG Hezhan (2034)

Analysis of the predictive value of systemic immune inflammation index in the recurrence of chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery

GAO Wenhao, HU Wei, CHENG Jie, WANG Lulu, ZHAO Rui (2038)

Analysis of the predictive value of D-dimer/troponin I ratio for poor prognosis in patients undergoing mitral valve replacement surgery

ZHU Yu, QIN Xinxin (2042)

Correlation between serum Bcl-2, Bax, Fas in patients with advanced gastric cancer and the prognosis of Shenyi Capsule combined with chemotherapy

XU Lijun, HAN Maomao, ZHENG Chang (2046)

Effect of carrelizumab combined with uterine artery interventional chemoembolization on the efficacy and serum factor expression of recurrent or metastatic cervical cancer

XU Liguo, LIN Yachao, HUANG Wenhao, FENG Guangsen (2050)

Effect of Ticagrelor on serum cTnl, NT-proBNP and CKMB levels after coronary intervention in patients with ACS

QI Suxia, SU Ran, LIU Ying, WANG Ying, ZHU Lingling (2055)

Effect of CYP3A4*1G gene polymorphism on serum concentration of leuprelin acetate microspheres in vitro fertilization embryo transfer (IVF) patients

LI Lihua, LV Jiayan, DI NAREER Dilidaxi, CHEN Yanmei, GUO Xin (2059)

The change of serum <i>miR-146a</i> expression in patients with pulmonary tuberculosis and its clinical significance <i>FEI Jingmeng, LIU Hongyan, JI Wenlan, LI Wei, HU Ping</i>	(2064)
Effect of frailty on outcome after total hip replacement in elderly patients <i>CHEN Simin, ZHANG Nan, ZHANG Lei, ZHANG Yusheng, ZHANG Maoyin</i>	(2069)
Effect of monascus preparation on serum APOB, LDL-C and leptin levels in patients with hyperlipidemia and its relationship with atherosclerosis <i>HE Weishi, LI Mengqian, ZHANG Fan, HUA Jinyong, ZHANG Yixin</i>	(2073)
Analysis of antibiotic resistance, antibiotic resistance genes and MLST typing of group B streptococcus <i>YANG Yanyan, WANG Xiaowei, WANG Zehua, DU Huizhen</i>	(2077)
The influence of different ultra-high performance liquid chromatography systems on the determination results of chromatographic column efficiency <i>XU Suhua, QIU Xuemei, LU Hansheng, LIN Shanyun, CHEN Huayan, HE Jiali</i>	(2082)
Clinicopathological characteristics of female breast cancer in different life cycles <i>CAO Ming, XU Man, YANG Xiaomiao, HUAI Jianguo</i>	(2086)
Effect of heterogeneous blood purification therapy on renal function, FGF-23 and inflammatory factors in patients with chronic renal failure <i>XU Wanting, ZHU Xiaojing, ZHANG Aihong, LUO Yangui</i>	(2090)
Alterations of serum SAA, sST2 and sCD40L in patients with stable coronary artery disease and their predictive value for adverse cardiovascular events <i>WEI Xin, SHEN Liaoliao, CUI Han, WANG Yuyan, SUN Ying</i>	(2094)
Mechanism of curcumin regulating <i>PTEN/miR-182-5p</i> axis to inhibit the occurrence and development of breast cancer <i>CHEN Jing, GAO Yanchun</i>	(2099)
Relationship between serum TFF3 and NF- κ B levels and prognosis in patients with acute pancreatitis <i>XING Binyu, SHEN Cunyi, LIN Ting, LI Xiaoning, TAN Wenjun</i>	(2103)
Significance of the expression of HLA-class I molecules in patients with gestational hypertension and preeclampsia and its relationship with pregnancy outcome <i>LU Wei, ZHU Yuanyuan, QIU Ju, WU Xiaomei, DING Liyun</i>	(2107)
National reference materials for homologous recombination deficiency detection <i>ZHANG Mi, ZHANG Wenxin, SUN Nan, YU Ting, HU Zebin, HUANG Jie, QU Shoufang</i>	(2112)
Application of 16S rDNA library construction technology in assisting the diagnosis of pathogenic bacteria causing bloodstream infections in patients with long disease course <i>WU Geng, FENG Lin, YIN He, DANG Tiantian, LI Guangqi, ZHAO Zhijun</i>	(2116)
The role of musculoskeletal ultrasound and serum CRP, MMP-3 and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle strain <i>ZHU Wenfeng, ZHU Na, CUI Lei, LI Weizhi</i>	(2121)
Effects of primary tumor cell chemotherapeutic drug sensitivity detection guided treatment on survival prognosis and tumor markers in advanced cancer patients <i>LI Dan, YANG Xiongwen, CHEN Danjun, FU Chengfang, YANG Bo</i>	(2125)
Expression and significance of <i>NLRP3</i> , <i>Caspase-1</i> and <i>IL-1β</i> in peripheral blood of HF patients with acute myocardial infarction after PCI <i>FU Zhenqiang, AN Songtao, SUN Guoju, WU Fan</i>	(2130)
Survey of gastrointestinal symptom cluster and risk factors in NSCLC chemotherapy patients and construction of nomogram model <i>WANG Wen, FAN Guoxia, CUI Kexin, ZHANG Tong</i>	(2135)
Changes of <i>miR-214</i> and TGF- β levels in peripheral blood of patients with endometriosis and their clinical significance <i>BUHAIQIEMU Kadeer, CHEN Liqiao, CHEN Zhifang</i>	(2139)

Application of transcutaneous acupoint electrical stimulation during the perioperative period on the analgesic effect and the effects of HR, SBP, DBP, and MAP in patients undergoing thoracoscopic lobectomy <i>LIU Jinmin, ZHANG Peng, DENG Fangfang, ZHU Degang</i>	(2144)
Molecular biology confirmation and analysis of rare allele 8.2 of <i>D19S433</i> <i>CAI Jie, LU Yuting, DU Hailin, HE Chengtao, RUI Xue</i>	(2148)
Correlation analysis of systemic inflammatory response index and malnutrition risk in newly diagnosed stage IV lung cancer patients <i>SHI Xiaoxiao, MIAO Yuanshu, ZHANG Yan, CHEN Lei, ZHANG Ling</i>	(2152)
The value of serum Gal-13 and FGF-21 levels in diagnosing preeclampsia and evaluating the condition <i>KANG Hui, BO Yaoyang, WANG Chunjing, ZHANG Zan, LEI Xiaojuan</i>	(2156)
The value of serum ferritin, Cys-C and their combination on vascular calcification in maintenance hemodialysis <i>ZHU Shenqing, WANG Hongmei, LI Hongyu, WANG Yanqin</i>	(2161)
Analysis of the characteristics of fever outpatient cases and pathogen characteristics of fever outpatient patients in a third-class hospital from 2020 to 2022 <i>HAN Lu, WANG Xiangqing, LI Xiaoying, HAN Xin, MA Wenjing</i>	(2165)
Effects of fungal infection on TLR7, IL-23 and IL-17 signaling pathways in patients with psoriasis vulgaris <i>ZHANG Yidan, DONG Xiaoyi, WANG Renke, WANG Heping</i>	(2169)
Relationship between serum <i>miR-597</i> and <i>miR-3188</i> levels and recurrence after endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer <i>GONG Xiangping, SHEN Yue, LUO Fan, LI Yazhou</i>	(2173)
Effects of platelet-rich plasma combined with triamcinolone on inflammatory factors and JAK2/STAT3 pathway in patients with herpes zoster neuralgia <i>NI Jing, LIU Hailin</i>	(2177)
Correlation of serum APPL1 level with glucose and lipid metabolism and insulin level in pregnant women with diabetes in pregnancy <i>WEN Yuting, YAN Yidan, CHEN Yan, CAI Ximei</i>	(2182)
The value of D-dimer/platelet ratio in predicting thrombosis in patients with chronic myeloproliferative tumors <i>HE Yuan, REN Guoping, ZHANG Cuiyan, TIAN Tian, HU Jingyu</i>	(2186)
Changes of PAI, YKL-40 and APTT levels in tuberculous pleural effusion and their clinical values <i>WANG Xingchang, SUN Liqin, LI Zhengguo, XI Caixia, YANG Ting, YANG Shangxue, WANG Bin</i>	(2190)
Prognostic value of peripheral blood adropin, IL-6 and NLR in patients with acute cerebral hemorrhage <i>TANG Yongfeng, QIU Xiuying, WU Guopei, SONG Huangcheng</i>	(2194)
The diagnostic value of serum PCT/ALB, CRP/PA and ST2 in uremic hemodialysis patients with bacterial infection <i>ZHANG Tao, LIU Shengfeng, LI Jie</i>	(2198)
The application value of serum TC, TG and ApoB in monitoring lipid metabolism after blood transfusion <i>ZANG Xuanyue, WANG Mingxing, ZHANG Liuqian, WEN Ke</i>	(2202)

REVIEWS

Research Progress of miR-1197 in Diseases <i>HOU Dan, YU Dan, YANG Guoshuai, HU Yujie</i>	(2206)
--	--------

体外诊断试剂样本稳定性评价要求及关注要点

吴昊楠 熊宇婷*

[摘要] 如何评价体外诊断试剂样本稳定性是制造商应当关注的问题。本文根据《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》，结合已发布的各项注册申报审查指导原则及共性问题，阐述样本稳定性研究的要求，以及评价方案应当考虑在“最差条件下”选取不同时间点进行正确度结果比对，同时尽量使用同批次、效期内试剂及避免其他因素导致的随机误差，并在不同的样本类型、样本浓度及数量上选择的科学、合理。

[关键词] 体外诊断试剂；样本；稳定性；评价研究

Requirements and key points for stability evaluation of in vitro diagnostic reagent samples

WU Haonan, XIONG Yuting*

(Yangtze River Delta Center for Medical Device Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai, China, 201210)

[ABSTRACT] The focus of manufacturers is how to evaluate the stability of in vitro diagnostic reagent samples. This paper aims to expound on the requirements for sample stability research, according to the requirements and instructions for registration and application materials of in vitro diagnostic reagents. The evaluation scheme should consider selecting different time points under the “worst conditions” for correct result comparison. Additionally, it is important to use the same batch of reagents within their validity period to avoid random errors caused by other factors. Scientific and reasonable selection should be made in different sample types, concentrations, and quantities.

[KEY WORDS] In vitro diagnostic reagents (IVD); Samples; Stability; Evaluation study

体外诊断试剂是指对人体样本体外检验并用于提供诊断、监测或相容性等信息的医疗器械^[1]。用于检测的样本在采集后如不立即进行检测，那么在放置中会进行代谢或消减，因此需要进行样本稳定性研究。

稳定性是指在规定界限内保持性能特征的能力^[1]，即能够随着时间推移保持一致。在体外诊断试剂注册申报中，样本稳定性和试剂稳定性一起构成稳定性研究，但两者却存在一定差别。试剂稳定性研究的是试剂本身保持其性能如精密性、偏倚等一致的内容，包括实时稳定性、使用稳定性、运输稳定性等^[2]。样本稳定性研究的是样本稳定性的内容如样本的采集、处理、保存、运输等对检测结果的影响，即样本对试剂本身是不产生影响的。根据国家药监局组织制定并发布的《体外诊断试剂注册申报资料要求及说

明》^[3]，样本稳定性归属到非临床资料的分析性能中，而非临床资料下稳定性研究仅包含试剂稳定。

从以往注册申报发补内容来看，仍存在注册人缺少样本稳定性研究的情形^[4-5]。可能是制造商认为样本稳定性是用户需注意的问题，实际上样本稳定性不仅是分析性能研究的重要组成，也是很多性能研究的基础，因为试剂分析性能的评估使用的样本应当是符合样本稳定性的预期人群样本^[6-7]。此外，样本稳定性也是体外诊断试剂临床试验重点关注的内容^[8-9]，因此制造商应根据产品情况进行体外诊断试剂的样本稳定性研究。

体外诊断试剂检测的样本类型众多，针对不同的检测项目，样本的采集、处理的方式也存在差异。器审中心目前无相关的医疗器械注册审查指导原则（简称“指导原则”）明确样本稳定性的研究，本文尝试从注册

作者单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查长三角分中心，上海 201210

*通信作者：熊宇婷，E-mail: xiongyt@ydcmei.org.cn

申报资料要求,结合已发布的指导原则及相关共性问题,系统阐述样本稳定性的评价要求及关注要点。

1 体外诊断试剂的样本及样本类型

从人体获得或衍生的物质,包括但不限于组织、血液、尿液、骨髓、毛发、分泌物等都属于人体生物样本(human biomaterial)^[10]。体外诊断试剂的样本(sample)是从原始状态下发生物理或化学变化后的标本(specimen)^[11]。

在检测中,样本可分为原始样本和非原始样本,一些原始样本可以直接用于检测比如全血,另一些原始样本需要经过处理后得到新的样本并用于检测,这些新的样本不再视为原始样本,比如鼻咽拭子为原始样本,提取后得到的核酸不再视为原始样本。在体外诊断试剂的临床试验中往往会要求原始样本^[9]。

在样本稳定性研究之前应当明确适用的样本类型,或者样本稳定性和适用的样本类型综合评价,因此有必要对样本类型进行大致的阐述。

根据样本的共同特征和形态,样本类型可分为组织、血液、精液、分泌物、细胞混悬液、排泄物、细胞或经处理过的样本(DNA、RNA、蛋白等),以及其他生物材料等^[10]。但这种划分在体外诊断试剂中会遇到问题,因为在不同检测项目中即使是同种样本类型,样本的处理方式也会不一样,例如血液样本根据采集的部位分为静脉血和指尖血,根据采集后的采血管/血培养瓶以及处理方式又分为全血、血清、血浆,一些检测项目对采血管是否含有分离胶、促凝剂以及不同类型的抗凝剂都有一定的要求^[12]。因此体外诊断试剂的样本类型区分会更加细致明确,比如肿瘤组织的石蜡包埋切片、肺泡灌洗液、鼻咽拭子等,对于血液要明确是静脉血或指尖血,全血、血清还是血浆等,如果有存在添加剂也应明确^[3]。

体外诊断试剂中还存在具有可比性的样本类型,即针对同一被测物检测结果具有可比性或一致性,来源于同一提供者的不同样本类型^[6-7,13]。最常见的具有可比性的样本类型就是血清与血浆。

2 样本稳定性研究的要求

在《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》中关于样本稳定性的要求:在充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等各个阶段的条件,对不同类型样本的稳定性分别进行评价并

提交研究资料,内容包括建议的保存条件、添加剂(如抗凝剂)和运输条件(如涉及)等^[3]。

从上述表述中可以发现,体外诊断试剂关注的是样本的采集、处理、运输及保存等各个阶段条件对检测结果的影响。对于常规的样本类型,采集、处理可以参照相应的标准或指南执行,样本的保存和运输也有管理规范建议的条件^[14],常用的保存温度条件有室温(10~30℃)、冷藏(2~8℃)和冷冻(-20±5℃)等。针对这种情况只需要对参照或建议的条件进行验证,并研究在该条件下的保存时间。如果不是参照或建议的条件,则需要对该条件进行详细的评估,并确定保存时间。

在肌酐测定试剂的指导原则中关于样本在不同储存条件下的稳定性期限若有相关文献中已明确说明,可作为依据。在脑利钠肽(BNP)/氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)检测试剂的指导原则中列举了BNP体外室温下稳定性为2~8小时,而NT-proBNP体外室温下稳定性为大于72小时,那么对人血浆、全血中的BNP以及人血浆、全血、血清中的NT-proBNP样本稳定性的研究,可以在上述时间内,结合样本的收集、处理进行评估。

需要强调的是,样本的保存处理过程中会加入添加剂,对于同种样本类型加入不同添加剂,需要分别进行稳定性评价。例如不同制造商的样本保存液对病毒核酸的保护效果会存在差异,可能会导致病毒核酸检测出现假阴性结果^[15],在病毒核酸检测类试剂如流感、新冠的指导原则中关于样本稳定性均要求针对加入不同的裂解液/消化液进行研究。

另外,不仅要原始样本稳定性进行研究,同时还要对不进行立即检测的非原始样本进行稳定性研究,关于这一点在已发布的有关核酸类检测试剂指导原则中均有强调。

3 样本稳定性研究的关注点

3.1 评价方案与内容

3.1.1 评价方案

样本稳定性的研究方法是根据样本类型建议的保存条件,在合理的温度范围内选择温度点(温度范围),每隔一定的时间段对储存样本进行稳定性验证,从而确认样本的保存稳定性。具体可参照试剂实时稳定性研究设计,即将样本置于储存条件下,并在选定的特定时间点取出进行试验^[2],不同时间点结果与T0点进行比较。对于冷冻保

存的样本为避免反复冻融的情况,可将样本等分进行试验,并对冻融次数进行评价。

3.1.2 评价项目

样本并不影响试剂本身性能,其稳定性只影响检测结果。因此评价的项目只需要正确度,为避免随机测量误差的影响,可以一定数量的重复测量,以多次重复测量的平均值为测量值。对于定量产品,可以通过每个时间点的测量值与T0点的测量值进行比对,计算结果的偏差,并依此评价稳定性验证结果。对于定性产品,评价不同浓度样本的系统误差,应尽量使用定量或半定量结果来客观反应,如胶体金产品可通过颜色分级^[16]。

3.1.3 评价条件及时间

样本稳定性最重要的因素就是温度,申请人应明确保存温度的具体范围,而不能仅描述为室温、冷藏和冷冻等,对于存在温度范围的稳定性验证,可以参照试剂实时稳定性研究的要求,即在声称“最差条件下”进行整个时间段稳定性研究^[16]。样本根据建议的条件保存,出现的不确定性相对较少,稳定性研究试验持续时间不低于声称的具体时限即可,其中中间最少选取1个时间点,如果有必要也可以适当选取效期后的时间点。

3.2 试剂及配套试剂、设备

3.2.1 试剂批次

分析性能要求采用多批产品进行评估^[3],并未强调所有性能研究都需要多批试剂,对于有明确多批次要求的,应当多批次试剂进行评估,比如精密度^[6-7]。对于试剂,实时稳定性的评估最少需要三批试剂,使用稳定性、运输稳定性最少需要一批试剂^[2]。对于样本,影响的是检测结果,样本稳定性研究内容并不会对试剂性能本身产生影响,因此最少一批试剂即可,如使用多批试剂,建议每批试剂检测结果单独分析。

3.2.2 试剂效期

样本的稳定性研究使用同批次、效期内的试剂。如出现样本稳定性时限超过产品效期,一批试剂无法覆盖整个样本稳定性研究的时间点,那么研究方案应当结合产品的特性,进行多批次试剂评估,此时不仅要考虑系统测量误差也应考虑随机测量误差的精密度情况。

3.2.3 其他配套设备及其他试剂

除了试剂本身,对于整个检测系统,涉及配套使用的适用机型,其他试剂如校准品、质控品、对照品、稀释液等。在长期的研究中,应避免各种因素带来

的随机测量误差,应尽可能使用同一批次的其他试剂,应用的仪器及其他设备原则上应不变,以避免不同设备或检测系统在样本稳定性评价中带来误差。

3.3 样本

3.3.1 样本类型

原则上不同类型样本的稳定性分别进行评价并提交研究资料^[3],如CYP2C19基因多态性检测试剂指导原则中对于样本类型可能包含外周静脉全血和口腔拭子,两种样本类型基质差别较大,不具有可比性,应分别进行样本稳定性研究。但申报资料要求也明确指出可以选择具有代表性的样本类型代替其他可比的样本类型进行分析性能评估^[3],那么样本稳定性可否选择具有可比性的样本类型中代表性的样本类型进行评估?与此同时,样本稳定性的研究需要考虑添加剂^[3],以具有可比性的样本类型血清与血浆为例,血浆中含有抗凝剂,样本稳定性应当分别进行研究。所以从申报资料要求,无法判断具有可比性的样本类型在样本稳定性研究中是否可以视为同一类型。

依据定量与定性分析性能指导原则,抗凝剂的研究已经包含在样本的可比性研究中^[6-7],那么样本稳定性研究就没必要再对抗凝剂研究,对于基质相似的具有可比性的样本类型在样本稳定性研究中可视为同一类型的样本。

3.3.2 样本浓度

样本稳定性研究中,应当重点考虑样本浓度的选择,对于定性或半定量检测试剂,至少包含阴性样本、弱阳性样本和中/强阳性样本^[17],对于定量检测试剂可以参照其他性能研究样本浓度要求,包括测量区间高、中、低3~5个水平,应有医学决定水平或参考区间上/下限浓度附近的样本,以考察不同浓度样本的稳定性及对检测是否产生影响^[6]。

这里的样本浓度指的是T0时样本的浓度,因此通常不考虑使用混合配制特定浓度样本进行稳定性研究。

3.3.3 样本数量

这里的数量包括特定浓度的样本数以及总样本数。对于样本稳定性研究选择的样本数量,并没有指南性文件进行明确。同种类型的样本,基质无差异,如果方案选择的样本浓度合理,从统计学来说,样本的检测次数可能更具有意义,这需要根据重复检测次数、时间点数量、验收标准等因素选择样本数量。

(下转第2020页)

2022年结核分枝杆菌分子检测能力验证结果分析

石大伟¹ 刘泽远² 张傲³ 薛仲探⁴ 王玉峰⁴ 逢宇⁴ 钟成² 许四宏^{1*}

[摘要] **目的** 通过组织实施能力验证了解我国实验室在结核分子检测能力方面的现状。**方法** 在2022年组织相关实验室报名参加本次能力验证,并制备能力验证样本并发放给参加实验室。通过对参加实验室的所在地区、实验室类型、上报结果和错误类型等方面进行统计和分析,评估其结核分子检测能力和管理水平。**结果** 共有来自于11个省份的20家实验室参加本次能力验证活动,总体满意率为89.5%。不满意的原因主要为将阴性样本错误地检测为阳性。部分实验室出现填报结果错误等实验室管理问题。**结论** 大多数参加本次能力验证的实验室具有较好的结核分子检测能力,但部分实验室应当关注实验室核酸交叉污染和实验室质量管理问题。本能力验证有助于进一步提升我国实验室的结核分子检测能力。

[关键词] 结核病;能力验证;分子诊断

Proficiency testing for molecular detection of mycobacterium tuberculosis in 2022

SHI Dawei¹, LIU Zeyuan², ZHANG Ao³, XUE Zhongtan⁴, WANG Yufeng⁴, FENG Yu⁴, ZHONG Cheng², XU Sihong^{1*}

(1. Division II of Diagnostic for Infectious Diseases, China National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. College of Biological Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin, China, 300457; 3. Chemical Engineering Research Center, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin, China, 300350; 4. National Clinical Laboratory for Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101149)

[ABSTRACT] **Objective** To understand the current status of tuberculosis molecular testing capabilities of laboratories in China through proficiency testing. **Methods** In 2022, relevant laboratories were invited to participate in proficiency testing. Samples were prepared and distributed to these laboratories. Statistical analysis was then conducted on various aspects, including the geographical distribution of participating laboratories, types of laboratories, reported results, and types of errors. This analysis aimed to assess their capabilities in tuberculosis molecular testing and their overall management level. **Results** A total of 20 laboratories from 11 provinces participated in this proficiency testing, resulting in an overall satisfaction rate of 89.5%. The primary reason for dissatisfaction was the misidentification of negative samples as positive. Some laboratories also faced challenges with reporting inaccurate results and managing their laboratories. **Conclusion** Most laboratories participating in this proficiency testing demonstrated good capabilities in tuberculosis molecular testing. However, some laboratories need to pay attention to nucleic acid cross-contamination and laboratory quality management. This proficiency testing contributes to enhancing the tuberculosis molecular testing capabilities of laboratories in China even further.

[KEY WORDS] Tuberculosis; Proficiency testing; Molecular diagnosis

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10732-401,2018ZX10102-001)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院传染病诊断试剂二室,北京 100050

2. 天津科技大学生物工程学院,天津 300457

3. 天津大学化工学院化学工程研究中心,天津 300350

4. 首都医科大学附属北京胸科医院国家结核病临床实验室,北京 101149

*通信作者:许四宏, E-mail: xush@nifdc.org.cn

石大伟和刘泽远为共同第一作者

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病,以肺部受累形成肺结核最为常见。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告^[1],中国目前仍是结核病高负担国家,因此结核病在我国是一个严重的公共卫生问题,是需防控的人类重大传染病之一。结核病的实验室诊断方法,包括细菌学检查、免疫学检查和分子生物学检查等。其中,结核分枝杆菌分子生物学(核酸)检测方法(以下简称结核分子检测)是目前临床使用的主要实验室诊断方法之一,也是WHO指南推荐的结核病患者发现的重要方法^[2-3]。但是,分子检测十分灵敏,样本或试剂保存不当、实验过程或环境污染、仪器失控以及操作复杂导致的人员操作失误等因素均会影响分子检测的准确性。近年来,很多县(市、区)结核病定点医疗机构都已具备开展结核分子诊断的能力^[4],而结核核酸检测试剂生产企业和药物研发技术服务公司也有生产/研发实验室(以下简称企业实验室),因此需要加强对相关实验室工作质量的监控和评价。实验室能力验证(proficiency testing, PT),又称室间质量评价,是通过实验室间的比对判定实验室的校准/检测能力的活动^[4],是完成上述工作的重要手段。本研究拟在2022年通过在相关实验室开展检测结核分枝杆菌复合群核酸(DNA)的能力验证活动,评价其检测能力,以期有效提高相关实验室检测水平。

1 材料与方法

1.1 参加者范围

作为CNAS认可的能力验证提供者,中国食品药品检定研究院(中检院)按照国家标准《合格评定能力验证通用要求》^[5]的规定组织及实施本能力验证活动。检验、检测、评价和研究机构的实验室,包括医疗机构的临床检验实验室和企业实验室均可参加。各实验室在中检院网站的实验室能力验证服务平台自主报名参加本能力验证项目,

在平台完成样本确认并反馈、提交结果报告。本活动对每家实验室赋予一个代码,结果评价时以该代码标识每家实验室。

1.2 能力验证材料

本能力验证计划样本为成套形式,每套能力验证样本包含6支待测样本和1支洗脱用无菌去离子水。其中3支待测样本分别含有高浓度(1号和3号)至低浓度(6号)结核分枝杆菌基因组DNA,另外3支待测样本分别含有偶然分枝杆菌基因组DNA、大肠杆菌基因工程菌DH5 α 基因组DNA和无菌去离子水。原始样本详细信息见表1。

分枝杆菌菌株基因组DNA使用十六烷基三甲基溴化铵法,(Cetyltrimethylammonium Ammonium Bromide, CTAB法)提取,大肠杆菌工程菌DH5 α 的基因组DNA则是用康为世纪生物科技有限公司生产的细菌基因组DNA提取试剂盒提取。提取完毕后使用微量分光光度法(Nanodrop 2000, Thermo)测定提取后的细菌基因组DNA浓度和纯度,选择A260/280在1.8~2.0之间且浓度在48.2~367.8 ng/uL之间的样本用于制备能力验证样本。样本制备与组装见图1。使用无菌去离子水将提取好的细菌基因组DNA配制成约2.5 ng/ μ L的DNA稀释液,而后分装40 μ L(阴性、强阳性)或20 μ L(弱阳性)DNA稀释液至离心柱的吸附介质(柱膜)中(图1a),室温放置5~6 min充分干燥,然后盖上离心管柱盖。采用顺序号制成盒签,采用随机数字表制成管签,对分装后样本和包装盒贴签、装盒。

依据《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》^[6]对制备后的样本进行均匀性、稳定性评价。样本还使用了赛沛(Cepheid)、成都博奥晶芯生物、厦门致善生物和荣研化学(Eiken Chemical)公司生产的共四种不同方法学的商品化结核分子检测试剂进行了适用性验证。通过评价和验证的样本方可作为最终的能力验证样本发放。样本于2022年9月采用泡沫箱加冰袋运输至各实验室。

表1 原始样本结果汇总

Table 1 Summary of original sample results

原始样本编号	内含物(组成)	样本来源	原始菌种编号	适用性验证结果
2	无菌去离子水	全式金生物科技有限公司制备	无	分枝杆菌阴性
4	偶然分枝杆菌	北京胸科医院临床分离	NTM5	结核分枝杆菌复合群阴性、分枝杆菌阳性
5	大肠杆菌基因工程菌DH5 α	天根生化科技(北京)有限公司制备	无	分枝杆菌阴性
1	结核分枝杆菌	北京胸科医院临床分离	9168	结核分枝杆菌复合群阳性
3	结核分枝杆菌	北京胸科医院临床分离	23177	结核分枝杆菌复合群阳性
6	结核分枝杆菌	北京胸科医院临床分离	9272	结核分枝杆菌复合群阳性

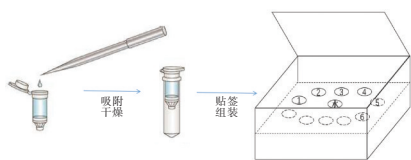


图1 样品包装方法示意图

Figure 1 Schematic diagram of sample packaging method

1.3 检测与反馈方法

参加实验室按照本能力验证的作业指导书以及各实验室日常检测程序和方法对测试样本进行检测,并在规定时间/期限内登陆中检院实验室能力验证服务平台(能力验证平台)上报数据,反馈检测结果,同时邮寄盖章版纸质报告。每家参加实验室共收到待测样本6支。使用时将离心柱内基因组DNA洗脱,丢弃离心柱,将所得洗脱液用作分子诊断的模板。使用赛沛公司核酸提取检测全自动一体化产品(XpertMTB/RIF自动荧光PCR法)的实验室可随机选择6支中的4支样本或全部6支样本进行检测,使用其他检测试剂的实验室需检测全部6支样本。由于本能力验证样本为基因组DNA,因此检测不含核酸提取步骤。

1.4 结果评价原则

本次能力验证结论设为满意、不满意两类,具体判定原则如下:①参加实验室上报结果与预期结果均一致判定结果为满意,出现1个及以上与预期结果不一致时,判定结果为不满意。②参加实验室根据内部质量规定或检测试剂说明书规定复测后仍不能得出明确结果的,判为与预期结果不一致。③参加者提供的检测结果,如Ct值等数据,仅作为结果评价时的参考,不作为判定依据。

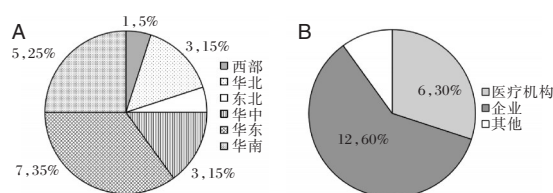
1.5 统计学方法

使用Excel(office 2007, Microsoft)软件进行数据整理、统计分析,并对构成分析结果做饼图。

2 结果

2.1 参加实验室地区与类型

参加实验室分布于11个省(自治区)和直辖市,总计20家实验室,其中华东与华南(东南沿海)地区的实验室最多,分别有7家和5家,东北地区与西部地区最少,每个地区各仅有1家。见图2a。参加实验室多来自于生产企业,占比为60%,其次为终端用户(如:医疗机构的检验科),占比为30%,其它为药监系统的检测机构、第三方临床检验所和药物研发技术服务公司,占比为10%。见图2b。



注:图中逗号前数字为实验室数量,逗号为百分比。A为参加实验室按所在地区的构成分析;B为参加实验室按所在地区的构成分析。

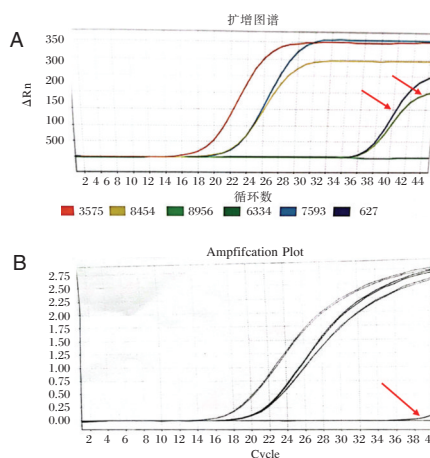
图2 参加实验室的构成分析

Figure 2 Composition analysis of participating laboratories

2.2 能力验证结果分析

在总体满意率上,共有17家实验室报告的结果与预期结果一致,结果判读为“满意”。两家实验室报告的结果与预期结果不一致,结果判读为“不满意”。除此之外,还有1家实验室样品编号填写重复,未能上传有效数据,排除在有效结果之外,不计入总体满意率计算,故本次能力验证结果的满意率为89.5%(17/19)。

在本次能力验证中,判定为“不满意”的两家实验室均为将阴性样本错误地报告为阳性,所使用方法均为手动检测的荧光PCR法。从两家实验室提供的纸质报告的原始结果截图来看,错误结果均为弱阳性。见图3。编号504实验室使用的试剂盒规定,样本检测结果的Ct值 ≤ 39 则报告为阳性。该实验室真阳性结果的Ct值分别为15.47, 18.83和18.61,而假阳性结果的Ct值则为35.37与36.33。编号889实验室使用的试剂盒规定,样本Ct值 ≤ 38



注:箭头表示假阳性结果的扩增曲线。A为编号504的实验室纸质报告的原始结果截图;B为编号889的实验室纸质报告的原始结果截图。

图3 不满意结果的原始纸质报告截图

Figure 3 Original paper reports screenshot of the unsatisfactory result

则报告为阳性。该实验室真阳性样本的Ct值分别为18.90, 15.98和19.40, 而假阳性结果的Ct值为38.74。

除假阳性问题外, 部分实验室的结果报告还存在如下问题: 1家实验室未正确填写样本编号而被判为无效结果; 7家实验室未邮寄盖章版纸质报告; 1家实验室的纸质报告中没有给出能力验证平台导出的结果报告单。

3 讨论

国内开展的结核分子检测的能力验证或室间质评主要是针对医疗机构和各级疾病预防控制中心的实验室开展的^[7-11], 因而企业实验室一般较少参加。本次能力验证活动系统地评价了来自11个省份总计20家实验室结核分子检测能力, 参加实验室中生产企业实验室的比例为60%。因此, 本能力验证研究对了解我国企业实验室的结核分子检测能力和提高其质量水平具有重要的意义。

本次能力验证的总体满意率为89.5%, 优于Shu等^[7](约2/3)和李辉等^[8](84.5%)的结果, 低于Ou等^[12](95%左右)。这表明参加本次能力验证的大部分实验室的结核分子检测水平较好。较高的满意率可能与如下因素有关: ①本能力验证的检测项目为定性。有研究报道^[13], 在分子检测能力验证项目中定量项目的总体满意率低于非定量项目。②能力验证样本为细菌基因组DNA。各实验室不必对能力验证样本进行核酸提取, 从而减少了检测中的复杂的提取过程, 降低了实验室污染。如: 李辉等^[8]开展的能力验证研究采用人工痰样本, 满意率仅为84.5%, 而Du等^[14]开展的室间质评采用核酸样本, 则满意率高达100%。③参加实验室的水平较高。本计划参加实验室大部分为省级及以上医疗机构以及符合医疗器械生产规范的企业实验室。Ou等^[12]发现, 将县级实验室加入室间质评的分析后明显降低了总体满意率(由97%降至93%)。

在本次能力验证中共有两家实验室将预期为阴性的样本错误地检出为阳性, 且所使用方法均为手动检测的传统荧光PCR法。由于基因扩增实验具有极高的灵敏度和对原模板的指数扩增特性, 操作中极易发生交叉污染从而导致假阳性结果^[9], 因此出现假阳性结果的原因可能是手动操作导致的实验室核酸污染。这提示参加能力验证的部分实验室应当加强对实验操作核酸交叉污染的控制。能力验证研究还会发现实验室管理相关的

一些问题^[11]。例如本次能力验证发现的实验室上报结果中存在未正确填写样本编号、未邮寄盖章版纸质报告等问题, 这提示参加实验室应进一步关注实验室质量管理。

本能力验证也有其局限性。首先, 评价仅针对定性检测结果(阴性或阳性), 并未涉及到定量结果(Ct值)。其次, 本能力验证计划参加实验室总数量有限, 总样本量较Ou等^[12]开展的研究(100余家)少。最后, 基层医疗机构(包括县级医院)和疾病预防控制中心等单位的实验室均未参加此次能力验证, 本能力验证的结果无法有效反映上述实验室的检测能力和质量水平。

综上所述, 通过本次能力验证, 大多数参加实验室取得了满意的结果, 但部分实验室的假阳性结果和填报错误等问题也提示需要注重对实验室核酸交叉污染的控制和提升实验室内部管理水平。本研究为进一步提高我国结核分子检测实验室的检测能力和质量提供了有益的引导。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- [2] Heyckendorf J, Georghiou SB, Frahm N, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring and Outcome Measures: New Interest and New Strategies [J]. Clin Microbiol Rev, 2022, 35(3): e0022721.
- [3] World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
- [4] 中华人民共和国国务院办公厅. “十三五”全国结核病防治规划[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2017, 24(5): 1-5.
- [5] 中国国家标准化管理委员会. GB/T 27043-2012 合格评定能力验证通用要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003:2018 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南 [EB/OL]. 2018. <https://www.cnas.org.cn/fwzl/nlyzzl/nlyzgzgcyzl/images/2018/03/29/CD1AF8A3AB4BA3057804911E38DF55F1.pdf>.
- [7] Shu W, Du J, Liu Y, et al. External quality control of phenotypic drug susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis in China [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(5): 871-875.
- [8] 李辉, 朱岩昆, 郑丹薇, 等. 河南省结核病分子诊断技术能力验证结果分析[J]. 河南预防医学杂志, 2018, 29(10): 749-751.

(下转第202页)

SCC-Ag、HPV 分型联合 p53 检测在宫颈癌早期筛查中的诊断效能

马海英¹ 李媛媛^{2*} 朱学芳³ 纪燕⁴ 王丽娜⁴

[摘要] **目的** 分析鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、HPV人乳头瘤病毒(HPV)分型联合血清p53抑癌基因检测在宫颈癌早期筛查中的诊断效能。**方法** 选取扬州市第二人民医院2022年5月至2023年5月宫颈癌女性45例为宫颈癌组,选取宫颈良性肿瘤女性43例为宫颈良性肿瘤组,另选取同期本院体检中心健康体检志愿者42名为对照组,比较三组SCC-Ag、HPV分型及p53的检测结果;分析较宫颈癌组和宫颈良性肿瘤组HPV分型结果,以病理诊断为金标准,分析SCC-Ag、HPV分型及p53检测单一以及联合诊断宫颈癌的一致性;绘制ROC曲线,分析SCC-Ag、HPV分型、p53单一及联合检测对宫颈癌的诊断效能。**结果** 宫颈癌组SCC-Ag水平高于宫颈良性肿瘤组、对照组,HPV分型、p53阳性表达例数多于宫颈良性肿瘤组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);宫颈癌组高危亚型感染率高于宫颈良性肿瘤组,低危亚型低于宫颈良性肿瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$);SCC-Ag、HPV分型及p53单一及联合筛查宫颈癌与病理学检查结果的一致性Kappa值分别为:0.767、0.729、0.712、0.932;ROC曲线显示,SCC-Ag+HPV分型+p53联合检测诊断宫颈癌的灵敏度、特异度、AUC分别为92.76%、87.28%、0.906,明显高于三者单一检测($P<0.05$)。**结论** SCC-Ag、HPV分型联合p53检测的诊断效能高于三者单一检测,提示三者联合检测可显著提高宫颈癌早期筛查的诊断效能,可为制定临床治疗方案提供一定参考依据。

[关键词] SCC-Ag; HPV分型; p53; 宫颈癌

Diagnostic efficacy of SCC - Ag, HPV typing combined with p53 test in early cervical cancer screening

MA Haiying¹, LI Yuanyuan^{2*}, ZHU Xuefang³, JI Yan⁴, WANG Lina⁴

(1. Department of Gynecology, Yangzhou Second People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China, 225002; 2. Cervical clinic, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, China, 225002; 3. Department of Reproductive Health, Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China, 225002; 4. Department of Clinical Laboratory, Yangzhou Second People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China, 225002)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic efficacy of squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), HPV human papilloma virus (HPV) typing combined with serum p53 oncogene testing in the early screening of cervical cancer. **Methods** In this study, a retrospective method was used to select 45 women with cervical cancer from May 2022 to May 2023 at Yangzhou Second People's Hospital for the cervical cancer group. Additionally, 43 women with cervical benign tumors were selected as the cervical benign tumor group, and 42 healthy volunteers from the physical examination center of our hospital during the same period were chosen as the control group. The SCC-Ag, HPV typing, and p53 detection results of the three groups were compared. The results of HPV typing in the cervical cancer group and cervical benign tumor group

基金项目:国家自然科学基金项目(82001512)

作者单位:1. 扬州市第二人民医院妇科,江苏,扬州 225002

2. 扬州大学附属苏北人民医院宫颈专病门诊,江苏,扬州 225002

3. 扬州市妇幼保健院生殖健康科,江苏,扬州 225002

4. 扬州市第二人民医院检验科,江苏,扬州 225002

*通信作者:李媛媛, E-mail:li18652790495@163.com

were analyzed. The consistency of SCC-Ag, HPV typing and p53 detection in single and combined diagnoses of cervical cancer was analyzed with pathological diagnosis as the gold standard. The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of SCC-Ag, HPV typing, p53 single and combined detection for cervical cancer. **Results** The SCC-Ag level in the cervical cancer group was higher than that in the cervical benign tumor group and the control group. Additionally, the number of cases with HPV typing and p53 positive expression was greater in the cervical cancer group compared to the cervical benign tumor group and the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The infection rate of high-risk HPV subtypes in the cervical cancer group was also higher than that in the benign tumor group, while the infection rate of low-risk subtypes was lower in the cervical cancer group benign tumor group. These differences were statistically significant ($P < 0.05$). The consistency Kappa values for SCC-Ag, HPV typing, and p53 single and combined screening in cervical cancer compared to pathological examination results were 0.767, 0.729, 0.712, and 0.932, respectively. The ROC curve indicated that the sensitivity, specificity, and AUC of SCC-Ag + HPV typing + p53 combined detection in diagnosing cervical cancer were 92.76%, 87.28% and 0.906, respectively. These values were significantly higher than those of single detection methods ($P < 0.05$). **Conclusion** The diagnostic efficacy of SCC-Ag and HPV typing combined with p53 detection is higher than that of the three single detections. This suggests that the combined detection of the three can significantly improve the diagnostic efficacy of early screening for cervical cancer. This finding can provide a reference for the development of clinical treatment programs.

[KEY WORDS] SCC-Ag; HPV typing; p53; Cervical cancer

宫颈癌发病率高居女性恶性肿瘤第二位,对女性健康构成严重威胁^[1]。宫颈癌在早期无明显症状,多数患者往往在病情进展到中、晚期时才被发现,错过最佳治疗时机,使得治疗效果和预后不佳。与早期宫颈癌相比,中、晚期宫颈癌患者在接受治疗后的5年生存率大幅下降,仅为32%~59%^[2]。因此,宫颈癌早期筛查尤为重要,可显著提高患者生存率和预后。病理活检是宫颈癌诊断的金标准,而人乳头状瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)感染是宫颈癌的主要诱因,故HPV分型检测在宫颈癌的早期筛查中发挥着重要作用^[3]。鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)是一种宫颈癌特异性肿瘤标记物,在临床分期、盆腔淋巴结转移诊断及疗效评估中发挥着重要作用。研究显示^[4],血清p53抑癌基因也对宫颈癌的诊断具有一定价值。为了进一步提高宫颈癌早期筛查的准确性,本研究将联合检测SCC-Ag、HPV分型及p53水平,分析联合检测在宫颈癌早期筛查中的诊断效能,以期为患者提供更早、更有效的治疗机会。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取扬州市第二人民医院2022年5月至2023年5月宫颈癌女性45例为宫颈癌组,选取宫颈良性肿瘤女性43例为宫颈良性肿瘤组,另选取同期本院体检中心健康体检志愿者42名为对照组。纳

入标准:①宫颈癌组符合《宫颈癌诊疗规范(2018年版)》^[5];②宫颈良性肿瘤组患者符合共识意见推荐诊断标准^[6];③临床资料完整;④既往无手术治疗史;排除标准:①合并器官衰竭者;②心理、精神异常;③有严重器质性疾病病变;④合并其他恶性肿瘤者。

其中宫颈癌组年龄21~60岁,平均年龄(39.83±5.76)岁;平均BMI(19.51±1.52)kg/m²;宫颈良性肿瘤组年龄22~61岁,平均年龄(39.67±5.63)岁;平均BMI(19.39±1.41)kg/m²;健康对照组年龄21~61岁,平均年龄(39.71±5.82)岁;平均BMI(19.45±1.49)kg/m²。三组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

1.2.1 SCC-Ag、p53水平检测

采集所有受试者空腹静脉血3 mL,3 000 rpm转速、离心半径10 cm、离心时间15 min进行离心处理,分离上清液,-30℃冷藏备用。采用磁微粒化学发光法检测SCC-Ag,采用免疫组化检测组织中p53。试剂盒由威海威高生物科技有限公司提供。

1.2.2 HPV分型检测

采用PCR结合膜杂交法检测HPV,高危型HPV包括HPV-16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型、59型及68型等类型,低危型HPV则包括HPV-6、11、42型、43型及

44型等类型。使用HPV核酸检测试剂盒[港龙生物技术(深圳)有限公司]对样品进行检测,将样本与标准阳性对照进行比较,按照试剂盒标准进行判定:如相对光单位与标准品的比值达到或超过1.0,即被视为HPV分型阳性。按照平行诊断原则,对SCC-Ag、HPV分型及p53值进行联合诊断,即血清SCC-Ag>2.705 ng/mL、HPV分型阳性、p53阳性三项满足任意一项即可判定结果为阳性^[7]。

1.3 观察指标

①比较三组SCC-Ag、HPV分型及p53的检测结果;②比较宫颈癌组和宫颈良性肿瘤组HPV分型结果,包含高危型HPV及低危型HPV;③以病理诊断为金标准,分析SCC-Ag、HPV分型及p53检测单一以及联合诊断宫颈癌的一致性;④分析SCC-Ag、HPV分型、p53单一及联合检测对宫颈癌的诊断效能。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件包处理数据,计数资料通过n(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用(\pm S)表示,组间比较采用t检验,多组间比较采用F检验;采用Kappa检验分析SCC-Ag、HPV分型及p53单一以及联合筛查宫颈癌与金标准结果的一致性;绘制ROC曲线,评估SCC-Ag、HPV分型、p53单一及联合检测对宫颈癌的诊断效能, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组SCC-Ag、HPV分型及p53结果

宫颈癌组SCC-Ag水平高于宫颈良性肿瘤组、对照组,HPV分型、p53阳性表达例数多于宫颈良性肿瘤组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 宫颈癌组和宫颈良性肿瘤组HPV分型结果

宫颈癌组高危亚型感染率高于宫颈良性肿瘤

组,低危亚型低于宫颈良性肿瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 宫颈癌组和宫颈良性肿瘤组HPV分型结果比较 [n(%)]

组别	n	高危亚型	低危亚型
宫颈良性肿瘤组	43	12(27.91)	31(72.09)
宫颈癌组	45	36(80.00)	9(20.00)
χ^2 值		24.067	24.067
P值		<0.001	<0.001

2.3 SCC-Ag、HPV分型及p53单一及联合筛查宫颈癌的一致性分析

SCC-Ag、HPV分型及p53单一及联合筛查宫颈癌与病理学检查结果的一致性Kappa值分别为:0.767、0.729、0.712、0.932。见表3。

表3 SCC-Ag、HPV分型及p53单一及联合筛查宫颈癌的一致性分析

检查方式	Kappa系数	一致性(程度)
SCC-Ag	0.767	较强
HPV分型	0.729	较强
p53	0.712	较强
三者联合	0.932	极强

2.4 SCC-Ag、HPV分型及p53单一及联合筛查对宫颈癌的诊断效能

ROC曲线显示,SCC-Ag+HPV分型+p53联合检测诊断宫颈癌的灵敏度、特异度、AUC分别为92.76%、87.28%、0.906,明显高于三者单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

宫颈癌早期阶段通常无明显、特异性症状,这

表1 三组SCC-Ag、HPV分型及p53结果比较 [$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]

Table 1 Comparison of SCC-Ag, HPV typing and p53 results in three groups [$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]

组别	n	SCC-Ag (ng/mL)	HPV分型		P53	
			阴性	阳性	阴性	阳性
对照组	42	0.93 \pm 0.21	37(88.10)	5(11.90)	35(83.33)	7(16.67)
宫颈良性肿瘤组	43	7.58 \pm 3.36 ^a	31(72.09)	12(27.91)	33(76.74)	10(23.26)
宫颈癌组	45	14.51 \pm 5.05 ^{ab}	14(31.11) ^{ab}	31(68.89) ^{ab}	17(37.78) ^{ab}	28(62.22) ^{ab}
χ^2/F 值		12.107		32.531		23.582
P值		<0.001		<0.001		<0.001

注:与对照组相比较,^a $P<0.05$ 。与宫颈良性肿瘤组相比较,^b $P<0.05$ 。

表4 SCC-Ag、HPV 分型及 p53 单一及联合筛查对宫颈癌的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of SCC-Ag, HPV typing and p53 alone and in combination in the diagnosis of cervical cancer

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值
SCC-Ag	0.729	0.624~0.833	83.52	71.36	<0.001
HPV 分型	0.803	0.715~0.890	85.67	80.73	<0.001
p53	0.834	0.756~0.911	86.78	82.03	<0.001
三者联合	0.906	0.845~0.967	92.76	87.28	<0.001

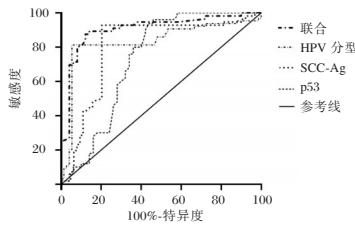


图1 SCC-Ag、HPV 分型及 p53 单一及联合检测诊断宫颈癌的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of single and combined SCC-Ag, HPV typing and p53 detection for cervical cancer diagnosis

使得早期发现变得尤为困难,易被忽视或与其他常见的妇科疾病混淆。HPV 感染是宫颈癌的主要诱因之一,故 HPV 筛查在早期宫颈癌筛查中占据了重要地位^[8]。临床为了更全面评估患者状况,常会结合其他检查方法,其中血清肿瘤标志物检测在癌症的诊断、监测和预后评估中均有着重要作用^[9]。

SCC-Ag 是一种特定的肿瘤标志物,主要用于检测和监测鳞状细胞癌的存在和发展^[10]。SCC-Ag 在正常情况下主要存在于宫颈、肺等组织的鳞状上皮细胞的胞浆中,当上述细胞发生癌变时,由于细胞结构破坏和异常增殖,肿瘤细胞会产生并释放 SCC-Ag 到血液中,导致血清中 SCC-Ag 的水平上升^[11]。由于宫颈癌中绝大多数为鳞癌,故临床常将 SCC-Ag 作为宫颈癌诊断和监测的重要指标之一。p53 是一种重要的肿瘤抑制基因,其编码的 p53 蛋白在维持细胞稳态和防止癌变中发挥着关键作用。在宫颈癌的发生和发展过程中,p53 基因的突变和失活是常见的分子事件之一,故 p53 异常表达或突变状态在宫颈癌的早期筛查和诊断中具有潜在的诊断效能,其可作为一个重要辅助指标。研究表明^[12],当 p53 基因发生突变或失活时,会导致细胞增殖失控,从而增加患癌风险。根据 HPV 的生物学特征和致癌潜能,可以将其分为高危型、低危型。高危型 HPV 是宫颈癌的主要病因,而低危型 HPV 虽

然也可能引发宫颈病变,但研究报道^[13-14]其致癌风险相对较低。通过 HPV 分型检测,可以确定个体是否感染了高危型 HPV,从而评估其患宫颈癌的风险。一项综合分析显示^[15],HPV 筛查对于宫颈癌预防效果大约是细胞学筛查的 2 倍,提示通过 HPV 分型检测,可更准确识别出具有宫颈癌风险的个体,从而实现早期干预及治疗。在本次研究中,宫颈癌组 SCC-Ag 水平高于宫颈良性肿瘤组、对照组,HPV 分型、p53 阳性表达例数多于宫颈良性肿瘤组、对照组,提示 SCC-Ag、HPV 分型、p53 可能对宫颈癌具备一定筛查价值。在 ROC 分析中发现,SCC-Ag+HPV 分型+p53 联合检测诊断宫颈癌的灵敏度、特异度、AUC 分别为 92.76%、87.28%、0.906,明显高于三者单一检测,进一步提示联合检测可提高宫颈癌筛查的准确性和可靠性,为早期治疗和管理提供依据。未来,应进一步优化联合检测的方案,扩大样本量,并进行多中心临床验证,以推动 SCC-Ag、HPV 分型及 p53 在临床实践中的广泛应用。

综上所述,SCC-Ag、HPV 分型联合 p53 检测的诊断效能高于单一检测,提示三者联合检测可显著提高宫颈癌早期筛查的诊断效能,可为制定临床治疗方案提供一定参考依据。

参考文献

- [1] 魏春清,梅军华,张志安,等.血清 Bmi-1、SCC-Ag 及 HPV-DNA 分型联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(7): 762-765.
- [2] Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening [J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1908-1918.
- [3] 张佳佳,胡鹏鸣,梁华茂.北京市部分二级及以上医院妇产科医师继续医学教育现状分析[J]. 中华医学教育探索杂志, 2024, 23(2): 211-215.
- [4] 陈丹,张晓兰,周淑君.宫颈癌患者 HPV-E6/E7mRNA HPV-DNA 检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4808-4811.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 33-43.
- [6] 陈德,罗喜平,涂开家,等. TCT、HPV、SCC-Ag 在宫颈癌放疗后随访中的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11): 1797-1801.
- [7] 商家炜,李秋子,霍红,等. 高危型人乳头瘤病毒与液基薄层细胞学检查技术联合检测在宫颈癌前病变筛查中诊断价值[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(11): 1311-1313.
- [8] 王立娟,曹丽娟,吴琼. P16 蛋白检测联合 HR-HPV、TCT 在宫颈癌前病变及宫颈癌诊断中的价值[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(4): 660-669.

- [9] 兰堃田,陈姣红. IC联合CCRT对局部晚期宫颈癌的疗效及安全性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(8):43-46.
- [10] 杨东斌. TCT、HR-HPV配合阴道镜下宫颈活检在宫颈癌临床诊断中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7):944-947.
- [11] 曾玺,李静,康乐妮,等. 不同检测策略在成都双流地区宫颈癌筛查中的价值研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5):896-903.
- [12] 韩茜茜,卜岛. CT检查联合血清肿瘤标志物对宫颈癌患者腹膜后淋巴结转移的诊断价值[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(6):982-987.
- [13] 王小杰,张梦. 血清标志物水平、HPV-DNA分型对早期宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(4):675-678.
- [14] Yang L, Wang S, Huang Y. An exploration for quantification of overdiagnosis and its effect for breast cancer screening [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(1):26-35.
- [15] 沈晓雯,黄琳玲,蒋林燕,等. 幽门螺杆菌感染通过MDM2/p53通路调控食管癌细胞凋亡的作用及机制[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(1):56-62.

(上接第2011页)

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 体外诊断医疗器械制造商提供的信息(标示)第1部分:术语、定义和通用要求:GB/T 29791.1-2013[S]. 2013.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价:YY/T 1579-2018[S]. 2018.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告(2021年第122号)[EB]. 2021-09-30.
- [4] 梁爽,孙轶康,仲志真. 上海市第二类体外诊断试剂注册申报常见问题和对策分析[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(3):10-12+45.
- [5] 朱玉婷,李茜茜,陈鹭颖,等. 福建省第二类体外诊断试剂注册申报资料常见问题汇总分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8):1465-1468.
- [6] 定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则(2022年第32号)[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20221008092521132.html>.
- [7] 定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则(2022年第36号)[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20221008110559100.html>.
- [8] 国家药监局关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告(2021年第72号)[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/fbg/fbgwtsj/20210929091534848.html>
- [9] 体外诊断试剂临床试验时关于样本应注意什么问题[EB/OL]. 2021-08-27 <https://www.cmde.org.cn/splt/ltxwt/20210827092408866.html>.
- [10] 国家市场监督管理总局. 人类生物样本分类与编码:GB/T 39768-2021[S]. 2021.
- [11] CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry, 3rd Edition. CLSI guideline EP07 - A3 [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [12] 临床血液与体液检验基本技术标准:WS/T 806-2022[S]. 2022.
- [13] 付文竹,陈静. 同源样本一致性分析的审评要求[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(17):3.
- [14] 国家市场监督管理总局. 人类生物样本管理规范:GB/T 39767-2021[S]. 2021.
- [15] 史春丽,黄中强,范晓瑜,等. 11种灭活型样本保存液对病毒核酸保护效果的比较[J]. 病毒学报, 2023, 39(2):477-483.
- [16] 关红,李岑. 体外诊断试剂稳定性评价要求及常见问题[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(12):2139-2141.
- [17] 体外诊断试剂样本稳定性研究用样本应当重点考虑的因素是什么[EB/OL]. 2022-05-10, <https://www.cmde.org.cn/splt/ltxwt/20220606093732155.html>.

(上接第2015页)

- [9] 赵竟男,何旺瑞. 江西省五轮结核病实验室分子诊断技术能力验证结果分析[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(6):1104-1106.
- [10] 国家卫生健康委临床检验中心. 《全国临床检验室间质量评价申请表》[EB/OL]. 2020. <https://srv.clinet.com.cn/lab-new/home/add>.
- [11] 中国检验检疫科学研究院测试评价中心. 关于发布《2024年度中国检验检疫科学研究院测试评价中心能力验证计划公告》的通知[EB/OL]. 2024, <https://www.acas.com.cn/introduce/downloadparticulars?type=download&id=1724270859097006081>.
- [12] Ou X, Xia H, Wang S, et al. National Proficiency Testing of Molecular Diagnostics for Tuberculosis and Drug Resistance Detection - China, 2014-2019[J]. China CDC Wkly, 2021, 3(12):247-251.
- [13] 雷婷,杨添尹,蔡佳,等. 分子检测项目CAP及临检中心室间质评连续8年结果分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(10):1767-1771.
- [14] Du J, Shu W, Liu Y, et al. Multicenter feasibility study to assess external quality panels for molecular diagnostics for tuberculosis in China [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(2):339-343.

非小细胞肺癌患者 MYEOV 表达水平与临床特征及预后的关系

宋禄红^{1,4} 王晔² 赵鹏³ 张春玲^{4*}

[摘要] 目的 探讨骨髓瘤过表达基因(MYEOV)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者的表达情况,并分析其与临床特征、预后的关系。方法 选取2021年9月至2023年2月青岛市中心医院收治的100例NSCLC患者为研究对象,采用免疫组化法检测癌组织及癌旁组织(即距离肿瘤边缘 ≥ 0.5 cm)中MYEOV蛋白表达,收集NSCLC患者的临床病理特征,并分析MYEOV表达与NSCLC患者临床特征、预后的关系。结果 NSCLC患者癌组织的MYEOV高表达情况高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=48.447$, $P<0.05$);在不同淋巴结转移、TNM分期、分化程度的NSCLC患者中MYEOV高表达率比较差异有统计学意义($\chi^2=7.981, 12.780, 15.260$, $P<0.05$)。本研究NSCLC患者的1年总生存率为71.00%。Cox回归分析显示,淋巴结转移、TNM分期、分化程度、MYEOV高表达均是影响NSCLC患者预后的独立因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier结果显示,NSCLC患者MYEOV高表达1年生存率较低表达患者更低,差异有统计学意义($\text{Log-rank}=58.354$, $P<0.05$)。结论 MYEOV蛋白在NSCLC患者的癌组织中高表达,在不同淋巴结转移、TNM分期、分化程度的NSCLC患者中存在差异性,且MYEOV高表达患者术后1年的死亡风险增加。

[关键词] 非小细胞肺癌;骨髓瘤过表达基因;临床特征;预后

The relationship between MYEOV expression level and clinical characteristics and prognosis in non-small cell lung cancer patients

SONG Luhong^{1,4}, WANG Ye², ZHAO Peng³, ZHANG Chunling^{4*}

[1. Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266075; 2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Central Hospital, Rehabilitation University, Qingdao, Shandong, China, 266075; 3. Qingdao Central Hospital of Rehabilitation University (Qingdao Central Hospital), Qingdao Cancer Hospital Biotherapy Center, Qingdao, Shandong, China, 266075; 4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Central Hospital of Rehabilitation University, Qingdao Cancer Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266075]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of myeloma overexpressed gene (MYEOV) expression in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and to analyze its relationship with clinical features and prognosis. **Methods** One hundred NSCLC patients admitted to Qingdao Central Hospital from September 2021 to February 2023 were selected for the study. Immunohistochemistry was used to detect MYEOV protein expression in cancer tissues and paracancerous tissues (i.e. ≥ 0.5 cm from the tumor margin). Clinicopathological characteristics of NSCLC patients were collected, and the relationship between MYEOV expression, clinical characteristics, and prognosis of NSCLC patients was analyzed. **Results** The high expression of MYEOV in cancer tissues of NSCLC patients was higher than that in paracancerous tissues, and the dif-

基金项目:国家自然科学基金项目计划(82072927)

作者单位:1. 青岛大学医学部, 山东, 青岛 266075

2. 康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院), 青岛市肿瘤医院检验科, 山东, 青岛 266075

3. 康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院), 青岛市肿瘤医院生物治疗中心, 山东, 青岛 266075

4. 康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院), 青岛市肿瘤医院呼吸与危重症医学科, 山东, 青岛 266075

*通信作者:张春玲; E-mail: qdzcl2011@163.com

ference was statistically significant ($\chi^2=48.447$, $P<0.05$). There was a statistically significant difference in the comparison of MYEOV high expression rates in NSCLC patients with different lymph node metastasis, TNM stage, and differentiation degree ($\chi^2=7.981$, 12.780, 15.260, $P<0.05$). The 1-year overall survival rate of NSCLC patients in this study was 71.00%. Cox regression analysis showed that lymph node metastasis, TNM stage, degree of differentiation, and high expression of MYEOV were all independent factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P<0.05$). Kaplan-Meier results indicated that NSCLC patients with high MYEOV expression had a lower 1-year survival rate compared to patients with a low MYEOV expression, and the difference was statistically significant ($\text{Log-rank}=58.354$, $P<0.05$). **Conclusions** The MYEOV protein is highly expressed in the cancer tissues of NSCLC patients, differentially in NSCLC patients with different lymph node metastasis, TNM stage, and degree of differentiation. Patients with high MYEOV expression have an elevated risk of death within one year after surgery.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Myeloma overexpressed gene; Clinical features; Prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的80%~85%,5年生存率不到20%,具有较高的发病率及死亡率^[1]。NSCLC的肿瘤细胞易从原发部位转移、扩散到远处器官,加之大多数NSCLC患者在早期临床症状不典型,导致患者确诊时已进展为中晚期,延误了患者的最佳治疗时机,从而影响患者的预后^[2]。影像学检查是临床诊治NSCLC的主要措施,然而受影像学诊断的灵敏性、肺组织质地等因素影响,仍未能完全满足临床的需求。因此,深入探究NSCLC的分子标志物,对于诊治NSCLC患者及改善预后具有关键的临床意义。孤儿基因指的是未见有同源物种的相似序列基因,其中骨髓瘤过表达基因(myeloma overexpressed gene, MYEOV)是第一个被鉴定的癌基因^[3]。研究证实^[4],MYEOV可调节多种恶性肿瘤的迁移、侵袭、增殖与预后,其在结直肠癌、胃癌、食管癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中高表达,已成为肿瘤标记物的潜力。本研究采用免疫组化法评估了NSCLC患者的MYEOV表达情况,并分析其与临床特征、预后的关系,旨在探讨MYEOV作为NSCLC预后分子标志物的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入2021年9月至2023年2月在青岛市中心医院接受治疗的100例NSCLC患者。纳入标准:①NSCLC患者符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2018版)》^[5]相关标准,并经病理学确诊;②第一次入院进行治疗;③患者临床资料及随访资料齐全。排除标准:①除NSCLC外还存在其他肿瘤疾病;②合并重要脏器障碍;③合并其他影响患者生存期的严重疾病;④妊娠期或哺乳期女

性。本研究已通过院医学伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

收集NSCLC患者的癌组织及其癌旁(即距离肿瘤边缘 ≥ 0.5 cm)组织标本,每份组织标本常规石蜡包埋后切成厚度为4 μm 的切片,将切片置于65℃恒温箱内烘烤1 h,接着通过二甲苯进行脱蜡处理,再依次使用85%、75%的乙醇水化,3%过氧化氢对内源性过氧化物酶灭活后加入柠檬酸盐煮沸修复,于室温条件下自然冷却。滴入过氧化氢溶液室温封闭5 min,加入MYEOV蛋白一抗(稀释浓度1:50,莱恩生物科技有限公司),并室温静置0.5 h,再滴加二抗继续室温孵育15 min。经二氨基联苯胺显色、苏木素复染、脱水、透明、封片,切片晾干后使用显微镜下观察并进行图像采集。

1.2.2 结果判读^[6]

免疫组化结果采用盲法进行,由两名呼吸肿瘤科医师(工作年资 ≥ 5 年)独立完成切片的着色强度评估、阳性细胞比例评估,以两种评估的乘积代表切片的表达情况。其中,阳性细胞比例: $<5\%$ 、 $5\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $>75\%$ 分别计0、1、2、3、4分;着色强度:无色、淡黄色、棕黄色、棕褐色对应计0、1、2、3分。总共12分,其中 ≤ 4 分为MYEOV低表达, >4 分为MYEOV高表达^[7]。

1.2.3 资料收集

收集NSCLC患者的性别、年龄、吸烟史、肿瘤直径、组织学类型、淋巴结转移、TNM分期、分化程度、被膜侵犯等资料。

1.2.4 随访

通过电话、复诊等形式随访观察NSCLC患者的预后情况,随访截止时间为2024年3月1日,

以患者死亡为终点事件,统计分析 NSCLC 患者的 1 年总生存率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对研究数据进行分析。计数资料用 $n(\%)$, 行 χ^2 检验; Cox 回归分析 MYEOV 表达与 NSCLC 患者预后的关系; Kaplan-Meier 法分析不同 MYEOV 表达患者的生存差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MYEOV 在 NSCLC 患者的表达情况

免疫组化结果显示, MYEOV 蛋白在癌组织细胞质、细胞膜中均呈现明显高表达。见图 1。100 例 NSCLC 患者癌组织 MYEOV 高表达率为 39.00% (39/100), 而癌旁组织中 100 例均为低表达, 差异有统计学意义 ($\chi^2=48.447, P < 0.05$)。

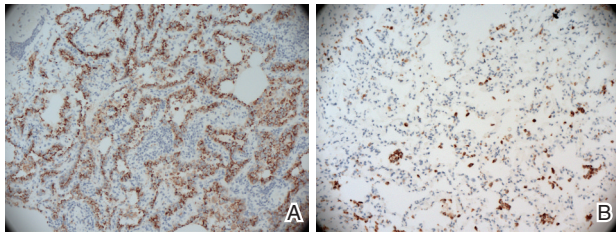


图 1 免疫组化检测 MYEOV 蛋白在 NSCLC 患者癌旁组织(A)与癌组织(B)中的表达 ($\times 200$)

Figure 1 Immunohistochemical detection of MYEOV protein expression in paracancerous tissues (A) and cancerous tissues (B) of NSCLC patients ($\times 200$)

2.2 不同 MYEOV 表达与 NSCLC 患者临床特征的关系

与不同淋巴结转移、TNM 分期、分化程度 NSCLC 患者对比, MYEOV 高表达率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 影响 NSCLC 患者预后的单因素分析

100 例 NSCLC 患者的 1 年生存率为 71% (71/100)。单因素分析结果显示, 性别、年龄、吸烟史、肿瘤直径、组织学类型、被膜侵犯均与 NSCLC 患者预后无关 ($P > 0.05$); 淋巴结转移、TNM 分期、分化程度、MYEOV 表达均与 NSCLC 患者预后有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 影响 NSCLC 患者预后的 Cox 回归分析

Cox 回归分析显示, 有淋巴结转移、TNM 分期为 III~IV 期、低分化、MYEOV 高表达均为 NSCLC 患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 MYEOV 表达与临床特征的关系 [$n(\%)$]

Table 1 Relationship between MYEOV expression and clinical features [$n(\%)$]

临床特征	n	MYEOV 高表达 ($n=39$)	χ^2 值	P 值
性别			0.177	0.674
男	59	22 (56.41)		
女	41	17 (43.59)		
年龄 (岁)			2.122	0.145
<60	37	11 (28.21)		
≥ 60	63	28 (71.79)		
吸烟史			0.144	0.704
有	33	12 (30.77)		
无	67	27 (69.23)		
肿瘤直径 (cm)			0.120	0.729
<3	62	25 (64.10)		
≥ 3	38	14 (35.90)		
组织学类型			0.102	0.750
鳞状细胞癌	43	16 (41.03)		
腺癌	57	23 (58.97)		
淋巴结转移			7.981	0.005
有	44	24 (61.54)		
无	56	15 (38.46)		
TNM 分期 (期)			12.780	<0.001
I~II	34	5 (12.82)		
III~IV	66	34 (87.18)		
分化程度			15.260	<0.001
低分化	39	26 (66.67)		
中、高分化	61	13 (58.97)		
被膜侵犯			0.759	0.384
有	64	27 (69.23)		
无	36	12 (30.77)		

表 2 影响患者预后的单因素分析 [$n(\%)$]

Table 2 Univariate analysis of factors affecting patient prognosis [$n(\%)$]

因素	n	1 年生存率	χ^2 值	P 值
性别			0.248	0.619
男	59	43 (72.88)		
女	41	28 (68.29)		
年龄 (岁)			1.074	0.300
<60	37	24 (64.86)		
≥ 60	63	47 (74.60)		
吸烟史			0.449	0.503
有	33	22 (66.67)		
无	67	49 (73.13)		
肿瘤直径 (cm)			0.808	0.369
<3	62	46 (74.19)		
≥ 3	38	25 (65.79)		
组织学类型			1.209	0.272
鳞状细胞癌	43	33 (76.74)		
腺癌	57	38 (66.67)		
淋巴结转移			13.383	<0.001
有	44	23 (52.27)		
无	56	48 (85.71)		
TNM 分期 (期)			13.371	<0.001
I~II	34	32 (94.12)		
III~IV	66	39 (59.09)		
分化程度			9.137	0.003
低分化	39	21 (53.85)		
中、高分化	61	50 (81.97)		
被膜侵犯			2.672	0.102
有	64	49 (76.56)		
无	36	22 (61.11)		
MYEOV 表达			50.257	<0.001
低表达	61	59 (96.72)		
高表达	39	12 (30.77)		

表3 影响患者预后的Cox回归分析

Table 3 Cox regression analysis affecting patient prognosis

变量	赋值	β 值	S.E值	Wald值	HR值	95% CI	P值
淋巴结转移	有=1, 无=0	0.712	0.235	9.180	2.038	1.286~3.230	0.002
TNM分期(期)	III~IV=1, I~II=0	0.798	0.247	10.438	2.221	1.369~3.604	0.001
分化程度	低分化=1, 中、高分化=0	-1.034	0.386	7.176	2.812	1.320~5.993	0.007
MYEOV表达	高表达=1, 低表达=0	0.977	0.278	12.351	2.656	1.541~4.581	<0.001

2.5 Kaplan-Meier生存曲线分析MYEOV表达对NSCLC患者预后的影响

39例MYEOV高表达患者中1年生存率为30.77%, 61例MYEOV低表达患者1年生存率为96.72%, 差异有统计学意义($\text{Log-rank}=58.354, P<0.05$)。见图2。

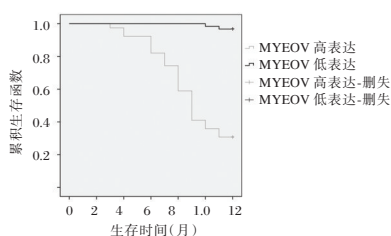


图2 不同MYEOV表达患者的生存分析

Figure 2 Survival analysis of patients with different MYEOV expression

3 讨论

NSCLC的发病机制仍未完全明确,且尚无治疗NSCLC的特效手段,临床治疗NSCLC主要方案为外科手术结合术后放疗化疗等。常规病理学检查是诊断NSCLC的金标准,但受切片大小、肿瘤组织的异质性以及医师的能力等多种因素影响,仍未完全做到准确分型,进一步增加了临床治疗的难度,研究显示^[7],NSCLC患者临床治疗方案的总体有效率仅为30%左右,且中位生存期仅为1年左右。因此,早期诊治及准确评估NSCLC预后已成为提高该类患者生存率的关键措施。

在人类孤儿基因中,MYEOV最开始是因和多发性骨髓瘤细胞系中的一个亚群密切相连而出名,其也是第一个被明确为特异性蛋白质编码基因。MYEOV主要在11号染色体11q13上分布,该区域同样亦是多种恶性肿瘤基因重排的部位^[8]。如细胞周期蛋白D1(Cyclin D1, CCND1)也在其中,属致癌性基因,也是多种恶性肿瘤的治疗靶点之一,已有研究证实^[9],CCND1可通过调节细胞周期参与多种疾病进展,并与患者预后密切相关。MYEOV与CCND1邻近,可与CCND1一起扩增或

MYEOV独立自行扩增,提示MYEOV可以与CCND1共同影响或独立影响肿瘤的进展^[10]。吕根等^[11]研究发现,MYEOV mRNA在胰腺癌细胞系中高表达,而下调MYEOV表达可对胰腺癌细胞的增殖和迁移能力起到抑制作用。Wang等^[12]研究结果也显示,通过靶向下调MYEOV表达可在儿童神经母细胞瘤中发挥抑癌作用。另有国外学者发现^[13],MYEOV可通过核心SE元件的转录激活在肺腺癌中异常高表达,进一步加速了细胞增殖和体内肿瘤生长。本研究通过免疫组化试验分析了MYEOV在NSCLC的表达情况,结果显示,MYEOV蛋白在NSCLC患者癌组织中显著高表达,而癌旁组织几乎不表达,提示MYEOV主要是表达于NSCLC癌细胞从而发挥相应的生物学功能,且MYEOV高表达可能参与了NSCLC的恶性生物学行为,可作为评估NSCLC疾病进展的生物标志物。

临床特征与患者病情进展及其预后存在者密切的联系。本研究结果显示,不同淋巴结转移、TNM分期、分化程度的NSCLC患者其预后存在明显差异,与既往研究相符^[14],且本研究还显示MYEOV高表达还与淋巴结转移、TNM分期、分化程度及NSCLC患者预后密切相关,研究进一步证实MYEOV在NSCLC恶性进展中发挥着重要作用,而检测MYEOV对于早期评估NSCLC患者及预后具有重要意义。Tang等^[15]研究表明,MYEOV高表达与分化程度、淋巴结转移及TNM分期存在一定的相关性,且MYEOV高表达还提示着胰腺导管腺癌患者不良预后的发生。Zhang等^[16]研究也证实了MYEOV高表达与胰腺癌患者的总生存率低密切相关。本研究生存分析也显示,与MYEOV低表达患者1年生存率对比,MYEOV高表达患者的1年生存率更低(30.77% vs 96.72%),表明MYEOV可能在NSCLC中起着癌基因的作用,其也可作为评估NSCLC患者预后的生物标志物。

综上所述,MYEOV蛋白在NSCLC癌组织中中高表达,且检测MYEOV对于早期诊治NSCLC及评估其预后具有重要作用,可作为基因治疗的新靶点。

老年类风湿关节炎骨质疏松患者骨折风险及相关影响因素分析

花蓉 王元红* 韩善奔 王然

[摘要] **目的** 分析研究老年类风湿关节炎(RA)骨质疏松(OP)患者骨折风险及相关影响因素。**方法** 选取2021年1月至2023年12月江苏省中医院收治的2954例老年RA合并OP患者作为研究对象,采用骨折风险评估工具(FRAX)评估患者的10年内骨折发生风险,分为低风险组、中风险组及高风险组。收集患者的基本资料,采用多分类有序logistic回归分析老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险的相关影响因素。**结果** FRAX测评显示,低风险组占比64.93%(1918/2954),中风险组占比28.06%(829/2954),高风险组占比7.01%(207/2954);三组性别、年龄、病程、身体质量指数(BMI)、骨折史及糖皮质激素服用比较差异有统计学意义($\chi^2=67.110, 133.590, 93.176, 59.301, 96.498, 83.292$, 均 $P<0.05$);多分类有序logistic回归分析,女性、年龄 ≥ 70 岁、病程 ≥ 10 年、BMI ≤ 24 kg/m²、有骨折史及有糖皮质激素服用均是老年RA合并OP患者10年内骨折发生中风险的独立危险因素($P<0.05$);女性、年龄 ≥ 70 岁、病程 ≥ 10 年、BMI ≤ 24 kg/m²、有骨折史及有糖皮质激素服用均是老年RA合并OP患者10年内骨折发生高风险的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 老年RA合并OP患者骨折风险受到多种因素影响,应根据相关危险因素采取针对性措施干预,以减少骨折发生。

[关键词] 老年;类风湿关节炎;骨质疏松;骨折风险

Analysis of fracture risk and related influencing factors in elderly patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis

HUA Rong, WANG Yuanhong*, HAN Shanhang, WANG Ran

(Department of Rheumatology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the risk of fracture and related factors in elderly patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoporosis (OP). **Methods** 2954 elderly patients with RA combined with OP admitted to Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to December 2023 were retrospectively selected as the study subjects. The fracture risk assessment tool (FRAX) was used to assess the risk of fracture within the next 10 years and categorize patients into low-risk, medium-risk, and high-risk groups. Basic data was collected, and multivariate logistic regression was employed to analyze the factors influencing fracture risk in elderly patients with RA and OP over a 10-year period. **Results** FRAX evaluation showed that 64.93% (1918/2954) of the patients were in the low-risk group, 28.06% (829/2954) were in the medium-risk group, and 7.01% (207/2954) were in the high-risk group. There were significant differences in gender, age, duration of disease, body mass index (BMI), fracture history, and glucocorticoid use among the three groups ($\chi^2=67.110, 133.590, 93.176, 59.301, 96.498, 83.292$, $P<0.05$). Multi-classification ordered logistic regression analysis indicated that being female, age ≥ 70 years, disease duration ≥ 10 years, BMI ≤ 24 kg/m², history of fracture, and glucocorticoid use were all independent risk factors for fractures in elderly RA patients with OP within 10 years ($P<0.05$). Specifically, being female ($OR=2.040$), age ≥ 70 years ($OR=1.998$), disease duration ≥ 10 years ($OR=1.988$), BMI ≤ 24 kg/m² ($OR=2.059$), history of fracture ($OR=1.902$), and glucocorticoid use ($OR=2.234$) were identified as independent risk factors of fractures within 10 years in elderly RA patients with

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(ZD202221)

作者单位:江苏省中医院风湿科,江苏,南京210000

*通信作者:王元红, E-mail: wyuanh1972@163.com

OP ($P < 0.05$). **Conclusion** The fracture risk of elderly RA patients with OP is influenced by numerous factors.

Targeted interventions should be implemented based on these risk factors to decrease the likelihood of fractures.

[KEY WORDS] The elderly; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Fracture risk

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,临床表现主要为关节侵蚀性损害与骨量减少等,随着病情进展,会导致骨组织结构与关节软骨破坏,进而引起关节畸形与功能障碍,严重影响患者的工作和日常生活^[1]。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是RA的常见合并症之一,可发生于任何年龄段,OP主要由骨量减少与骨组织微结构破坏引起,患者多伴有骨强度下降和骨折风险增加^[2]。骨质疏松性骨折危害巨大,不仅直接造成疼痛、活动受限及增加骨骼畸形风险,而且会引发静脉血栓、压力性损伤及心脑血管病等并发症,是导致老年患者致残、致死的重要原因之一^[3]。骨质疏松性骨折好发于老年人群体,随着人口老龄化进程加快,预测老年RA合并OP患者骨折风险,对诊断和治疗具有积极意义。骨折风险评估工具(Fracture risk assessment tool, FRAX)是世界卫生组织推荐的用于计算骨折风险的应用软件,其能够通过综合计算预测患者未来10年内骨折发生的概率,对于评估患者接受OP诊断与治疗具有积极意义^[4]。因此,本研究通过采用FRAX评估老年RA合并OP患者的10年内骨折发生风险,并分析患者10年内骨折发生风险的相关影响因素,为临床提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年12月江苏省中医院收治的2954例老年RA合并OP患者作为研究对象。平均年龄(71.46 ± 7.37)岁;男性1081例,女性1873例。纳入标准:①符合RA的诊断标准^[5];②经骨密度检测存在骨量减少,符合OP的诊断标准^[3];③年龄 ≥ 60 岁;④临床基本资料完整;⑤患者及家属均同意参加研究。排除标准:①存在重要器官功能不全;②合并其他严重骨关节疾病;③合并严重感染性疾病;④合并恶性肿瘤;⑤合并精神功能障碍;⑥存在甲状腺功能亢进、成骨不全等影响骨代谢疾病者。本研究已通过江苏省中医院伦理委员会审核。

1.2 研究方法

1.2.1 骨密度检测

使用美国Hologic公司双能X线吸收测定仪

(型号:Discovery Wi)测量患者腰椎和髌部的骨密度。患者平躺于测定仪,由高低能X线穿透身体扫描,扫描系统经过数据处理得出骨密度测定值。

1.2.2 FRAX测评

使用FRAX骨折危险因素测评系统^[4]对所有患者进行骨折发生风险评估,具体操作方式如下。登录网站(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>),选择“Chinese Simplified”语言,进入中文界面的FRAX骨折危险因素测评系统。点击系统中FRAX测评包含的11个危险因素,评估老年RA合并OP患者10年内发生骨折概率。根据FRAX测评结果结合《骨质疏松性骨折二级预防中国专家共识》^[6]进行骨折发生风险判定:低风险,主要骨质疏松性骨折概率 $< 10\%$;中风险,主要骨质疏松性骨折概率 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$;高风险,主要骨质疏松性骨折概率 $\geq 20\%$ 或髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 。

1.2.3 资料收集

收集患者性别、年龄、病程、身体质量指数(Body mass index, BMI)、骨折史、父母髌部骨折史、吸烟史(每日吸烟 ≥ 1 支且持续时间 ≥ 6 个月)、饮酒史(每周饮酒 ≥ 50 mL,且持续时间 ≥ 6 个月)、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病)及近3个月药物服用情况[非甾体抗炎药(塞来昔布、美洛昔康等)、抗风湿药(甲氨蝶呤、来氟米特等)、抗骨质疏松药(双膦酸盐类、唑来膦酸、地舒单抗等)、糖皮质激素(甲泼尼龙、地塞米松等)]等临床资料。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析采集的数据。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,进行独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;采用多分类有序logistic回归分析老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险的相关影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险的FRAX测评结果

FRAX测评显示,低风险患者1918例(64.93%),中风险患者829例(28.06%),高风险患者207例(7.01%)。

2.2 老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险的单因素分析

单因素分析结果显示,三组父母髌部骨折史、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、冠心病、非甾体抗炎药服用、抗风湿药服用及抗骨质疏松药服用比较差异无统计学意义($P>0.05$);三组性别、年龄、病程、BMI、骨折史及糖皮质激素服用比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险影响因素的多分类有序logistic回归分析

以老年RA合并OP患者10年内骨折发生中风险、高风险为因变量,收集相关资料为自变量进行Logistic回归分析。结果显示,女性、年龄 ≥ 70 岁、病程 ≥ 10 年、BMI ≤ 24 kg/m²、有骨折史及有糖皮质激素服用均是老年RA合并OP患者10年内骨折发生中风险的独立危险因素($P<0.05$);女性、年龄

表1 老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险的单因素分析 [n(%)]

Table 1 Univariate analysis of 10-year fracture risk in elderly patients with RA and OP [n(%)]

因素	n	低风险组(n=1 918)	中风险组(n=829)	高风险组(n=207)	χ^2 值	P值
性别					67.110	<0.001
男	1 081	797(41.55)	246(29.67)	38(18.36)		
女	1 873	1121(58.45)	583(70.33)	169(81.64)		
年龄(岁)					133.590	<0.001
<70	1 574	1 144(59.65)	387(46.68)	43(20.77)		
≥ 70	1 380	774(40.35)	442(53.32)	164(79.23)		
病程(年)					93.176	<0.001
<10	1 759	1 163(60.64)	537(64.78)	59(28.50)		
≥ 10	1 195	755(39.36)	292(35.22)	148(71.50)		
BMI(kg/m ²)					59.301	<0.001
≤ 24	1 648	974(50.78)	527(63.57)	147(71.01)		
>24	1 306	944(49.22)	302(36.43)	60(28.99)		
骨折史					96.498	<0.001
有	901	569(29.67)	208(25.09)	124(59.90)		
无	2 053	1 349(70.33)	621(74.91)	83(40.10)		
父母髌部骨折					0.860	0.650
有	394	264(13.76)	104(12.55)	26(12.56)		
无	2 560	1 654(86.24)	725(87.45)	181(87.44)		
吸烟史					3.009	0.222
有	1 124	711(37.07)	336(40.53)	77(37.20)		
无	1 830	1 207(62.93)	493(59.47)	130(62.80)		
饮酒史					3.188	0.203
有	881	562(29.30)	246(29.67)	73(35.27)		
无	2 073	1 356(70.70)	583(70.33)	134(64.73)		
高血压					2.564	0.277
有	653	441(22.99)	171(20.63)	41(19.81)		
无	2 301	1 477(77.01)	658(79.37)	166(80.19)		
糖尿病					3.634	0.162
有	586	396(20.65)	146(17.61)	44(21.26)		
无	2 368	1 522(79.35)	683(82.39)	163(78.74)		
冠心病					1.618	0.445
有	390	246(12.83)	111(13.39)	33(15.94)		
无	2 564	1 672(87.17)	718(86.61)	174(84.06)		
非甾体抗炎药用					2.699	0.259
有	2 620	1 714(89.36)	727(87.70)	179(86.47)		
无	334	204(10.64)	102(12.30)	28(13.53)		
抗风湿药服用					3.592	0.166
有	2 529	1 631(85.04)	712(85.89)	186(89.86)		
无	425	287(14.96)	117(14.11)	21(10.14)		
抗骨质疏松药用					2.656	0.265
有	2 587	1 682(87.70)	731(88.18)	174(84.06)		
无	367	236(12.30)	98(11.82)	33(15.94)		
糖皮质激素服用					83.292	<0.001
有	1 345	764(39.83)	443(53.44)	138(66.67)		
无	1 609	1 154(60.17)	386(46.56)	69(33.33)		

≥70岁、病程≥10年、BMI≤24 kg/m²、有骨折史及有内骨折发生高风险的独立危险因素($P<0.05$)。糖皮质激素服用均是老年RA合并OP患者10年见表2。

表2 老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险影响因素的多分类有序logistic回归分析

Table 2 Multi-classification ordered logistic regression analysis of factors influencing fracture risk in elderly patients with RA and OP within 10 years

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
中风险							
性别	男性=0, 女性=1	0.682	0.211	10.447	1.978	1.308-2.991	0.001
年龄(岁)	<70=0, ≥70=1	0.783	0.232	11.391	2.188	1.389-3.448	0.001
病程(年)	<10=0, ≥10=1	0.741	0.246	9.073	2.098	1.295-3.397	0.003
BMI(kg/m ²)	>24=0, ≤24=1	0.593	0.187	10.056	1.809	1.254-2.610	0.002
骨折史	无=0, 有=1	0.834	0.301	7.677	2.303	1.276-4.154	0.006
糖皮质激素服用	无=0, 有=1	0.764	0.258	8.769	2.147	1.295-3.559	0.003
高风险							
性别	男性=0, 女性=1	0.713	0.249	8.199	2.040	1.252-3.324	0.004
年龄(岁)	<70=0, ≥70=1	0.692	0.204	11.507	1.998	1.339-2.980	0.001
病程(年)	<10=0, ≥10=1	0.687	0.191	12.937	1.988	1.367-2.890	0.001
BMI(kg/m ²)	>24=0, ≤24=1	0.722	0.224	10.389	2.059	1.327-3.193	0.001
骨折史	无=0, 有=1	0.643	0.216	8.862	1.902	1.246-2.904	0.003
糖皮质激素服用	无=0, 有=1	0.804	0.279	8.304	2.234	1.293-3.861	0.004

3 讨论

OP是RA患者的常见合并症之一。研究显示^[7],全球RA患者并发OP的患病率为27.6%,而我国RA患者并发OP的患病率为37.67%,远高于全球平均水平。研究指出^[6],我国骨质疏松性骨折发生率仍保持较快的上升趋势,高达17.1%~33.0%的骨质疏松性髌部骨折患者在1年内死亡,约49.4%的骨质疏松性椎体压缩骨折患者在4年内死亡。因此,分析老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险及影响因素,对患者的诊治与改善预后具有积极意义。

本研究采用FRAX评估老年RA合并OP患者10年内骨折发生风险,结果显示患者主要为低风险,但中高风险患者仍占较大比重。提示应密切关注老年RA合并OP患者骨折发生风险。雌激素通过受体能够作用于破骨细胞,降低转录因子活性来抑制破骨细胞分化,并通过启动破骨细胞表面的凋亡相关因子诱导破骨细胞凋亡^[8]。本研究结果显示,女性患者10年内骨折发生风险高于男性。老年女性患者体内的雌激素水平随年龄增长而逐渐下降,导致破骨的抑制作用减弱,促使成骨作用小于破骨作用,进而促使骨量进一步减少与骨脆性增加,导致骨折发生风险增加^[9]。本研究结果显示,年龄≥70岁的患者10年内骨折发生风险更高。这可能是因为老年患者的整体功能随随着年龄增加而下降,机体出现骨形成速率下降、激素水平紊乱及肠钙吸收功能下降等问题,引起骨形成与骨代谢能

力退化,导致骨脆性增加,更容易发生骨折^[10]。本研究结果显示,病程≥10年的患者10年内骨折发生风险更高,与赵文娟等^[11]研究一致。分析原因可能是病程延长会增加骨侵蚀和骨流失,促使患者骨密度降低,是RA患者继发OP的危险因素,进而增加患者的骨折发生风险。BMI对骨骼健康具有重要影响,BMI增加与骨矿物质密度增加相关,但对预防骨折风险的具体关系尚未清晰^[12]。文海昭等^[13]研究表明,超重和肥胖使身体骨骼的负荷增加,成骨细胞的活跃度被动增强,促使骨密度升高。本研究结果显示,BMI≤24 kg/m²会增加患者的骨折风险。提示BMI降低容易引起骨流失,不利于维持骨骼强度。本研究结果显示,有骨折史的患者10年内骨折发生风险更高。与麻新灵等^[14]研究一致。分析原因可能是骨折后需要长时间卧床休息,导致骨质流失加快,进而增加骨折的发生风险。景嵘月等^[15]研究表明,长期服用糖皮质激素会诱导发生甲状旁腺功能亢进、高钙尿症等疾病,进一步加重OP症状,是促使骨质疏松性骨折发生的重要因素。本研究结果显示,有糖皮质激素服用的患者10年内骨折发生风险更高,与上述研究一致。糖皮质激素通过增加骨吸收和抑制骨形成促使骨量丢失,长期使用糖皮质激素会增加骨折发生风险^[16]。

综上所述,老年RA合并OP患者骨折风险受到性别、年龄、病程、BMI、骨折史及糖皮质激素服用影响,应根据相关危险因素采取针对性措施干预,以降低骨折发生风险。

参考文献

- [1] 魏竹节,王涛,李志军. 类风湿关节炎合并骨关节炎患者临床特点及相关因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11):1942-1945.
- [2] Liu YQ, Liu Y, Chen ZY, et al. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: a bi-directional Mendelian randomization study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 14109-14130.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [4] Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(10): 2103-2136.
- [5] Tian X, Wang Q, Li M, et al. 2018 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2021, 2(1): 1-14.
- [6] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会. 骨质疏松性骨折二级预防中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(45): 3581-3591.
- [7] 朱凯,刘宛欣,王秋根. 基于孟德尔随机化研究类风湿性关节炎与骨质疏松症的因果关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1756-1762.
- [8] Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1376.
- [9] 邢小丽,郑原媛,林秋萍. 海口市绝经期女性骨质疏松情况及其影响因素[J]. 华南预防医学, 2021, 47(8): 1069-1071+1075.
- [10] 杨弦弦,唐文革,汤成,等. 重庆市40岁及以上居民骨质疏松症流行现状及影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(10): 741-745.
- [11] 赵文娟,常志芳,赵剑波,等. 1061例类风湿关节炎患者骨密度及相关危险因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(9): 1321-1325+1335.
- [12] Arjunan D, Prasad TN, Das L, et al. Osteoporosis and Obesity [J]. *Indian J Orthop*, 2023, 57(Suppl 1): 218-224.
- [13] 文海昭,梁绛槟,王立,等. 北京市老年人骨质疏松的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1484-1486.
- [14] 麻新灵,林小珍,王丽梅,等. 老年骨质疏松性骨折再发风险预测模型构建[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(4): 305-314.
- [15] 景嵘月,徐蕾,徐长松,等. FRAX评估类风湿关节炎患者骨折风险及相关临床危险因素的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1262-1268.
- [16] 樊宇宇,丁立祥,宋红星,等. 骨质疏松性椎体骨折级联的风险因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(2): 199-203.

(上接第2024页)

参考文献

- [1] 罗熙平,王志伦,文薇,等. 2015-2019年巴中市居民恶性肿瘤死因分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 218-220.
- [2] 蒙冲,刘礼荣,刘凯. 微小RNA-199a-5p对非小细胞肺癌紫杉醇耐药性的影响及其机制[J]. 医药导报, 2023, 42(5): 632-638.
- [3] Vakirlis N, Carvunis AR, McLysaght A. Synteny - based analyses indicate that sequence divergence is not the main source of orphan genes [J]. *Elife*, 2020, 9(1): e53500.
- [4] Liang E, Lu Y, Shi Y, et al. Correction to: *MYEOV* increases HES1 expression and promotes pancreatic cancer progression by enhancing SOX9 transactivity [J]. *Oncogene*, 2021, 40(9): 1755.
- [5] 中国临床肿瘤学分会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [6] 许佳佳. *MYEOV*在胰腺癌中的表达及临床意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [7] 胡思远,陈燕,朱佳龙,等. 非小细胞肺癌组织中 lncRNA DB327252 的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 2012-2015.
- [8] 曹丽君,张行行,张月,等. 下调 *MYEOV* 抑制胰腺癌细胞 PaTu8988 增殖、迁移、侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(10): 1794-1799.
- [9] 汪岭,马雪莲,王启明. 小儿视网膜母细胞瘤 VEGF、Cyclin D1 及 E-Cadherin 表达及与组织病理特征的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1452-1456.
- [10] 杨叶琳. *MYEOV* 通过促进细胞增殖并招募中性粒细胞浸润降低胰腺癌患者预后的机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2024.
- [11] 吕根,严俊,任龙飞,等. *MYEOV* 对人胰腺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(5): 324-329.
- [12] Wang J, Zhang X, Yao H, et al. MiR-490-5p functions as tumor suppressor in childhood neuroblastoma by targeting *MYEOV* [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1): 261-271.
- [13] Luo S, Luo Y, Wang Z, et al. Super-enhancer mediated up-regulation of *MYEOV* suppresses ferroptosis in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2024, 589(1): 216811.
- [14] 于层,徐丽娟,方超,等. 老年非小细胞肺癌患者 EGFR、CyclinD1、CGA、CK7 与临床病理特征及预后的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 782-786.
- [15] Tang R, Ji J, Ding J, et al. Overexpression of *MYEOV* predicting poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(13): 1602-1610.
- [16] Zhang Z, Zhu R, Sun W, et al. Analysis of Methylation-driven Genes in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma for Predicting Prognosis [J]. *J Cancer*, 2021, 12(21): 6507-6518.

妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 LXR α 、SREBP-1c 水平与不良妊娠结局的关系

吕梦桥 鲁会英 张晶* 李芹 牛薇薇

[摘要] 目的 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者血清肝X受体 α (LXR α)、胆固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)水平与不良妊娠结局的关系。方法 选取2020年5月至2023年10月西北妇女儿童医院收治的116例ICP患者,根据患者不同妊娠结局设妊娠结局不良组($n=35$)与妊娠结局良好组($n=81$)。对比两组血清LXR α 、SREBP-1c水平,采用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清LXR α 、SREBP-1c对ICP患者发生不良妊娠结局的评估价值,采用多因素logistic回归分析探讨ICP患者妊娠结局的影响因素。结果 妊娠结局不良组患者血清LXR α 水平低于妊娠结局良好组、SREBP-1c水平高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清LXR α 、SREBP-1c以及两者联合检测评估ICP患者发生不良妊娠结局的AUC(95%CI)分别为0.804(0.759~0.854),0.759(0.714~0.807),0.910(0.865~0.956)。妊娠结局不良组患者年龄 ≥ 35 岁比例、胆汁酸 ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ 比例、ICP家族史比例高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素回归分析显示,年龄 ≥ 35 岁($OR=2.361$,95%CI:1.196~4.660),胆汁酸水平 ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ($OR=3.010$,95%CI:1.332~6.803),血清LXR $\alpha<11.04$ $\mu\text{g/mL}$ ($OR=4.375$,95%CI:2.221~8.621),血清SREBP-1c ≥ 12.97 $\mu\text{g/L}$ ($OR=2.951$,95%CI:1.579~5.514)是ICP患者发生不良妊娠结局的影响因素($P<0.05$)。结论 ICP患者血清LXR α 水平降低、SREBP-1c水平升高与其不良妊娠结局密切相关,临床可早期监测两指标表达水平以降低不良妊娠结局的发生。

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症;肝X受体 α ;胆固醇调节元件结合蛋白-1c;妊娠结局

Relationship between serum LXR α and SREBP-1c levels and adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LV Mengqiao, LU Huiying, ZHANG Jing*, LI Qin, NIU Weiwei

(Department of Obstetrics, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum levels of liver X receptor α (LXR α), cholesterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) and adverse pregnancy outcomes in cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** 116 ICP patients admitted to Northwest Women's and Children's Hospital from May 2020 to October 2023 were selected. Two groups were established on their pregnancy outcomes: a group with poor pregnancy outcomes ($n=35$) and a group with good pregnancy outcomes ($n=81$). The levels of serum LXR α and SREBP-1c were compared between the two groups to evaluate their value in assessing adverse pregnancy outcomes in ICP patients using receiver operating characteristic (ROC) curves. Additionally, multiple logistic regression analysis was conducted to explore the influencing factors of pregnancy outcomes in ICP patients. **Results** The serum LXR α level in the adverse pregnancy outcome group was lower than that in the good pregnancy outcome group, and the serum SREBP-1c level was higher than that in the good pregnancy outcome group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). The AUC (95%CI) of serum LXR α , SREBP-1c, and their combined detection for evaluating adverse pregnancy outcomes in ICP patients were 0.804 (0.759~0.854), 0.759 (0.714~0.807), and 0.910 (0.865~0.956), respec-

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-519)

作者单位:西北妇女儿童医院产科,陕西,西安 710000

*通信作者:张晶, E-mail:18791980809@163.com

tively. The proportion of individuals aged ≥ 35 years old, with bile acid levels ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$, and family history of ICP in the adverse pregnancy outcome group were higher than those in the good pregnancy outcome group, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). Age ≥ 35 years ($OR = 2.361$, 95% CI : 1.196–4.660), bile acid level ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.010$, 95% CI : 1.332–6.803), serum LXR α < 11.04 $\mu\text{g/mL}$ ($OR = 4.375$, 95% CI : 2.221–8.621), serum SBP-1c ≥ 12.97 $\mu\text{g/L}$ ($OR = 2.951$, 95% CI : 1.579–5.514) were identified as influencing factors for adverse pregnancy outcomes in ICP cases ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease in serum LXR α levels and the increase in SREBP-1c levels in ICP cases are closely related to adverse pregnancy outcomes. Monitoring the expression levels of these two indicators early on can help reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Liver X receptor α ; Cholesterol regulatory element binding protein-1c; Pregnancy outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepaticcholestasis of pregnancy, ICP)是孕期特有的一种肝脏疾病,主要特征是肝脏胆汁分泌障碍导致胆汁在肝内淤积,并引起血清胆汁酸水平升高^[1]。ICP不仅影响孕妇的生活质量,还与不良妊娠结局密切相关,严重威胁母婴健康与生命安全。近年来,随着对ICP病理机制的深入研究,胆汁酸代谢和脂质代谢在ICP发生发展中的关键作用被揭示。肝X受体 α (recombinant liver x receptor alpha, LXR α)是一种核受体,主要表达于肝脏、肠道和脂肪组织,参与调节胆固醇代谢、脂质合成及胆汁酸合成^[2]。胆固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP-1c)是一种关键的脂质合成转录因子,主要负责调控脂肪酸和甘油三酯的合成^[3]。已有研究表明^[4],LXR α 、SREBP-1c通过调控脂质代谢等途径参与妊娠期高血压的发生和发展,且和疾病严重程度密切相关。本文主要探讨ICP血清LXR α 、SREBP-1c水平与不良妊娠结局的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2023年10月西北妇女儿童医院收治的116例ICP患者作为研究对象。纳入标准:①符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》中ICP的诊断标准^[5];②临床资料完整无缺失;③单胎妊娠;④未合并其他妊娠期并发症;⑤患者及家属均无认知障碍及精神疾病,可正常沟通。排除标准:①年龄 < 20 岁;②免疫系统疾病者;③先天性肝功能异常或合并其他肝脏类疾病者;④恶性肿瘤者;⑤心脏、肝脏、肾脏等重要脏器功能不全者;⑥药物滥用史;⑦吸毒史;⑧酗酒史。患者及家属均知情并签署同意书,医学伦理委员会已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集116例ICP患者的临床资料,包括:年龄、身高、孕前体质量指数(body mass index, BMI)、孕次、产次、分娩孕周、分娩方式、人工流产史比例、文化程度、胆汁酸水平、ICP家族史。

1.2.2 指标检测

所有患者入院次日清晨采集空腹外周静脉血4 mL,室温静置8 min,以3 000 rpm离心10 min(离心半径10 cm)后收集上清液待检,使用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒检测所有患者血清LXR α 、SREBP-1c蛋白表达水平,(试剂盒:上海联硕生物科技有限公司)。

1.2.3 分组标准^[6]

不良妊娠结局是指病理性妊娠或发生分娩并发症,主要包括自然流产、早产、羊水污染、低出生体重儿、巨大儿、死胎、胎儿窘迫等。妊娠结局良好组患者的妊娠和分娩过程顺利,无明显并发症,母婴健康状况良好,符合正常妊娠与分娩标准。根据ICP患者的妊娠结局分为妊娠结局不良组与妊娠结局良好组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件处理数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清LXR α 、SREBP-1c对ICP患者发生不良妊娠结局的评估价值,采用二分类Logistic逐步回归分析探讨ICP患者妊娠结局的影响因素,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清LXR α 、SREBP-1c水平比较

妊娠结局不良组患者血清LXR α 水平低于妊

娠结局良好组、SREBP-1c水平高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清LXR α 、SREBP-1c水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of serum LXR α and SREBP-1c levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LXR α ($\mu\text{g/mL}$)	SREBP-1c($\mu\text{g/L}$)
妊娠结局不良组	35	6.53 \pm 1.14	20.75 \pm 4.31
妊娠结局良好组	81	16.79 \pm 2.38	8.23 \pm 1.27
t值		24.284	23.962
P值		<0.001	<0.001

2.2 血清LXR α 、SREBP-1c对ICP患者不良妊娠结局的评估价值

血清LXR α 、SREBP-1以及两者联合评估ICP患者发生不良妊娠结局的AUC(95%CI)分别为0.804(0.759~0.854), 0.759(0.714~0.807), 0.910(0.865~0.956)。见表2、图1。

表2 血清LXR α 、SREBP-1c及两者联合对ICP患者不良妊娠结局的评估价值

Table 2 The evaluation value of serum LXR α and SREBP-1c and their combination for adverse pregnancy outcomes in ICP patients

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
LXR α	0.804	0.759~0.854	11.04 $\mu\text{g/mL}$	0.556	0.904
SREBP-1c	0.759	0.714~0.807	12.97 $\mu\text{g/L}$	0.640	0.904
LXR α +SREBP-1c	0.910	0.865~0.956		0.854	0.857

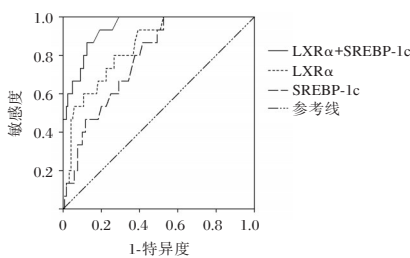


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

2.3 ICP患者不良妊娠结局的单因素分析

两组的身高、孕前BMI、孕次、产次、分娩孕周、分娩方式、人工流产史比例、文化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠结局不良组患者年龄 ≥ 35 岁比例、胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 比例、ICP家族史比例高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 ICP患者不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

以ICP患者是否发生不良妊娠结局作为因变量

表3 ICP患者不良妊娠结局的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]
Table 3 Univariate analysis of adverse pregnancy outcomes in ICP patients [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

指标	妊娠结局不良组 (n=35)	妊娠结局良好组 (n=81)	t/ χ^2 值	P值
年龄				
<35岁	8(22.86)	7(8.64)	4.386	0.036
≥ 35 岁	27(77.14)	74(91.36)		
身高(cm)	161.62 \pm 5.35	160.79 \pm 6.75	0.645	0.520
孕前BMI(kg/m^2)	23.18 \pm 3.12	22.95 \pm 3.35	0.346	0.730
孕次(次)	2.31 \pm 0.37	2.24 \pm 0.41	0.868	0.387
产次(次)	1.96 \pm 0.35	1.83 \pm 0.40	1.666	0.098
分娩孕周(周)	37.32 \pm 1.29	37.59 \pm 1.46	0.946	0.346
胆汁酸水平				
$\geq 40 \mu\text{mol/L}$	21(60.00)	23(28.40)	10.369	0.001
$< 40 \mu\text{mol/L}$	14(40.00)	58(71.60)		
分娩方式				
阴道分娩	13(37.14)	35(43.21)	0.371	0.543
剖宫产	22(62.86)	46(56.79)		
人工流产史				
有	6(17.14)	12(14.81)	0.101	0.751
无	29(82.86)	69(85.19)		
文化程度				
高中及以下	12(34.29)	30(37.04)	0.080	0.777
专科及以上	23(65.71)	51(62.96)		
ICP家族史				
有	5(14.29)	3(3.70)	4.262	0.039
无	30(85.71)	78(96.30)		

(否=0、是=1),将单因素分析有意义的指标及血清LXR α 、SREBP-1c作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄 ≥ 35 岁($OR=2.361$, 95%CI: 1.196~4.660),胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ($OR=3.010$, 95%CI: 1.332~6.803),血清LXR α $< 11.04 \mu\text{g/mL}$ ($OR=4.375$, 95%CI: 2.221~8.621),血清SREBP-1c $\geq 12.97 \mu\text{g/L}$ ($OR=2.951$, 95%CI: 1.579~5.514)是ICP患者发生不良妊娠结局的影响因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

ICP是一种妊娠期特有的肝脏疾病,其确切病因尚不明确,但遗传因素、激素变化以及环境和营养因素均在其发病机制中发挥重要作用^[7]。虽然ICP的症状在产后通常会迅速缓解,但疾病本身会对妊娠过程产生显著影响,尤其在后续妊娠中也具有较高的复发风险。不良妊娠结局是ICP患者面临的主要风险之一,不仅会增加胎儿死亡率,还可能影响新生儿的长期健康。早期预测并干预可改善ICP患者妊娠结局,提升母婴健康水平。

LXR α 通过调节胆固醇外排转运蛋白的表达,促进胆固醇的排出和胆固醇逆转运,在人体肝脏和

表4 ICP患者不良妊娠结局的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in ICP patients

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR(95% CI)值
年龄	≥ 30 岁=1; <30岁=0	0.859	0.347	6.128	0.013	2.361(1.196~4.660)
胆汁酸	≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ =1; <40 $\mu\text{mol/L}$ =0	1.102	0.416	7.017	0.008	3.010(1.332~6.803)
ICP家族史	有=1; 无=0	0.762	0.491	2.409	0.121	2.143(0.818~5.609)
LXR α	<11.04 $\mu\text{g/mL}$ =1; ≥ 11.04 $\mu\text{g/mL}$ =0	1.476	0.346	18.198	<0.001	4.375(2.221~8.621)
SREBP-1c	≥ 12.97 $\mu\text{g/L}$ =1; <12.97 $\mu\text{g/L}$ =0	1.082	0.319	11.505	0.001	2.951(1.579~5.514)

其他胆固醇代谢相关组织中发挥重要作用^[8]。LXR α 也参与脂肪合成的调节,激活脂肪酸合成酶和其他脂类合成基因的表达,并且LXR α 还可抑制炎症因子的表达,具有抗炎效果^[9]。单朋涛等^[10]研究表明,LXR α 在非酒精性脂肪肝体外模型中具有改善脂质代谢、控制炎症和纤维化发展等作用。SREBP-1c是脂肪酸和甘油三酯合成的关键调节因子,它通过调控脂质合成酶的基因表达来促进脂质的合成和积累^[11]。既往研究显示^[12],SREBP1c信号通路在非酒精性脂肪肝疾病的形成和发展中扮演着重要的角色,抑制SREBP1c信号通路有助于减少脂质积累和改善肝脏脂肪变性。

本研究发现,妊娠结局不良组血清LXR α 水平低于妊娠结局良好组,SREBP-1c水平高于妊娠结局良好组。LXR α 是一种核受体,参与胆固醇、脂质及胆汁酸代谢的调控。在ICP患者中,LXR α 水平的降低会导致胆固醇和胆汁酸的代谢障碍,导致患者体内胆汁酸水平升高,进一步加重肝细胞损伤和胆汁淤积。而胆汁酸过度积累不仅会损害肝脏功能,还会通过胎盘进入胎儿体内,从而导致胎儿窘迫、早产甚至死胎等不良妊娠结局的发生^[13]。SREBP-1c水平升高会导致ICP患者肝脏脂质合成增加和代谢紊乱,加重胆汁淤积的症状^[14]。这种脂质代谢异常和胆汁酸积累共同作用,会进一步损害肝功能,并通过影响胎盘功能和胎儿营养供给,增加不良妊娠结局的风险。

本研究ROC曲线结果显示,两者联合预测的AUC高于单一指标,说明两者联合可用于临床早期评估并且效能较优。多因素回归分析结果发现,年龄 ≥ 35 岁,胆汁酸水平 ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ 是ICP患者发生不良妊娠结局的影响因素。分析其原因,高龄孕妇由于年龄较高,肝脏功能和胆汁酸代谢能力可能会有所下降,使得胆汁酸更容易在体内积累,影响妊娠结局^[15]。此外,胆汁酸水平升高会直接导致母体肝细胞的损伤和胆汁淤积加重,影响胎盘功能,并且过高的胆汁酸会通过胎盘进入胎儿体内,对胎儿心脏等器官造成毒性作用,增加不良妊娠结局的风险^[16]。

综上所述,ICP患者血清LXR α 水平降低、SREBP-1c水平升高与其不良妊娠结局密切相关,临床可早期监测其表达水平以降低不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] 续燕. IL-17和TNF- α 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者外周血中的表达及意义[J]. 感染、炎症、修复, 2018, 19(2): 89-92.
- [2] Zahra H, Nasser B, Rastegar H. Aerobic training with moderate or high doses of vitamin D improve liver enzymes, LXR α and PGC-1 α levels in rats with T2DM[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 6409-6409.
- [3] Lee H E, Lee H J, Kim Y D, et al. Loss of SREBP-1c ameliorates iron-induced liver fibrosis by decreasing lipocalin-2[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(4): 1001-1012.
- [4] 刘森, 孔明, 常爱珑, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清LXR α 、SREBP-1c的表达和意义[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 159-163.
- [5] 陈鹏, 刘兴会, 吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 103-105.
- [6] Pagan M, Magann EF, Rabie N, et al. Idiopathic polyhydramnios and pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(3): 302-309.
- [7] 张倩雯, 黄淼, 龚云辉, 等. 熊去氧胆酸治疗不同绒毛膜性双胎合并ICP的围产结局分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 137-141.
- [8] Seong MS, Jang JA, Jeong YR, et al. Fibroblast Growth Factor 11 Inhibits Hepatitis B Virus Gene Expression Through FXR α Suppression[J]. J Microbiol, 2023, 61(7): 693-702.
- [9] Zhou E, Ge X, Nakashima H, et al. Inhibition of DHCR24 activates LXR α to ameliorate hepatic steatosis and inflammation[J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(8): 16845.
- [10] 单朋涛, 葛文静, 付俊敏, 等. 核受体PPAR、FXR、LXR在非酒精性脂肪肝中的调节作用和靶点[J]. 生命的化学, 2023, 43(8): 1237-1245.
- [11] Yu Z, Li H, Wang M, et al. GDNF regulates lipid metabolism and glioma growth through RET/ERK/HIF-1/SREBP-1[J]. Int J Oncol, 2022, 61(3): 109.
- [12] Zhou B, Luo Y, Ji N, et al. Orosomucoid 2 maintains hepatic lipid homeostasis through suppression of de novo lipogenesis[J]. Nat Metab, 2022, 4(9): 1185-1201.

(下转第2037页)

HPA 基因分型国家参考盘的定值和验证

胡泽斌¹ 王红梅² 孙彬裕¹ 段生宝^{2*} 张河战^{1*}

[摘要] **目的** 对 HPA 基因分型首批国家参考盘进行准确定值和进一步均匀性、稳定性验证。**方法** 选择具有良好资质的 5 家实验室按统一的协作标定方案进行联合定值,采用 PCR-SSP 法、PCR-荧光探针法、荧光 PCR 染料法、荧光 PCR 熔解曲线法、PCR-SBT 测序法、NGS 测序法对 HPA 基因分型首批国家参考盘进行协作标定;采用 PCR-SSP 法、荧光 PCR 法和 SBT 测序法,考察 HPA 基因分型首批国家参考盘在量值水平的稳定性和均匀性。**结果** 5 家实验室多种方法学联合协作标定的结果完全一致,对 HPA 国家参考盘样本进行了 HPA-1~29 抗原基因分型结果的准确定值。该参考盘瓶间和瓶内均匀性良好、冻融稳定性良好。**结论** HPA 基因分型首批国家参考盘的量值准确性、均匀性和稳定性均符合要求,可用于基于 PCR 方法的多种不同检测范围的 HPA 分型检测试剂盒的产品质量评价。

[关键词] HPA; 协作标定; 准确性; 质量评价; 体外诊断试剂

Collaborative calibration and verification of a national reference panel for HPA genotyping

HU Zebin¹, WANG Hongmei², SUN Binyu¹, DUAN Shengbao^{2*}, ZHANG Hezhan^{1*}

[1. National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In vitro Diagnostic Reagents, Beijing, China, 100050; 2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology (SIBET), Chinese Academy of Sciences (CAS), Suzhou, Jiangsu, China, 215163]

[ABSTRACT] **Objective** To accurately determine the values and further verify the uniformity and stability of the first batch of national reference panel for HPA genotyping. **Methods** Five laboratories with strong qualifications were chosen to participate in a joint calibration process based on a unified collaborative calibration plan. The PCR-SSP method, PCR fluorescence probe method, fluorescence PCR dye method, fluorescence PCR melting curve method, PCR-SBT sequencing method, and NGS sequencing method were all used for this collaborative calibration effort. The stability and uniformity of the HPA panel were examined at a quantitative level using the PCR SSP method, fluorescence PCR method, and SBT sequencing method. **Result** The results of the collaborative calibration of multiple methodologies by 5 laboratories were completely consistent. The HPA-1-29 antigen genotyping results were accurately determined for the HPA national reference panel. The reference panel exhibited good uniformity both between and within the bottles, as well as good freeze-thaw stability. The results were entirely consistent with the typing results of normal samples stored at -20°C. **Conclusion** The accuracy, uniformity, and stability of the HPA genotyping national reference panel meet the necessary requirements. It can be used for evaluating the product quality of various HPA genotyping detection kits that are based on PCR methods, each with different detection ranges.

[KEY WORDS] HPA; Collaborative calibration; Accuracy; Quality evaluation; IVD

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2413100)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院,国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室,北京 100050

2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所,江苏,苏州 215163

*通信作者:段生宝, E-mail: duansb@sibet.ac.cn; 张河战, E-mail: zhanghz@nifdc.org.cn

胡泽斌和王红梅为共同第一作者

HPA 是血小板特异性抗原,供受者之间 HPA 不匹配可引起血小板同种免疫反应^[1-3]。2003 年,国际输血协会血小板命名委员会对 HPA 进行了系统命名^[4]。目前已有 35 个血小板同种抗原被正式命名。HPA 抗原命名原则是以 HPA 为字头,然后连接数字表示。在由两个对偶抗原组成的遗传系统中,对偶基因分别用英文小写字母 a 和 b 表示。字母 a 代表高频基因表达的等位基因,字母 b 代表低频的另一等位基因。即采用 HPA-Xaa、HPA-Xab、HPA-Xbb 表示,X 为具体的 HPA 抗原系统数目,aa(或者 a/a)、bb(或者 b/b)表示纯合子,ab(或者 a/b)表示杂合子。随着输血学科发展以及基因分型检测技术的进步,多个输血领域的临床专家共识被进一步广泛认可,基于 PCR 和测序方法的 HPA 基因分型技术开始逐渐用于血小板输注供受体之间 HPA 基因配型、大规模的群体频率分布研究、以及建立 HPA 配型血小板供者资料库等,为提高临床血小板匹配输注的安全性和有效性提供了解决策略^[5-8]。

标准物质是产品质量评价的重要标尺^[9]。体外诊断试剂国家标准物质是指一种或多种足够均匀和确定了特性的测量标准,具备量值准确性、均匀性、稳定性这三大关键特性^[10-11]。体外诊断试剂国家标准物质分为国家标准品和国家参考品。国家标准品有明确的可靠量值,可以溯源至国际标准物质或参考方法;国家参考品不做量值溯源要求,但需有可靠量值,主要采用阴阳性或基因表型等方式进行标示。本院研制的 HPA 基因分型国家参考盘是一套代表中国人群分布频率并涵盖多个抗原位点的 27 例 HPA 国家参考品样本。本研究采用多家具有良好资质的实验室通过 PCR-SSO 法、PCR-直接测序法(sequence-based typing, SBT)、二代高通量测序法(next generation sequencing, NGS)联合协作标定的方式对 HPA 基因分型国家参考盘进行定值并进一步验证其均匀性和稳定性。

1 材料与方法

1.1 标准物质

HPA 基因分型国家参考盘,是由 27 例人外周血转化的永生化细胞系基因组提取的 DNA,为定性 HPA 基因分型参考品,组成和规格:每套包含 27 支液体 DNA 样本,20 μ L/支,30 ng/ μ L。由中国食品药品检定研究院研制。

1.2 主要试剂

HPA1-6, 15 基因分型试剂盒(PCR-SSP 法)、HPA1~6, 15, 21 基因分型检测试剂盒(荧光 PCR 熔解曲线法)、多重 PCR HPA 基因分型试剂盒,分别由长春博迅生物技术有限责任公司、德必碁生物科技(厦门)有限公司、江苏中济万泰生物医药有限公司提供;HPA 1~29 基因分型检测试剂盒(荧光 PCR 法和 PCR-SBT 法),由江苏伟禾生物科技有限公司提供;HPA 1-18, 21 基因分型试剂盒(PCR-SSP 法、SSP 荧光 PCR 染料法、PCR-SBT 法),由天津市秀鹏生物技术开发有限公司提供;HPA 核酸分型检测试剂盒(可逆末端终止测序法),由湖南大地同年生物科技有限公司提供。

1.3 主要仪器

ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪,ABI 3130 DNA 测序仪,杭州博日 TC-96/G/H(b)C 基因扩增仪、LifeECO、FQD-96A 荧光定量聚合酶链反应检测系统,北京六一 DYY-6C 电泳仪,上海勤翔 GenoSen 1860 凝胶成像系统 Invitrogen Qubit 荧光定量仪,赛默飞 Nanodrop 2000 紫外分光光度计, Illumina NovaSeq 6000 高通量基因测序仪。

1.4 国家参考盘的定值

根据本院《体外诊断试剂标准物质协作标定及定值操作规程》,制定联合协作标定统一实验方案,将多套参考盘干冰运输至 5 家协作标定单位。采用荧光 PCR 法、PCR 探针法、SSO 法、SBT 测序法、NGS 测序法等多种方法,对国家参考盘的全部样本进行联合协作标定。在不同的实验室及平台上独立进行测定,按照各家试剂盒说明书进行操作。国家参考盘 27 支样本全部需要检测,测序法每个样本测定 1 次,PCR 法每个样本测定 2~3 次。

1.5 国家参考盘稳定性和均匀性验证

DNA 样本常规在 -20°C 以下保存,且使用干冰运输。按照本院《体外诊断试剂标准物质均匀性与稳定性检验操作规程》,随机选取 6 套国家参考盘考察量值水平的冻融稳定性和瓶间均匀性,在 -20°C 与室温($20\sim 25^{\circ}\text{C}$)之间反复冻融 3 次之后采用荧光 PCR 法和 SBT 测序法对每一支样本进行实验验证;随机选取 2 套国家参考盘验证瓶内均匀性,采用 PCR-SSP 法对每一支样本进行 3 次重复实验验证。

及稳定性,其实验平台和操作人员均具备较强的专业水平和实操经验。定值研究共使用 PCR-SSP 法、PCR-荧光探针法、荧光 PCR 染料法、荧光 PCR 熔解曲线法、PCR-SBT 测序法、NGS 测序法对该参考盘进行了协作标定,所有方法针对 HPA 检测位点均至少包含 HPA-1~6、15,这些抗原位点的检测结果在不同方法和不同单位间完全相同。SBT 测序法是目前世界卫生组织推荐的及行业内公认的基因分型检测的“金标准”,近些年迅猛发展的 NGS 高通量测序技术能够较好地地区分等位基因,在罕见基因和新基因的检测上具有明显优势^[12-13]。这些研究充分保障了对 HPA 国家参考盘样本 HPA-1~29 抗原基因分型定值结果的准确性。

参考盘前期通过检测 DNA 样本的纯度、浓度和完整性,确保了样本均匀性和稳定性是良好的。本研究进一步从参考盘样本的量值角度出发,采用荧光 PCR 法和 PCR-SBT 法对 6 套参考盘冻融 3 次之后的所有样本进行了 HPA 1~29 抗原分型检测,采用 PCR-SSP 法对两套参考盘的所有样本各进行 3 次重复检测,结果均与-20℃保存样本的分型结果完全一致;进一步表明 HPA 参考盘的稳定性和均匀性良好。

《体外诊断试剂注册与备案管理办法》规定,中国食品药品检定研究院负责组织国家标准物质的制备和标定工作^[14],体外诊断试剂产品在进行首次注册、延续注册以及上市后的监督抽检时,均应当使用国家标准物质对产品质量进行检定和评价。以上研究数据表明,人类血小板特异性抗原 HPA 基因分型国家参考盘的量值准确性、均匀性和稳定性均符合要求,可用于基于 PCR 方法的多种不同检测范围的 HPA 分型检测试剂盒的准确性和检测限关键性能指标的产品质量评价。

参考文献

[1] 中国输血协会人类组织抗原专业委员会,中国输血协会免疫血液学专业委员会. 免疫性血小板输注无效的判定

及临床实践专家共识[J]. 临床输血与检验, 2022, 24(3):273-278.

[2] 输血协会人类组织抗原专业委员会,浙江省血液中心. 血小板配型及相容性输注的专家共识[J]. 浙江医学, 2021, 43(13):1367-1371.

[3] 王皓,郭兴莹,张志波,等. HLA 与 HPA 配型不合导致血小板输注无效 1 例[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(3):334-336.

[4] Versiti. Human Platelet Antigen (HPA) Database [EB/OL]. (2024-03-16)[2024-8-12]. <https://www.versiti.org/products-services/human-platelet-antigen-hpa-database>.

[5] Ghader Azizi S, Samicee S, Zadsar M, et al. Validating the HPA-1 to -5 and -15 Detection by Homemade PCR-SSP, Real-Time PCR, and PCR-RFLP Methods[J]. Lab Med, 2022, 53(6):570-579.

[6] Guglielmino J, Jackson DE. Next Generation Sequencing of Human Platelet Antigens for Routine Clinical Investigations and Donor Screening[J]. Transfus Med Rev, 2022, 36(2):87-96.

[7] 中华医学会血液学分会. 血小板无效输注诊断和治疗中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11):897-902.

[8] 马晨. 探讨淄博地区 HLA、HPA 基因配型在免疫性血小板输注中的应用[D]. 青岛:青岛大学, 2020.

[9] Sharp G, Poles A, Studholme L. A first WHO reference reagent for the detection of anti-human platelet antigen-15b[J]. Vox Sang, 2022, 117(2):275-281.

[10] 国家标准物质管理委员会. 标准物质的研制、管理与应用[M]. 北京:中国计量出版社, 2010:3-33.

[11] 国家标准物质管理委员会. 标准物质定值原则和统计学原理[M]. 北京:中国质检出版社, 2011:70-84.

[12] Guglielmino J, Jackson DE. Next Generation Sequencing of Human Platelet Antigens for Routine Clinical Investigations and Donor Screening[J]. Transfus Med Rev, 2022, 36(2):87-96.

[13] Vorholt SM, Hamker N, Sparka H, et al. High-Throughput Screening of Blood Donors for Twelve Human Platelet Antigen Systems Using Next-Generation Sequencing Reveals Detection of Rare Polymorphisms and Two Novel Protein-Changing Variants[J]. Transfus Med Hemother, 2020, 47(1):33-44.

[14] 国家市场监督管理总局. 2021 年总局令第 48 号,体外诊断试剂注册与备案管理办法[S]. 2021.

(上接第 2033 页)

[13] 刘会青,孔高远,李方,等. 新生儿黄疸胆红素、胆汁酸及白蛋白水平与 NBNA 评分的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10):1775-1778.

[14] Huang YQ, Tang YX, Qiu BH, et al. Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) induced lipid metabolism disorder in liver via activating the LXR/SREBP-1c/PPAR α / γ and NF- κ B signaling

pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2022, 165:113119.

[15] 朱芳影,邵耘. 运动联合饮食护理对妊娠期高血压高龄孕妇的干预效果[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(8):155-157.

[16] 刘会青,孔高远,李方,等. 新生儿黄疸胆红素、胆汁酸及白蛋白水平与 NBNA 评分的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10):1775-1778.

系统性免疫性炎症指数对慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发的预测价值

高文浩 胡玮 程杰 王璐璐 赵蕊*

[摘要] **目的** 探讨系统性免疫性炎症指数(SII)对慢性鼻窦炎(CRS)鼻内镜术后复发的预测价值。**方法** 选取2021年1月至2023年6月西安大兴医院收治的CRS鼻内镜治疗患者96例,收集所有患者术前血液学指标(中性粒细胞、淋巴细胞、血小板水平),计算SII。根据患者术后随访12个月是否复发设置复发组29例和未复发组67例。绘制受试者工作特性(ROC)曲线评价SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨患者复发影响因素。**结果** 复发组患者中性粒细胞计数、SII均高于未复发组,血小板计数、淋巴细胞计数均低于未复发组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数以及SII预测CRS患者鼻内镜术后复发的AUC(95%CI)分别为0.712(0.667~0.757)、0.750(0.705~0.795)、0.834(0.789~0.884)、0.938(0.893~0.983)。复发组年龄 ≥ 45 岁、手术时间 ≥ 2 h、合并哮喘、合并变应性鼻炎、术后无综合治疗比例高于未复发组,嗜酸性粒细胞计数高于未复发组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素分析显示,高嗜酸性粒细胞计数($OR=2.334$, 95%CI: 1.370~4.011),术后无综合治疗($OR=2.502$, 95%CI: 1.297~4.824), SII ≥ 1012.09 ($OR=3.854$, 95%CI: 1.873~7.927)是CRS患者鼻内镜术后复发的影响因素(均 $P<0.05$)。**结论** 术前高SII是影响CRS患者术后复发的独立预测因素,对预测CRS患者术后复发有较好价值,值得临床推广。

[关键词] 慢性鼻窦炎;系统性免疫炎症指数;鼻内镜

Analysis of the predictive value of systemic immune inflammation index in the recurrence of chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery

GAO Wenhao, HU Wei, CHENG Jie, WANG Lulu, ZHAO Rui*

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of systemic immune inflammation index (SII) in predicting the recurrence of chronic sinusitis (CRS) after endoscopic sinus surgery. **Methods** 96 patients with CRS who underwent nasal endoscopic treatment at Xi'an Daxing Hospital from January 2021 to June 2023 were included in the study. Preoperative hematological indicators, including neutrophil, lymphocyte, and platelet levels, were collected from all patients, and the SII was calculated. The patients were divided into two groups based on whether they experienced recurrence within 12 months after the operation: 29 cases in the relapse group and 67 cases in the non-recurrence group. The predictive value of SII for postoperative recurrence in patients with CRS after nasal endoscopy was assessed using ROC analysis, and potential influencing factors were examined through multivariate logistic stepwise-regression analysis. **Results** The neutrophil count, SII, platelet count, and lymphocyte count in the relapsed group were all higher than those in the non-relapsed group ($P<0.05$). The AUC (95%CI) for predicting postoperative recurrence in CRS patients using platelet count, neutrophil count, lymphocyte count, and SII were 0.712 (0.667~0.757), 0.750 (0.705~0.795), 0.834 (0.789~0.884), and 0.938 (0.893~0.983), respectively. The ratio of age ≥ 45 years, operation time ≥ 2 hours, com-

基金项目:陕西省重点研发计划(2020KZW-022)

作者单位:西安大兴医院耳鼻咽喉头颈外科,陕西,西安 710000

*通信作者:赵蕊, E-mail: 13891716581@163.com

bined with asthma, allergic rhinitis, and no postoperative comprehensive treatment in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group, and the eosinophil count was also higher than that in the non-recurrence group ($P<0.05$). High eosinophil count ($OR=2.334$, $95\%CI: 1.370\sim4.011$), no comprehensive treatment after surgery ($OR=2.502$, $95\%CI: 1.297\sim4.824$), $SII\geq 1012.09$ ($OR=3.854$, $95\%CI: 1.873\sim7.927$) were the influential factors of postoperative recurrence in cases with CRS ($P<0.05$). **Conclusion** A high preoperative SII serves as an independent predictor of postoperative recurrence in patients with CRS. It holds significant value in predicting postoperative recurrence in such patients and is deserving of clinical promotion.

[KEY WORDS] Chronic sinusitis; Systemic immune inflammation index; Nasal endoscopy

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是上呼吸道常见的慢性炎症性疾病,特征为鼻腔和鼻窦黏膜持续性炎症,症状包括鼻塞、流涕、面部疼痛和嗅觉下降等^[1]。对于规范保守治疗无效的患者,鼻内镜手术已成为标准治疗方法。然而CRS术后复发仍是一个重大的临床问题,严重影响患者生活质量并增加医疗成本。因此,寻找能够预测CRS术后复发风险的生物标志物具有重要的临床意义。系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是一种新型综合炎症标志物,结合了中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的信息,被认为比单一炎症指标更具临床价值^[2]。研究显示^[3],SII在肿瘤学和非肿瘤性疾病中已显示出良好的预后预测能力。SII可反映全身炎症和免疫状态,考虑到CRS的炎症本质及其复发的免疫学基础,SII可能在预测CRS术后复发风险方面具有潜在价值。因此,本研究主要探讨SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值,以期为临床实践提供新的预后评估工具。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年6月西安大兴医院收治的CRS鼻内镜治疗患者96例,其中男55例,女性41例;年龄32~69岁,平均年龄(46.83 ± 5.62)岁;体质量指数19~24 kg/m²,平均体质量指数(24.31 ± 1.92)kg/m²。纳入标准:①符合《慢性鼻窦炎指南的评价与内容分析》^[4]中CRS的诊断标准,并经鼻内镜检查确诊;②年龄>18岁;③无意识障碍,可正常沟通;④患者及家属均知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②肝肾功能严重不全者;③严重凝血功能障碍者;④妊娠期或哺乳期女性;⑤精神疾病。本研究医院伦理委员会已审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有患者资料,包括性别、年龄、体质量

指数(body mass index, BMI)、病程、饮酒史比例、吸烟史比例、手术时间、是否合并哮喘、合并变应性鼻炎、术后综合治疗情况、嗜酸性粒细胞计数以及SII等。

1.2.2 血液指标检测

收集96例CRS患者鼻内镜术前外周静脉血常规的化验结果。记录患者中性粒细胞、淋巴细胞、血小板水平,并计算SII, $SII=(\text{血小板计数}\times\text{中性粒细胞计数})/\text{淋巴细胞计数}$ 。

1.2.3 复发评价

通过门诊复查形式对患者进行随访,鼻窦腔黏连,鼻黏膜充血,鼻腔中有大量黏性、脓性分泌物,形成息肉组织为复发^[4];根据患者术后随访12个月是否复发设复发组($n=67$)和未复发组($n=29$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值,采用多因素logistic逐步回归分析探讨CRS患者鼻内镜术后复发的影响因素,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未复发组与复发组患者SII比较

复发组患者中性粒细胞计数、SII均高于未复发组,血小板计数、淋巴细胞计数均低于未复发组患者,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1。

2.2 SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值

血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数以及SII预测CRS患者鼻内镜术后复发的AUC($95\%CI$)分别为0.712(0.667~0.757)、0.750(0.705~0.795)、0.834(0.789~0.884)、0.938(0.893~0.983)。见表2、图1。

表1 未复发组与复发组患者SII比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of SII between non recurrent group and recurrent group patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	SII
未复发组	67	292.86 \pm 50.58	4.18 \pm 1.02	2.37 \pm 0.19	516.52 \pm 58.09
复发组	29	183.15 \pm 36.13	8.92 \pm 1.64	1.03 \pm 0.12	1586.11 \pm 136.53
<i>t</i> 值		10.559	17.231	35.018	54.064
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值

Table 2 Predictive value of SII for postoperative recurrence in CRS patients undergoing endoscopic sinus surgery

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
血小板计数	0.712	0.667~0.757	230.78	0.534	0.902
中性粒细胞计数	0.750	0.705~0.795	6.24	0.524	0.902
淋巴细胞计数	0.834	0.789~0.884	1.67	0.657	0.902
SII	0.938	0.893~0.983	1012.09	0.866	0.857

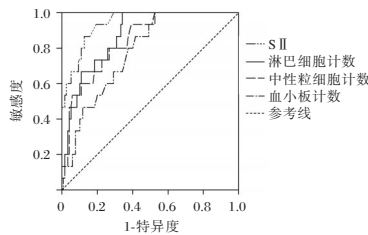


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

2.3 CRS患者鼻内镜术后复发的单因素分析

两组患者性别、BMI、病程、吸烟史比例、饮酒史比例差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。复发组年龄 ≥ 45 岁、手术时间 ≥ 2 h、合并哮喘、合并变应性鼻炎、术后无综合治疗比例高于未复发组,嗜酸性粒细胞计数高于未复发组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表3。

2.4 CRS患者鼻内镜术后复发的多因素 Logistic 回归分析

将96例CRS患者鼻内镜术后复发情况作为因变量(未复发=0、复发=1),将单因素分析有意义指标和SII作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,高嗜酸性粒细胞计数($OR=2.334$,

表3 CRS患者鼻内镜术后复发的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Univariate analysis of postoperative recurrence in CRS patients undergoing nasal endoscopy [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

维度	未复发组 ($n=67$)	复发组 ($n=29$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			2.314	0.128
男	35(52.24)	20(68.97)		
女	32(47.76)	9(31.03)		
年龄(岁)			2.421	0.120
≥ 45 岁	30(44.78)	18(62.07)		
< 45 岁	37(55.22)	11(37.93)		
BMI(kg/m^2)	23.95 \pm 2.03	24.46 \pm 1.98	1.139	0.258
病程(年)	5.23 \pm 0.49	5.37 \pm 0.53	1.254	0.213
嗜酸性粒细胞计数(个)	12.35 \pm 4.87	16.24 \pm 5.23	3.514	<0.001
吸烟史			7.177	0.007
是	16(23.88)	15(51.72)		
否	51(76.12)	14(48.28)		
饮酒史			0.478	0.489
是	25(37.31)	13(44.83)		
否	42(62.69)	16(55.17)		
手术时间			11.208	<0.001
≥ 2 h	5(7.46)	10(34.48)		
< 2 h	62(92.54)	19(65.52)		
合并哮喘			4.933	0.026
是	15(22.39)	13(44.83)		
否	52(77.61)	16(55.17)		
合并变应性鼻炎			7.484	0.006
是	6(8.96)	9(31.03)		
否	61(91.04)	20(68.97)		
术后综合治疗			11.825	<0.001
有	44(65.67)	8(27.59)		
无	23(34.33)	21(72.41)		

95%CI: 1.370~4.011), 术后无综合治疗($OR=2.502$, 95%CI: 1.297~4.824), $SII \geq 1012.09$ ($OR=3.854$, 95%CI: 1.873~7.927)是CRS患者鼻内镜术后复发的影响因素(均 $P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

CRS是一种常见的上呼吸道慢性炎症性疾病,鼻内镜手术已成为治疗药物难治性CRS的标准方法。研究表明^[5],CRS术后复发仍然是临床上面临的重大挑战。在本研究中,CRS患者在鼻内镜术后6个月的复发率为30.21%,这与既往文献报道的复发率范围相符^[6]。寻找可靠的预测指标对于指导个体化治疗和改善CRS患者预后意义重大。

表4 CRS患者鼻内镜术后复发的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of postoperative recurrence in CRS patients undergoing nasal endoscopy

变量	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95%CI)值
嗜酸性粒细胞计数	低=0;高=1	0.852	0.274	9.669	0.002	2.334(1.370~4.011)
术后综合治疗	有=0;无=1	0.917	0.335	7.493	0.006	2.502(1.297~4.824)
SII	$< 1012.09=0; \geq 1012.09=1$	1.349	0.368	13.438	<0.001	3.854(1.873~7.927)

CRS患者鼻内镜术后复发的机制包括解剖因素、环境因素以及宿主因素等。其中,持续性炎症和免疫调节失衡被认为是CRS复发的核心机制^[7]。Brzost等^[8]的研究表明,Th2型炎症反应与CRS的难治性和复发倾向密切相关。这种持续的炎症状态不仅局限于鼻腔和鼻窦,还可能反映全身性的免疫失调。研究显示^[9],在胰腺炎、脓毒症等多种炎症疾病中,高水平的SII通常预示着患者更严重的疾病进展和不良预后。刘堃等^[10]的研究显示,外周血中性粒细胞数与淋巴细胞数比值联合白细胞介素-6有助于预测CRS鼻内镜术后的复发情况。

本研究发现,复发组SII高于未复发组。分析其原因,血小板计数过高通常与炎症状态有关。在CRS患者中,慢性炎症可导致血小板生成增加,血小板释放的血小板活化因子、血小板源性生长因子等多种生物活性物质能够促进炎症反应和组织修复,但同时也可能促进炎症的持续和复发^[11]。高血小板计数反映了机体处于一种持续的炎症状态,易增加CRS术后复发的风险。中性粒细胞是急性炎症反应的主要效应细胞。在CRS患者中,中性粒细胞的浸润和活化是鼻窦炎症的重要特征之一。中性粒细胞合成并释放大量细胞因子及活性氧,并在病灶组织中聚集,导致基底膜增厚,杯状细胞数量增加,从而严重破坏上皮保护屏障系统^[12]。当上皮保护屏障系统受损后,各种致病菌更容易在鼻黏膜定植,更易出现反复的炎症感染,直接或间接刺激鼻黏膜组织,从而产生更多的活性物质,最终导致术后复发的风险大大增加^[13]。低淋巴细胞计数反映了机体免疫调节功能紊乱,意味着机体对炎症和感染的免疫监控能力下降,从而导致CRS患者炎症反应难以控制,增加术后复发的风险^[14]。此外,研究表明^[15],Th2型淋巴细胞反应在CRS的难治性和复发中起重要作用,低淋巴细胞计数可能反映了Th1/Th2平衡的失调,从而促进CRS的复发。

本研究还采用ROC分析SII对CRS患者鼻内镜术后复发的预测价值,结果显示,SII预测CRS患者鼻内镜术后复发的AUC为0.938,提示SII临床价值较优。进一步多因素分析显示,嗜酸性粒细胞计数高、术后无综合治疗也是CRS患者鼻内镜术后复发的影响因素。对于此类患者,临床需重点监测,以改善预后。

综上所述,术前高SII是影响CRS患者术后复发的独立预测因素,对预测其预后有较大价值,值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘雪梅,陈慧,吴丹,等.时效性激励护理对慢性鼻窦炎患者疾病认知及自我感受负担的影响[J].保健医学研究与实践,2024,21(6):110-115.
- [2] 张燕,葛健康,陈小盼,等.颈动脉超声定量参数联合NLR、SII对2型糖尿病患者并发脑梗死的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(12):2138-2141+2146.
- [3] Li J, Shi HY, Zhou M. Correlation between preoperative systemic immune inflammation index, nutritional risk index, and prognosis of radical resection of liver cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2023,15(11):2445-2455.
- [4] 陈吉,孙月,高亚,等.慢性鼻窦炎指南的评价与内容分析[J].中国全科医学,2020,23(13):1583-1591.
- [5] Zhang C, Zhang H, Tang Q, et al. Allergic Rhinitis as an Independent Risk Factor for Postoperative Recurrence of Children Chronic Sinusitis[J]. Children (Basel), 2023,10(7):1207.
- [6] 谢书华,杨竹梅,刘慧茹,等.NLR,LMR,PLR预测慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发价值[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2020,34(1):4-8.
- [7] Luo M, Zhou E, Peng F. Type 2 diabetes mellitus increases postoperative recurrence risk in Chinese patients with chronic rhinosinusitis[J]. Acta Otolaryngol, 2023,143(9):783-788.
- [8] Brzost J, Czerwaty K, Dżaman K, et al. Perspectives in Therapy of Chronic Rhinosinusitis[J]. Diagnostics (Basel), 2022,12(10):2301.
- [9] 陈宏涛,肖东,郭仁楠.系统性免疫炎症指数在临床应用中的研究进展[J].中国当代医药,2023,30(35):25-30.
- [10] 刘堃,张杰,严进,等.外周血中性粒细胞数与淋巴细胞数比值、白细胞介素-6预测慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发的价值[J].蚌埠医学院学报,2022,47(4):514-516.
- [11] 徐永美,陈娜,胡俊,等.AR技术联合经颅多普勒超声在脑血管疾病护理教学中应用研究[J].中华医学教育探索杂志,2024,23(4):522-527.
- [12] 贾珊珊,王晓川,张基勋,等.炎症标志物对临床深部胸骨切口感染的早期辅助诊断价值[J].感染、炎症、修复,2022,23(2):79-84.
- [13] 刘鑫,李茂新,闫丙健,等.基于TLR4/NF- κ B通路探究NLRP3对铜绿假单胞菌的清除机制[J].医学分子生物学杂志,2024,21(1):32-38.
- [14] 饶利,吴海燕,王红,等.预后营养指数对ST段抬高型心肌梗死患者疾病严重程度的早期评估价值的初步研究[J].四川大学学报(医学版),2019,50(1):102-105.
- [15] Chen T, Chen Y, Bao W, et al. T-lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokines in convalescent patients with Epstein-Barr virus-associated aplastic anemia[J]. Hematology, 2020,25(1):11-16.

D-二聚体/肌钙蛋白 I 比值对二尖瓣成形术患者预后不良的预测价值分析

朱玉* 秦欣欣

[摘要] **目的** 探讨D-二聚体/肌钙蛋白 I 比值(D-D/cTnI)对二尖瓣成形术患者预后不良的预测价值。**方法** 选取2020年8月至2022年8月期间在郑州市第七人民医院行二尖瓣成形术的86例患者作为本次研究对象,根据患者随访结果是否发生结局事件将患者分别分入预后良好组($n=61$)、预后不良组($n=25$)。检测所有患者二尖瓣成形术后D-二聚体,肌钙蛋白 I,计算比值,并收集所有患者的其他临床资料。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估D-二聚体/肌钙蛋白 I 比值对二尖瓣成形术后患者预后不良的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析探讨影响二尖瓣成形术后患者预后的相关因素。**结果** 预后不良组 ≥ 60 岁比例、机械通气时间 ≥ 48 h比例高于预后良好组患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.919, 12.397, P$ 均 <0.05)。预后不良组患者D-D、cTnI及D-D/cTnI水平均高于预后良好组患者,差异有统计学意义($t=19.859, 16.764, 43.805, P$ 均 <0.05)。二分类 Logistic 逐步回归分析,结果显示:年龄 ≥ 60 岁,机械通气时间 ≥ 48 h, D-D/cTnI ≥ 8.34 是影响二尖瓣成形术患者预后的危险因素($P<0.05$)。D-D、cTnI及D-D/cTnI预测二尖瓣成形术患者预后的AUC分别为0.813、0.764、0.908。**结论** 高水平的D-D/cTnI水平是二尖瓣成形术患者预后的影响因素,对评估二尖瓣成形术患者预后不良有一定预测价值。

[关键词] 二尖瓣成形术; D-二聚体/肌钙蛋白 I 比值; 预后; 预测价值

Analysis of the predictive value of D-dimer/troponin I ratio for poor prognosis in patients undergoing mitral valve replacement surgery

ZHU Yu*, QIN Xinxin

(Department of Cardiovascular Surgery, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the prognostic value of D-dimer/troponin I ratio (D-D/cTnI) in patients with mitral valvuloplasty. **Methods** 86 patients who underwent mitral valve replacement surgery at the Seventh People's Hospital of Zhengzhou from August 2020 to August 2022 were selected as the study subjects. The patients were then divided into two groups: the good prognosis group ($n=61$) and the poor prognosis group ($n=25$) based on their follow-up results. After mitral valvuloplasty, D-dimer and troponin I levels were measured in all patients, and ratios were calculated. Additionally, other clinical data were collected for all patients. The predictive value of the D-dimer/troponin I ratio in determining poor prognosis after mitral valvuloplasty was assessed using a receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify prognostic factors for patients after mitral valve plasty. **Results** The proportion of patients aged ≥ 60 years with mechanical ventilation time ≥ 48 hours in the group with a poor prognosis was higher than in the group with a good prognosis. These differences were statistically significant ($\chi^2=6.919, 12.397, P<0.05$). The levels of D-D, cTnI, and D-D/cTnI in patients with a poor prognosis were higher than in patients with a good prognosis, and these differences were statistically significant ($t=19.859, 16.764, 43.805, P<0.05$). Binary logistic stepwise regression analysis showed that age ≥ 60 years ($OR=4.076, 95\%CI: 1.727\sim 9.616$), mechanical ventilation time ≥ 48 hours ($OR=3.121, 95\%CI: 1.505\sim 6.470$), and D-D/cTnI ≥ 8.34

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020854)

作者单位:郑州市第七人民医院心血管外科,河南,郑州 450000

*通信作者:朱玉, E-mail:zyzhuzhuy@163.com

($OR=5.333$, $95\%CI$: 2.086-13.638) were risk factors affecting the prognosis of patients undergoing mitral valve replacement surgery ($P<0.05$). The AUC of D-D, cTnI, and D-D/cTnI predicting the prognosis of patients undergoing mitral valve replacement surgery were 0.813, 0.764, and 0.908, respectively. **Conclusion** The high level of D-D/cTnI is a prognostic factor for patients undergoing mitral valvuloplasty, and it has a certain predictive value in assessing the poor prognosis of these patients.

[KEY WORDS] Mitral valve plasty; D-dimer/troponin I ratio; Prognosis; Predictive value

二尖瓣反流是常见的心脏瓣膜疾病之一,如不及时治疗,会导致左心室扩张,增加二尖瓣装置的压力,进一步损伤瓣膜,引起更严重的反流和左心室扩大,形成左心室容积增大和二尖瓣反流的恶性循环^[1]。因此,需要寻找更多具有临床实用性的生物学指标,以改善二尖瓣成形术患者的预后。D-二聚体(D-Dimer, D-D)是一种主要由肾脏分泌的特异性降解产物,是临床患者血栓形成的重要指标,也是心血管事件风险的预测指标^[2]。研究表明^[3],在心脏瓣膜置换术后接受口服华法林治疗的患者中,D-D水平与临床不良事件的发生存在相关性。肌钙蛋白I(Troponin I, cTnI)是心肌细胞特有的抗原之一,具有较高敏感度与特异度,是患者心肌损伤的敏感标志物,通常在心肌梗死发病时显著升高^[4]。研究表明^[5],D-D/cTnI在急性冠脉综合征、急性主动脉瓣膜狭窄等致命性胸痛疾病的诊断中有重要意义,其敏感性及特异性均优于DD及cTnI。因此结合以上背景,本文主要探讨D-D/cTnI对二尖瓣成形术患者预后不良的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年8月至2022年8月期间在郑州市第七人民医院行二尖瓣成形术的86例患者作为本次研究对象,男性49例,女性37例;平均年龄(48.16 ± 13.49)岁;体质量指数平均(20.93 ± 4.94) kg/m^2 。纳入标准:①首次行二尖瓣成形术,术式为正中开胸直视下二尖瓣成形术;②中度或更程度的二尖瓣反流;③>18岁;④患者临床资料完整无缺失;⑤全部患者及监护人签署同意书,医院伦理委员会已审核通过。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②严重器官功能障碍者;③近期有其他大血管、主动脉瓣等手术;④精神不正常不能配合者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、

体质量指数、吸烟饮酒史、舒张压、收缩压、心功能分级(New York Heart Association, NYHA)^[6]、糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病、前叶病变、后叶病变、瓣环病变人数、机械通气时间等。

1.2.2 血清检测

清晨空腹状态下采取所有研究对象术后外周静脉血5 mL,转速3 000 r/min,离心10 min,离心半径10 cm,取血清2 h内测定,采用荧光免疫分析仪(德国斯派克分析仪器公司)测定所有研究对象的D-二聚体水平,应用VITRO ECiQ全自动免疫分析仪(上海强生医疗器材有限公司)检测各组患者的肌钙蛋白I,计算D-二聚体/肌钙蛋白I比值。

1.2.3 随访及预后分组

所有患者均在术后每月通过线上微信、电话回访,随访时间截止于2023年8月31日。根据患者随访结果是否发生结局事件将患者分别分入预后良好组($n=61$)、预后不良组($n=25$)。主要结局事件有:全因死亡、二尖瓣中度以上反流、心功能不全再次入院治疗及再次手术等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较行 χ^2 检验;采用二分类Logistic逐步回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$),探讨二尖瓣成形术后患者预后的影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析二聚体/肌钙蛋白I比值对二尖瓣成形术患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组性别、体质量指数、吸烟饮酒史、舒张压、收缩压、心功能(NYHA分级)、糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病、前叶病变、后叶病变、瓣环病变比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组 ≥ 60 岁比例、机械通气时间 ≥ 48 h比例高于预后良好组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	预后不良组 (n=25)	预后良好组 (n=61)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)				
≥60	14(56.00)	16(26.23)	6.919	0.009
<60	11(44.00)	45(73.77)		
性别(男,女)	25(14/11)	61(35/26)	0.014	0.907
体质量指数(kg/m ²)	20.61±4.95	20.93±4.54	0.289	0.773
吸烟史	9(36.00)	20(32.79)	0.082	0.775
饮酒史	12(48.00)	29(47.54)	0.001	0.939
舒张压(mmHg)	72.17±8.17	73.24±8.06	0.557	0.579
收缩压(mmHg)	146.75±13.67	147.24±14.29	0.146	0.884
心功能(NYHA分级)				
Ⅱ级	7(28.00)	18(29.51)	0.02	0.889
Ⅲ级	12(48.00)	34(55.74)	0.427	0.514
Ⅳ级	6(24.00)	9(14.75)	1.053	0.305
糖尿病	4(16.00)	6(9.84)	0.656	0.418
高血压	11(44.00)	22(36.07)	0.472	0.492
高脂血症	5(20.00)	9(14.75)	0.358	0.550
冠心病	7(28.00)	15(24.59)	0.108	0.742
前叶病变	12(48.00)	24(39.34)	0.546	0.460
后叶病变	11(44.00)	19(31.15)	1.290	0.256
瓣环病变	8(32.00)	14(22.95)	0.763	0.382
机械通气时间				
≥48 h	14(56.00)	11(18.03)	12.397	0.001
<48 h	11(44.00)	50(81.97)		

2.2 两组D-D、cTnI及D-D/cTnI比较

预后不良组患者D-D、cTnI及D-D/cTnI水平均高于预后良好组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组D-D、cTnI及D-D/cTnI比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Two Groups of D-D, cTnI, and D-D/cTnI ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D($\mu\text{g/mL}$)	cTnI(ng/mL)	D-D/cTnI
预后良好组	61	0.85±0.23	0.12±0.04	6.72±0.13
预后不良组	25	4.18±1.27	0.39±0.11	10.83±0.71
t值		19.859	16.764	43.805
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响二尖瓣成形术患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将二尖瓣成形术患者预后作为因变量(预后良好=0、预后不良=1),将单因素分析有意义的指标作为自变量进行二分类 Logistic 逐步回归分析,

表3 影响二尖瓣成形术患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on the prognosis of patients undergoing mitral valve replacement surgery

因素	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)值
年龄	<60岁=0; ≥60岁=1	1.405	0.438	10.290	0.001	4.076(1.727~9.616)
机械通气时间	<48 h=0; ≥48 h=1	1.138	0.372	9.358	0.002	3.121(1.505~6.470)
D-D/cTnI	<8.34=0; ≥8.34=1	1.674	0.479	12.213	<0.001	5.333(2.086~13.638)

结果显示:年龄≥60岁,机械通气时间≥48 h, D-D/cTnI≥8.34是影响二尖瓣成形术患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 D-D、cTnI及D-D/cTnI对二尖瓣成形术患者预后的预测价值

D-D、cTnI及D-D/cTnI预测二尖瓣成形术患者预后的AUC分别为0.813、0.764、0.908。见表4、图1。

表4 D-D、cTnI及D-D/cTnI对二尖瓣成形术患者预后的预测价值

Table 4 Predictive value of D-D, cTnI, and D-D/cTnI for the prognosis of patients undergoing mitral valve replacement surgery

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度(%)	特异度(%)
D-D	0.813	0.768-0.803	2.06	90.31	55.32
cTnI	0.764	0.719-0.809	0.21	90.31	65.47
D-D/cTnI	0.908	0.863-0.953	8.34	88.63	83.59

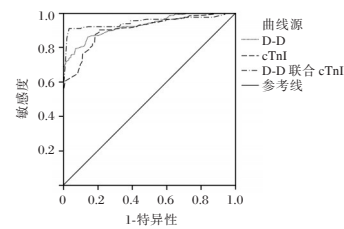


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

二尖瓣反流是我国最常见的心脏瓣膜病,二尖瓣成形术是目前治疗二尖瓣反流的有效手术方法,但二尖瓣成形术难度大、要求高,降低术后反流复发率和手术死亡率仍是一项挑战^[7]。

D-D是交联纤维蛋白降解产生的一种特异性的纤溶过程标记物,可同时反映凝血活动和纤溶活性^[8]。研究显示^[9],在外科手术早期,D-D水平一般会显著上升。cTnI是一种反映心肌细胞受损程度敏感且特异的指标,已被广泛用于心肌梗死的临床诊断中^[10]。相关研究显示^[11],血浆cTnI水平在心脏瓣膜病合并心力衰竭患者中呈高表达,且与心脏功能密切相关。近年来,越来越多的研究将D-D/cTnI应用于致命性胸痛病因的筛查。本研

究发现,预后不良组患者D-D、cTnI及D-D/cTnI水平均高于预后良好组患者,说明D-D、cTnI及D-D/cTnI水平与二尖瓣成形术患者的预后密切相关。探讨其原因,二尖瓣成形术后预后不良组患者随着病情进展,瓣膜返流量的持续增多会造成血流异常和心功能下降,继而可能引发心力衰竭^[12]。这种血流动力学的改变会引起神经内分泌系统的激活以及纤维蛋白溶解和凝血系统平衡的紊乱,从而导致D-D大量释放到血液中^[13]。当进行二尖瓣成形术时,手术过程可能会导致机械性创伤、心肌缺血-再灌注损伤以及术后心功能不全,这些都可以引起心肌细胞的损伤,使cTnI从受损或坏死的心肌细胞中释放进入血液循环^[14]。预后不良的患者通常还会出现心力衰竭,导致心肌长时间处于高应激状态,加剧心肌细胞损伤和炎症反应,促使更多的cTnI进入血液^[15]。同时,低心率和肾血流量减少的患者会激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促使周围血管收缩和醛固酮分泌加速,从而导致水钠潴留,加剧心肌缺血缺氧和心肌细胞损伤程度,使cTnI水平的更快上升^[16]。整体来看,D-D/cTnI可以作为二尖瓣成形术后预后不良的潜在指标,其变化能够为临床医生提供早期预警信号,并指导后续治疗。本研究还发现,D-D/cTnI预测二尖瓣成形术患者预后不良的AUC为0.908,灵敏度为88.63%;且 ≥ 8.34 是影响二尖瓣成形术后患者预后不良的危险因素。提示D-D/cTnI可作为预测二尖瓣成形术患者预后的辅助指标。相关研究表明^[17],老年人二尖瓣成形术后的远期生存率与患者自身的危险因素密切相关,而术后并发症对其生活质量有严重影响。此外,长时间的机械通气时间与溶血有关,可导致血液中的氧合血红蛋白升高,一氧化氮消耗减少,进而使肺、系统的阻力增大,术后并发症的发生几率增大,病人的生存率也随之下降^[18]。对于年龄 ≥ 60 岁,机械通气时间 ≥ 48 h的二尖瓣成形术患者进行重点监测,有助于更好地采取科学有效的防治,为降低不良结局事件和死亡风险创造有利条件。

综上所述,D-D/cTnI在二尖瓣成形术后预后不良的患者中呈高表达,可作为预测其预后的生物学指标。

参考文献

- [1] Zyrianov A, Spirito P, Abete R, et al. Impact of secondary mitral valve chordal cutting on valve geometry in obstructive hypertrophic cardiomyopathy with marked septal hypertrophy [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(5):678-686.
- [2] 孙雄,李承果,杨文昶,等. Caprini血栓风险评估模型和血清D-二聚体对早期预测胃肠道恶性肿瘤患者术后下肢深静脉血栓形成的价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(1):26-30.
- [3] 李松,邱卫强,许敏. D-二聚体在心脏瓣膜置换术患者华法林抗凝治疗中的监测价值[J]. *临床心身疾病杂志*, 2021, 27(1):32-35.
- [4] 王富贵. 入院即刻肌钙蛋白I水平与直接急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术治疗患者远期预后有关[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1):54-57.
- [5] 刘文德,高伟龙,陈职堂,等. D-二聚体与肌钙蛋白I的比值诊断致命性胸痛病因的临床应用价值[J]. *吉林医学*, 2023, 44(7):1820-1823.
- [6] Ya'Qoub L, Alkhouli M, Elgendy IY. Symptomatic improvement using the New York Heart Association classification as a predictor for survival after transcatheter edge-to-edge repair of the mitral valve[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 353:49-50.
- [7] 孔强强,马宁,刘东海,等. 二尖瓣成形术同期行三尖瓣成形术治疗退行性二尖瓣关闭不全合并轻中度三尖瓣反流的临床效果[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(9):87-90.
- [8] 潘晓虎,朱发勇,邱凯,等. 血浆D-二聚体水平对急性缺血性脑卒中颅内动脉粥样硬化性大血管闭塞的预测价值[J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(1):9-13.
- [9] 胡鲁东,李子军,李永兴,等. 血清纤维蛋白原、D-二聚体水平对腹主动脉瘤患者腔内修复术后发生髂支闭塞的预测价值[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2023, 9(2):214-219.
- [10] 李红英,孙颖芳,刘华之. 血清cTnI, CK-MB, CRP, IL-6水平与急性心肌梗死患者幽门螺杆菌感染的关系[J]. *检验医学与临床*, 2022(13):1757-1760.
- [11] 徐慧敏,李丹丹,刘玉茹,等. cTnI, CKMB, Myo, UA, BNP与老年CHF患者心功能分级的关系及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(6):1042-1046.
- [12] Zweck E, Spieker M, Horn P, et al. Machine Learning Identifies Clinical Parameters to Predict Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(18):2027-2036.
- [13] Zwane NL, Ponnusamy S, Naidoo DP. The spectrum of rheumatic mitral valve regurgitation presenting to Inkosi Albert Luthuli Central Hospital, KwaZulu-Natal, over a 10-year period[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2021, 32(2):62-69.
- [14] 代磊,周建,朱玉华. 血清cTnI, NT-proBNP与急性心力衰竭患者心肌能量消耗及短期预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(11):1132-1136.
- [15] 宋惠娟,刘海燕,史志鹏. 血清BNP、cTnI及心肌酶谱水平检测在慢性心力衰竭患者中应用研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(3):64-66.
- [16] 王宇,杨帆,孙林. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心肌重塑关系研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2023, 21(2):139-141.
- [17] 仲肇基,刘盛. 如何提高退行性二尖瓣病变二尖瓣成形术的疗效[J]. *中国医药*, 2022, 17(9):1291-1296.
- [18] 乔亚新. 基于Logistic回归模型分析二尖瓣成形术预后不良的危险因素[D]. 广州:南方医科大学, 2023.

晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗前后血清 Bcl-2、Bax、Fas 与预后的相关性

徐丽君* 韩毛毛 郑畅

[摘要] **目的** 研究晚期胃癌患者血清 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、自杀相关因子 (Fas) 与参一胶囊联合化疗治疗预后的相关性。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2023 年 4 月在安徽省颍上县人民医院进行参一胶囊联合化疗的 72 例晚期胃癌患者并进行 1 年随访,随访期间存活的患者作为预后良好组 ($n=48$)、死亡的患者作为预后不良组 ($n=24$)。比较两组患者治疗前各项临床资料及血清 Bcl-2、Bax、Fas 水平的差异,采用 logistic 回归分析预后的影响因素,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Bcl-2、Bax、Fas 对预后的预测效能。**结果** 预后不良组晚期患者参一胶囊联合化疗治疗前的血清癌胚抗原、糖类抗原 199、Bcl-2 水平高于预后良好组,差异有统计学意义 ($t=4.749$ 、 5.032 、 6.033 , $P<0.05$); 血清 Bax、Fas 水平低于预后良好组,差异有统计学意义 ($t=5.067$ 、 7.018 , $P<0.05$)。治疗前血清 Bcl-2 水平升高是晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后不良的危险因素, Bax、Fas 水平升高是晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后不良的保护因素 ($P<0.05$)。血清 Bcl-2、Bax、Fas 及血清 Bcl-2+Bax+Fas 均对晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗的预后具有预测价值,血清 Bcl-2+Bax+Fas 预测预后的灵敏度和特异度均为 87.5%。**结论** 血清 Bcl-2 增加、Bax 和 Fas 降低与晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后不良有关,治疗前血清 Bcl-2+Bax+Fas 对预后具有预测价值。

[关键词] 晚期胃癌; 参一胶囊; B 细胞淋巴瘤-2 基因; Bcl-2 相关 X 蛋白; 自杀相关因子

Correlation between serum Bcl-2, Bax, Fas in patients with advanced gastric cancer and the prognosis of Shen-yi Capsule combined with chemotherapy

XU Lijun^{1*}, HAN Maomao, ZHENG Chang

(Department of Internal Medicine, Yingshang County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum B-cell lymphoma-2 gene (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), factor associated suicide (Fas) in advanced gastric cancer patients and prognosis of Shen-yi capsule combined with chemotherapy. **Methods** A total of 72 patients with advanced gastric cancer who received Shen-yi capsules combined with chemotherapy at Yingshang County People's Hospital in Anhui Province from January 2019 to April 2023 were selected and followed up for 1 year. Patients who survived during the follow-up period were included in the good prognosis group ($n=48$), while those who died were included in the poor prognosis group ($n=24$). The differences in clinical data and serum Bcl-2, Bax, and Fas levels before treatment were compared between the two groups. The influencing factors of prognosis were analyzed by logistic regression, and the predictive efficacy of serum Bcl-2, Bax, and Fas on prognosis was assessed using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 199, and Bcl-2 in the group of advanced patients with a poor prognosis were higher than those in the group with a good prognosis ($t=4.749$, 5.032 , 6.033 , $P<0.05$). Additionally, the serum levels of Bax and Fas were lower in the poor prognosis group compared to the good prognosis group, showing statistical significance ($t=5.067$, 7.018 , $P<0.05$). An increase in serum Bcl-2 levels before

项目基金:阜阳市卫生健康委科研项目 (FY2021-089)

作者单位:安徽省颍上县人民医院内科,安徽,阜阳 236200

*通信作者:徐丽君, E-mail: shixqboy4351@163.com

treatment was identified as a risk factor for poor prognosis in patients with advanced gastric cancer who were treated with Shenyi capsule combined with chemotherapy. Conversely, an increase in Bax and Fas levels was found to be a protective factor for poor prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with Shenyi capsule combined with chemotherapy ($P < 0.05$). Serum Bcl-2, Bax, Fas, and the combination of serum Bcl-2+Bax+Fas all demonstrated predictive value for the prognosis of advanced gastric cancer patients treated with Shenyi capsule combined with chemotherapy. The sensitivity and specificity of serum Bcl-2+Bax+Fas in predicting prognosis were 87.5%. **Conclusion** The increase in serum Bcl-2 and the decrease in Bax and Fas are associated with a poor prognosis of advanced gastric cancer patients treated with Shenyi capsule combined with chemotherapy. The levels of Serum Bcl-2+Bax+Fas before treatment have predictive value for prognosis.

[KEY WORDS] Advanced gastric cancer; Shenyi capsule; B-cell lymphoma-2 gene; Bcl-2 associated X protein; Factor associated suicide

胃癌是我国发病率居首位的消化道恶性肿瘤,虽然目前治疗以手术切除为主,但较多胃癌患者确诊时已发展至晚期、失去手术切除机会,此时进行化疗对杀灭癌细胞、缩小肿瘤病灶、延长生存时间具有中药意义^[1-2]。但是,常规化疗存在毒副反应明显、存在耐药风险等不足之处。随着近些年祖国传统医学在癌症治疗中的应用和推广,多种中药制剂被证实可通过改善抗肿瘤免疫、调节癌细胞生物学行为等方式减轻化疗毒副反应、增强化疗效果,具有积极的抗癌作用。参一胶囊是具有培元固本、补益气血功效的中成药,其主要活性成分是人参皂苷 Rg3。基础研究资料显示^[3],人参皂苷 Rg3 显著抑制胃癌细胞增殖、促进胃癌细胞凋亡;临床研究资料显示^[4],常规化疗的基础上加入参一胶囊治疗显著改善晚期胃癌的疗效。为尽早预测参一胶囊联合化疗治疗晚期胃癌的疗效,指导临床制定个体化的晚期胃癌治疗方案,本研究以细胞凋亡标志物 B 细胞淋巴瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl2-Associated X, Bax)、自杀相关因子(Factor associated suicide, Fas)为靶点,对血清 Bcl-2、Bax、Fas 与晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后的相关性展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2023 年 4 月在安徽省颍上县人民医院进行参一胶囊联合化疗的 72 例晚期胃癌患者作为研究对象。纳入标准:①符合指南中晚期胃癌的诊断标准^[5];②经病理学检查及影像学检查首次诊断为晚期胃癌、临床分期 IV 期^[5];③预期存活时间 ≥ 3 个月;④接受参一胶囊联合化疗;⑤取得患者及家属知情同意,签署知情同意书。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②入组前接受过放疗或其他抗肿瘤治疗;③心肝肾功能不全。本研究经颍上县人民医院临床伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均按照多西他赛联合顺铂的方案进行化疗,多西他赛(山东齐鲁制药有限公司)75 mg/m²、顺铂(山东齐鲁制药有限公司)75 mg/m² 静脉滴注,每 3 周化疗 1 次,共进行 4 次化疗。化疗过程中给予参一胶囊肿瘤,参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司)2 粒/次、2 次/d,连服 2 周、停用 1 周,连续治疗 12 周。

1.2.2 血清 Bcl-2、Bax、Fas 的检测

治疗前 1 天及治疗结束时,采集患者的空腹静脉血 5 mL,用低温离心机按照转速 3 000 r/min、半径 10 cm 离心 10 min,取上层血清采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测 Bcl-2、Bax、Fas 的水平。

1.2.3 临床资料收集

登录医生工作站,收集患者的临床资料,包括年龄、性别,既往高血压、糖尿病、冠心病等病史,肿瘤部位、分化程度、肿瘤 T 分期,治疗前血清肿瘤标志物癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)的水平。

1.2.4 预后随访

入组当天开始进行随访,持续时间 1 年,记录患者的生存情况,随访期间存活的患者作为预后良好组、死亡的患者作为预后不良组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行独立样本 *t* 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,进行卡方检验;采用 logistic 多因

表4 血清 Bcl-2、Bax、Fas 预测晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后的效能

Table 4 The efficacy of serum Bcl-2, Bax, Fas in predicting the prognosis of advanced gastric cancer patients treated with Shenyi capsule combined with chemotherapy

指标	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	灵敏度	特异度
Bcl-2	0.739	0.600-0.877	0.001	3.513	85.42	54.17
Bax	0.826	0.718-0.934	<0.001	0.777	70.83	83.33
Fas	0.892	0.815-0.968	<0.001	38.40	83.33	79.17
Bcl-2+Bax+Fas	0.958	0.918-0.997	<0.001		87.50	87.50

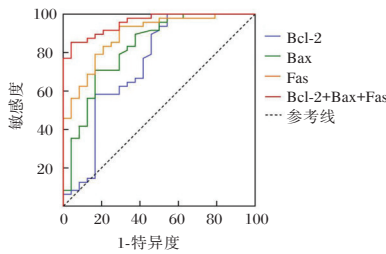


图1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭等生物学行为,具有抗癌效应^[5-6]。参一胶囊的主要成分是人参皂苷 Rg3,已有临床研究^[4]证实参一胶囊联合化疗治疗晚期胃癌可改善疗效、减轻不良反应。尽管如此,仍有相当比例的晚期胃癌患者接受参一胶囊联合化疗治疗的预后不佳。因此,治疗前通过可靠、易操作、经济的指标预测预后对指导制定治疗方案具有重要意义。

胃癌等消化道恶性肿瘤相关的基础研究证实参一胶囊的主要成分人参皂苷 Rg3 具有广泛的抗癌活性。首先,人参皂苷 Rg3 显著抑制癌细胞的增殖、血管新生并促进癌细胞凋亡^[7-8];第二,人参皂苷 Rg3 显著增加癌细胞对化疗药物的敏感性^[9]。人参皂苷 Rg3 对抗癌活性与调控 Bcl-2、Bax、Fas 等癌基因的表达相关^[10-11]。Bcl-2 和 Bax 是一对调控线粒体途径凋亡的分子,前者抑制线粒体中细胞色素 C 的释放并起到抗凋亡作用,后者作用相反、起到促凋亡作用;Fas 是调控死亡受体凋亡途径的分子,与配体结合后通过下游级联反应促进细胞凋亡。研究资料显示^[12-14],胃癌中 Bcl-2 表达增加、Bax 和 Fas 表达降低与病理进展、预后不良相关;抑制 Bcl-2 表达以及增加 Bax、Fas 表达能够杀死胃癌细胞。以上结果提示 Bcl-2、Bax、Fas 是治疗胃癌的潜在分子靶点。本研究根据治疗 1 年后的存活情况判断预后,与预后良好的晚期胃癌

患者比较,预后不良患者的血清 Bcl-2 水平较高、Bax 和 Fas 水平较低,提示晚期胃癌患者体内线粒体途径凋亡和死亡受体途径凋亡处于受抑制状态可能导致预后不良,可能机制是癌细胞凋亡受抑制会影响参一胶囊联合化疗对癌细胞的杀伤作用、进而影响疗效并造成预后不良。

国内相关研究^[15]也对中药汤剂联合化疗治疗晚期胃癌的预后影响因素展开分析,研究结果显示促凋亡分子胸苷激酶 1 与晚期胃癌患者者健脾扶正汤联合化疗治疗的预后相关,而肿瘤分期、病理分型等临床资料与预后不相关。本研究中,预后不良与预后良好患者的肿瘤部位、分化程度、肿瘤 T 分期比较均无显著差异。进一步通过 logistic 回归分析证实:治疗前血清 Bcl-2 水平升高是预后不良的危险因素,而 Bax、Fas 水平升高是预后不良的保护因素;绘制 ROC 曲线分析显示,血清 Bcl-2、Bax、Fas 对预后具有预测效能,三项标志物联合预测的灵敏度和特异度均超过单一指标检测。以上结果提示治疗前血清 Bcl-2 越高、Bax 和 Fas 越低,晚期胃癌患者接受参一胶囊联合化疗治疗的预后越差,治疗前三项指标联合检测对预测具有预测价值。

综上所述,血清 Bcl-2 增加、Bax 和 Fas 降低与晚期胃癌患者参一胶囊联合化疗治疗预后不良有关,治疗前血清 Bcl-2+Bax+Fas 对预后具有预测价值,有助于指导临床制定晚期胃癌的个体化治疗方案。

参考文献

[1] 范文凭, 林琳, 刘江美, 等. 基于 GBD 数据分析 1990-2019 年中国恶性肿瘤疾病负担趋势[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(1): 20-26.

[2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

[3] Yang Q, Cai N, Che D, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits the biological activity of SGC-7901[J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(8):4151-4158.

[4] 谭林深, 朴瑛, 郑振东. 多西他赛联合顺铂加参一胶囊治疗晚期胃癌临床疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(9): 905-907.

[5] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. CACA 胃癌整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(14): 703-710.

[6] Ye HN, Liu XY, Qin BL. Research progress of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of advanced gastric cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15(1):69-75.

卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对复发或转移性宫颈癌疗效及血清因子表达的影响

许立国* 林亚超 黄文浩 冯广森

[摘要] **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对宫颈癌首次治疗后复发、转移患者的疗效及血清因子表达的影响。**方法** 选取2020年1月至2023年1月在郑州大学第二附属医院接受治疗的88例复发/转移性宫颈癌病例进行研究,根据治疗方式分为对照组($n=41$)与观察组($n=47$),其中对照组采用子宫动脉介入栓塞化疗治疗,观察组在对照组的基础上联合卡瑞利珠单抗进行治疗。比较两组治疗后6个月近期疗效及不良反应发生情况;比较两组治疗前后肿瘤标志物[鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌抗原125(CA-125)、癌胚抗原(CEA)]及T淋巴细胞亚群变化;检测外周血微小RNA(miR)-367、miR-383表达水平并进行比较。**结果** 与对照组相比,观察组客观缓解率和疾病控制率均明显提高,差异有统计学意义($\chi^2=4.756, 4.342, P<0.05$),观察组骨髓抑制及血小板减少的发生率较低,差异有统计学意义($\chi^2=4.641, 4.128, P<0.05$)。与治疗前相比,两组SCC-Ag、CA-125、CEA含量降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t=15.668, 9.641, 10.787, P<0.05$)。两组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值降低,观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($t=2.690, 7.674, 3.592, P<0.05$)。两组血清miR-367、miR-383相对表达量升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($t=7.372, 9.273, P<0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗可减轻宫颈癌首次治疗后复发或转移患者的免疫抑制,并促进miR-367、miR-383的表达,抗肿瘤疗效显著。

[关键词] 卡瑞利珠单抗;子宫动脉介入栓塞化疗;复发/转移性宫颈癌;miR-383;miR-367

Effect of carrelizumab combined with uterine artery interventional chemoembolization on the efficacy and serum factor expression of recurrent or metastatic cervical cancer

XU Liguang*, LIN Yachao, HUANG Wenhao, FENG Guangsen

(Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of carrelizumab combined with uterine artery interventional chemoembolization on the efficacy and serum factor expression of recurrent or metastatic cervical cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 88 patients with recurrent/metastatic cervical cancer admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to January 2023. The patients were divided into two groups: a control group ($n=41$) and an observation group ($n=47$) based on their treatment method. The control group received uterine artery interventional chemoembolization, while the observation group received carrelizumab in addition to the control group's treatment. Short-term efficacy and adverse reactions were compared between the two groups 6 months after treatment. Changes in tumor markers: squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), cancer antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA), and T lymphocyte subsets before and after treatment were compared between the two groups. The expression levels of miR-367 and miR-383 in peripheral blood were detected and compared between the two groups. **Results** After 6 months of follow-up, the objective remission rate and disease control rate in the ob-

基金项目:河南省中青年医学健康创新项目(yxkc2020037)

作者单位:郑州大学第二附属医院放射介入科,河南,郑州450000

*通信作者:许立国, E-mail: xuliguog8@sohu.com

servation group were significantly improved compared to the control group ($\chi^2=4.756, 4.342, P<0.05$). The incidence of bone marrow suppression and thrombocytopenia in the observation group was lower, with a statistically significant difference ($\chi^2=4.641, 4.128, P<0.05$). The levels of SCC-Ag, CA-125, and CEA in both groups decreased compared to before treatment, with the observation group showing lower levels than the control group, and these differences were statistically significant ($t=15.668, 9.641, 10.787, P<0.05$). $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$ levels in both groups were significantly reduced, but $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were significantly increased in the observation group compared to the control group, while $CD8^+$ was significantly reduced ($t=2.690, 7.674, 3.592, P<0.05$). The levels of *miR-367* and *miR-383* in both groups increased, with the observation group showing significantly higher levels than the control group ($t=7.372, 9.273, P<0.05$). **Conclusion** The combination of carrelizumab and uterine artery embolization chemotherapy can help alleviate immunosuppression in patients with recurrence or metastasis of cervical cancer after their initial treatment. This combination also promotes the expression of *miR-367* and *miR-383*, showing significant antitumor efficacy.

[KEY WORDS] Carrelizumab; Uterine artery interventional chemoembolization; Recurrent/metastatic cervical cancer; *MiR-383*; *MiR-367*

宫颈癌是全球最常见的妇科恶性肿瘤,其发病率及致死率均居我国女性恶性肿瘤第三位,且近些年发病呈年轻化趋势,严重威胁广大女性健康^[1]。早期宫颈癌患者经外科手术切除或辅助放疗/化疗可取得较好疗效,但其复发率仍高达11%~12%^[2]。临床常用多西他赛、托泊替康等化疗药物对复发/转移宫颈癌进行二次治疗,但其客观有效率仅为10%~30%^[3]。因此,对于复发/转移性宫颈癌仍需新的药物或有效的治疗模式。子宫动脉介入栓塞化疗是一种通过将栓塞剂阻塞供应子宫的动脉,延长化疗药物滞留时间,提高局部药物浓度,从而更有效地杀死癌细胞的方法^[4]。程序性细胞死亡受体(Programmed cell death receptor-1, PD-1/PD-L1)抑制剂是一类新型免疫检查点抑制剂,能有效激活免疫系统特异性攻击肿瘤细胞,目前已在肺癌^[5]、肝癌^[6]、直肠癌^[7]等多种恶性肿瘤中广泛应用。本研究旨在探讨国产PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对宫颈癌首次治疗后复发、转移患者的疗效及血清因子表达的变化。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年1月在郑州大学第二附属医院接受治疗的88例复发/转移性宫颈癌病例进行研究,根据治疗方式分为两组。对照组(41例)年龄34~62(54.32±4.65)岁,腺癌1例,鳞癌40例。观察组(47例)年龄35~67(56.01±4.96)岁,腺癌3例,鳞癌44例,两组年龄、病理类型等一般临床资料比较无差异($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《宫颈癌诊疗规范(2018年版)》^[8]中对宫颈癌的诊断标准,且经病理学确诊;②根治性手术切除后疾病进展或复发;③放疗后3个月内出现盆腔内或远处转移。排除标准:①对卡瑞利珠单抗药物过敏;②合并其他恶性肿瘤;③患有严重基础性疾病或重要脏器病变。本研究已通过伦理委员会审批,且患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 子宫动脉介入栓塞化疗 对照组患者在数字血管造影机辅助下经单侧股动脉进穿刺,利用5F血管鞘建立通道,将5F Yashiro导管从鞘中引入,双侧髂内行动脉造影,确定两侧子宫动脉的开口情况,置入2.7F微导管,在子宫动脉分支造影下,缓慢注入化疗药物(顺铂60 mg/m²+5-氟尿嘧啶750 mg/m²+100 mL生理盐水),再将吡柔比星+碘化油混合乳剂与明胶海绵颗粒制成混悬液进行栓塞。造影显示子宫供血血流减慢提示栓塞成功。对照组每周给药1次,21 d为1个疗程,共2个疗程。

1.2.1.2 卡瑞利珠单抗治疗 观察组在对照组静脉滴注给予200 mg/次卡瑞利珠单抗,滴注时间30 min/次,每3周滴注1次,21 d为一个疗程,共2个疗程。

1.2.2 疗效评估

按照实体肿瘤疗效评价标准进行判断^[9],病灶消失为完全缓解(Complete remission, CR);病灶体积大于等于50%为局部缓解(Partial remission, PR);病灶体积小于50%为稳定期(Stable disease, SD);病灶体积增大或有新病灶出现为病情进展(Progression of disease, PD)。客观缓解率(Objective response rate, ORR)为CR+PR。

tive response rate, ORR)=(完全缓解例数+局部缓解例数)/总例数×100%,疾病控制率(Disease control rate, DCR)=(完全缓解例数+局部缓解例数+稳定器例数)/总例数×100%。

1.2.3 外周血检测

①血常规检查:采集两组空腹外周静脉血5 mL,取部分全血样本采用全自动血细胞分析仪(Siemens, ADVIA 2120i)进行血常规检查,记录血小板、中心粒细胞计数等指标。②T淋巴细胞亚群:采用流式细胞仪(上海恩迪生物科技有限公司, BD FACSCanto II)检测全血样本分化决定簇抗原4(Cluster of differentiation 4, CD4⁺)、CD8⁺。③剩余部分血样采用高速离心机进行离心10 min(3 500 r/min,离心半径5 cm),留取血清并置于-80℃中保存待检。血清肿瘤标志物:采用酶联免疫吸附试验测定血清样本中鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、癌抗原125(Cancer antigen, CA-125)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA),试剂盒购买于北京四环生物制药有限公司,操作根据说明书进行。④采用荧光实时定量聚合酶链反应检测miR-367、miR-383相对表达量:利用Trizol试剂提取血清总RNA,反转录为cDNA,并利用PCR扩增仪进行扩增。以U6作为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算miR-367、miR-383的相对表达量。miR-367引物序列:上游引物5'-ACTGCAACAAACGGTTTTCC-3',下游引物5'GGCGCGGAACACTGAGATGT-3'。miR-383引物序列:上游引物5'-TCAGAAGGTGATTGTG-

GC-3',下游引物:5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'。内参引物序列:上游引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'。

1.3 不良反应

观察两组的胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、血小板减少、中心粒细胞减少情况。

1.4 统计学方法

将数据用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 t 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组ORR、DCR均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

与治疗前相比,两组肿瘤标志物水平降低,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组T淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组T淋巴细胞亚群水平降低,而观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较对照组高,CD8⁺水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组miR-367、miR-383相对表达量比较

与治疗前相比,两组miR-367、miR-383相对表达量升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of therapeutic effect of two groups [$n(\%)$]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	41	0(0.00)	10(24.39)	16(39.02)	15(36.59)	10(24.39)	26(63.41)
观察组	47	2(4.26)	20(42.55)	17(36.17)	8(17.02)	22(46.80)	39(82.98)
χ^2 值						4.756	4.342
P 值						0.029	0.037

表2 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum tumor markers between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SCC-Ag (ng/mL)		CA-125 (U/mL)		CEA (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	6.89±1.76	3.89±0.36 ^a	38.46±4.37	31.12±3.03 ^a	28.24±3.46	19.12±2.39 ^a
观察组	47	6.56±1.32	2.72±0.34 ^a	36.96±4.88	25.03±2.89 ^a	28.75±3.51	15.29±0.44 ^a
t 值		1.002	15.668	1.510	9.641	0.684	10.787
P 值		0.319	<0.001	0.135	<0.001	0.496	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组 CD4⁺、CD8⁺·CD4⁺/CD8⁺表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression of serum CD4⁺、CD8⁺·CD4⁺/CD8⁺ subsets between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	45.42±4.42	31.69±3.23 ^a	26.56±2.46	24.95±3.78 ^a	1.71±0.45	1.27±0.12 ^a
观察组	47	44.98±4.01	33.51±3.11 ^a	26.61±2.78	21.97±3.97 ^a	1.69±0.33	1.45±0.10 ^a
t 值		0.490	2.690	0.089	3.592	0.240	7.674
P 值		0.626	0.009	0.930	<0.001	0.811	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表4 两组 miR-367、miR-383 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of serum miR-367、miR-383 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-367		miR-383	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	0.45±0.12	0.74±0.15 ^a	0.67±0.14	0.81±0.11 ^a
观察组	47	0.46±0.15	0.96±0.13 ^a	0.66±0.12	1.05±0.13 ^a
t 值		0.342	7.372	0.361	9.273
P 值		0.733	<0.001	0.719	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应比较

观察组出现骨髓抑制及血小板减少的情况均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组出现胃肠道反应、脱发、中心粒细胞减少的情况比较无显著差异(P>0.05)。见表5。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	胃肠道反应	脱发	骨髓抑制	血小板减少	中心粒细胞减少
对照组	41	4(9.76)	13(31.70)	13(31.70)	10(24.39)	12(29.27)
观察组	47	6(12.76)	9(19.15)	6(12.77)	4(8.51)	11(23.40)
χ ² 值		0.012	1.842	4.641	4.128	0.390
P 值		0.912	0.175	0.031	0.042	0.532

3 讨论

ICIs 可以阻止肿瘤细胞的 PDL-1 与 T 细胞的 PD-1 结合,从而解除癌细胞的免疫逃逸,达到杀伤肿瘤的疗效^[10]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 PD-1 抑制剂,对多种恶性肿瘤表现出良好的疗效及安全性^[11]。Huang 等^[12]发现卡瑞利珠联合阿帕替尼对于治疗复发性宫颈癌的效果比单纯放疗更佳,其客观缓解率可达到 55.6%,中位进展生存期延长至 8.8 个月。

本研究结果显示,观察组患者的客观缓解率和疾病控制率明显提高,分别为 46.80%、82.98%,且观察组 SCC-Ag、CA-125、CEA 明显降低,表明卡

瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对患者疗效确切,可显著降低血清肿瘤标志物。在机体中,T 淋巴细胞亚群可作为恶性肿瘤细胞的重要免疫应答方式,CD4⁺可提高细胞免疫作用,其水平提高对肿瘤的杀伤具有辅助作用,而 CD8⁺数量的增加有利于癌细胞的增殖和转移,CD4⁺/CD8⁺的下降提示免疫功能受到抑制,不利于肿瘤的杀伤^[13]。本研究结果表明,治疗后两组 T 淋巴细胞亚群水平降低,观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,说明联合治疗能够减轻化疗药物对细胞免疫功能的影响。其可能的原因是,栓塞化疗药物顺铂、5-氟尿嘧啶发挥作用时缺乏特异性,在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对正常细胞和免疫系统产生影响,从而导致免疫功能的下降和免疫监控损伤^[14]。而与卡瑞利珠单抗联合使用能够缓解免疫抑制水平,促进免疫细胞的激活,同时解除癌细胞的免疫逃逸,增强对肿瘤细胞的特异性攻击能力。黄慧等^[15]将紫杉醇与卡瑞利珠单抗联用发现,卡瑞利珠单抗可通过靶向结合 PD-1,阻断其与 PD-L1 结合,解除机体免疫抑制作用,诱导 T 细胞活化修复免疫细胞功能,增强免疫应答能力,与本研究结果一致。miR-367 是一种肿瘤相关因子,与多种疾病的发生及演变密切相关;miR-383 在细胞增殖和血管生成方面发挥重要作用,相关研究表明^[16],miR-367、miR-383 在宫颈癌术后复发患者中呈低表达状态,可作为宫颈癌病情及预后的生物标志物。结合本研究结果,观察组患者血清 miR-367、miR-383 水平显著高于对照组,其原因可能是卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗能够上调 miR-367、miR-383 基因的表达从而抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移能力,这与周英等^[17]研究相似,其认为宫颈癌患者治疗后 miR-367、miR-383 水平上调,能有效抑制肿瘤进展。此外,该治疗方法能够降低骨髓抑制及血小板减少的发生率,具有较好的安全性。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合子宫动脉介入栓塞化疗对于宫颈癌首次治疗后复发或转移患者,可缓解免疫抑制,同时降低患者血清肿瘤标志物水平,并促进 miR-367、miR-383 的表达,具有明显的抗肿瘤疗效和良好的安全性。

参考文献

- [1] 张军. 宫颈癌治疗的现状及问题:从临床指南到真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3):259-263.
- [2] 颜文娟,朱慧婷. 宫颈癌患者根治性手术辅助化疗后复发的早期死亡影响因素分析[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(10):1073-1076.
- [3] 赖月容,姜月,黄欣,等. 复发/转移宫颈癌患者应用PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗的患者报告结局[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4):591-599.
- [4] Thomas K. An update on uterine artery embolisation for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus [J]. Br J Radiol, 2022, 96(1143):20220121.
- [5] Yang G, Sun H, Sun N, et al. Efficacy and safety comparison of PD-1 inhibitors vs. PD-L1 inhibitors in extensive-stage small-cell lung cancer: a retrospective comparative cohort study [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(12):4925-4937.
- [6] Kudo M. Combination immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 antibody plus Anti-VEGF antibody may promote cytotoxic T Lymphocyte infiltration in hepatocellular carcinoma, including in the noninflamed subclass [J]. Liver Cancer, 2022, 11(3):185-191.
- [7] 李娜,杨芳,王大庆,等. 安罗替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂后线治疗晚期转移性结直肠癌的临床观察[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5):874-878.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3):33-43.
- [9] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2):86-92.
- [10] Rizzo A. Immune Checkpoint Inhibitors and Mismatch Repair Status in Advanced Endometrial Cancer: Elective Affinities [J]. J Clin Med, 2022, 11(13):3912-3912.
- [11] Xiang-Chong L, Gao-Feng L. Application of PD-1 inhibitor Camrelizumab in advanced malignancies [J]. Jie Fang Jun Yi Xue Za Zhi, 2020, 45(6):672.
- [12] Huang X, He M, Peng H, et al. Genomic profiling of advanced cervical cancer to predict response to programmed death-1 inhibitor combination therapy: a secondary analysis of the CLAP trial [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(5):e002223.
- [13] 张扣东,刘忠祥,姜永前. 卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15):1887-1892.
- [14] 丁艳,张静,陶然,等. 顺铂治疗导致卵巢早衰的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(6):845-848.
- [15] 黄慧,龙亚辉,谭玲霞,税明才. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌的疗效及对外周血PD-1、PD-L1的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(4):444-448.
- [16] 阳丽君,李远明,黄瑾,等. 子宫内膜癌组织中miR-367的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5):1172-1175.
- [17] 周英,王立群. 基于肿瘤因子、炎症状态探究紫杉醇白蛋白辅助铂类化疗治疗复发转移性宫颈癌的疗效及安全性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2):164-170.

(上接第2049页)

- [7] Zhong YL, Wang PQ, Hao DL, et al. Traditional Chinese medicine for transformation of gastric precancerous lesions to gastric cancer: A critical review [J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15(1):36-54.
- [8] Lv S, Chen X, Chen Y, et al. Ginsenoside Rg3 induces apoptosis and inhibits proliferation by down-regulating TIGAR in rats with gastric precancerous lesions [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1):188.
- [9] Zeng Z, Nian Q, Chen N, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in gastric precancerous lesions through downregulation of Glut1 and Glut4 [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145:112086.
- [10] Wang X, He R, Geng L, et al. Ginsenoside Rg3 Alleviates Cisplatin Resistance of Gastric Cancer Cells Through Inhibiting SOX2 and the PI3K/Akt/mTOR Signaling Axis by Up-Regulating miR-429 [J]. Front Genet, 2022, 3(13):823182.
- [11] 韩宁,李秋实,王鑫洋,等. 人参皂苷Rg3抑制肺癌细胞增殖和侵袭的作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20):2942-2945.
- [12] 黄琳,李彬,胡作为. 人参皂苷Rg3通过抑制mTOR通路介导的磷酸戊糖途径对肺癌细胞的放射增敏作用[J]. 天津医药, 2023, 51(8):791-796.
- [13] Lu YY, Zhu CY, Ding YX, et al. Cepharanthine, a regulator of keap1-Nrf2, inhibits gastric cancer growth through oxidative stress and energy metabolism pathway [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):450.
- [14] Lakhani NJ, Rasco D, Wang H, et al. First-in-Human Study with Preclinical Data of BCL-2/BCL-xL Inhibitor Pelcitoclax in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(3):506-521.
- [15] Asgari R, Bidmeshkipour A, Mansouri K, et al. Fas cell surface death receptor/Fas ligand genetic variants in gastric cancer patients: A case-control study [J]. Indian J Med Res, 2022, 156(1):77-82.

替格瑞洛对 ACS 患者冠脉介入术后血清 cTnI、NT-proBNP 及 CKMB 水平的影响

齐素霞* 苏冉 刘莹 王莹 朱凌凌

[摘要] **目的** 分析替格瑞洛对急性冠脉综合征(ACS)患者介入术后血清肌钙蛋白(cTnI)、N端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平的影响。**方法** 选取2022年6月至2023年11月邢台市中心医院收治的行经皮冠状动脉介入治疗的ACS患者126例,采用随机数字表法将126例患者分为对照组62例(予以常规治疗)与观察组64例(予以替格瑞洛治疗)。对比两组血脂水平[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、cTnI、NT-proBNP、CK-MB水平、血小板聚集功能[血小板最大聚集率(MPAR)、P2Y12反应单位(PRU)]、心血管不良事件以及不良反应发生情况。**结果** 治疗6个月后,两组TG、TC、LDL-C、cTnI、NT-proBNP、CK-MB水平均降低,且观察组水平比对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗6个月后,两组MPAR、PRU均降低,且观察组水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组(4.68%)在随访期间出现的不良心脏事件的总发生率低于对照组(16.13%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组在用药期间均出现严重不良反应,两组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替格瑞洛可有效降低ACS患者介入手术后的血脂水平,提高其血小板聚集功能,减少不良心脏事件的发生风险,具有一定的安全性。

[关键词] 替格瑞洛; ACS; cTnI; NT-proBNP; CK-MB

Effect of Ticagrelor on serum cTnI, NT-proBNP and CKMB levels after coronary intervention in patients with ACS

QI Suxia*, SU Ran, LIU Ying, WANG Ying, ZHU Lingling

(Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the impact of Ticagrelor on serum markers (cTnI, NT-proBNP, CK-MB) in ACS patients following coronary intervention. **Methods** A total of 126 ACS patients who underwent percutaneous coronary intervention were selected from June 2022 to November 2023. They were divided into two groups: 62 cases in the control group (treated with conventional therapy) and 64 cases in the observation group (treated with Ticagrelor) based on the different therapeutic regimens. The comparison included lipid levels (triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), cTnI, NT-proBNP, CK-MB levels, platelet aggregation function (Maximum platelet aggregation rate (MPAR), P2Y12 reaction unit (PRU), adverse cardiovascular events, and the occurrence of adverse reactions. **Results** After 6 months of treatment, the levels of TG, TC, LDL-C, cTnI, NT-proBNP, and CK-MB were reduced in both groups. The levels in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Additionally, after 6 months of treatment, MPAR and PRU were reduced in both groups. The levels in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The overall incidence of adverse cardiac events during follow-up was lower in the observation group (4.68%) than in the control group (16.13%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Adverse reactions occurred in both groups during the treatment pe-

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20180241);邢台市科技计划项目(2022ZC121)

作者单位:邢台市中心医院心内科,河北,邢台 054000

*通信作者:齐素霞, E-mail: 15003193966@163.com

riod, but there was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor effectively reduces lipid levels, improves platelet aggregation function, and reduces the risk of adverse cardiac events in ACS patients after interventional procedures. It also has a favorable safety profile.

[KEY WORDS] Ticagrelor; ACS; cTnI; NT-proBNP; CK-MB

急性冠脉综合征(Acute coronary syndromes, ACS)是常见的心血管疾病,冠状动脉粥样硬化病变可限制心脏供血,导致一系列临床表现^[1]。ACS具有高致命性,可致心肌大面积坏死,甚至猝死。当前,ACS主要采用经皮冠状动脉介入术进行治疗,但据相关报道称^[2],多数患者在接受介入治疗后的康复状况并不理想,其面临较高的心脏不良事件风险。因此,有效减少和预防介入术后发生不良心脏事件至关重要。替格瑞洛是一种新型的P2Y₁₂受体拮抗剂,其具有起效迅速、抑制血小板效果显著等优点,在PCI术后治疗中得到广泛应用^[3]。研究指出^[4],血浆中的N端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平可作为ACS诊断及预后评价的指标。肌钙蛋白(Cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)水平则可反映心肌功能^[5]。因此,本文旨在分析替格瑞洛对ACS患者介入术后cTnI、NT-proBNP及CK-MB水平的影响。

1 一般资料

1.1 资料与方法

选取2022年6月至2023年11月邢台市中心医院收治的行经皮冠状动脉介入治疗的ACS患者126例,采用随机数字表法将126例患者分为对照组62例(予以常规治疗)与观察组64例(予以替格瑞洛治疗)。其中对照组男39例,女23例;平均年龄(63.81 ± 3.46)岁。观察组男39例,女25例;平均年龄(64.16 ± 3.38)岁。纳入标准:①均满足ACS的相关诊断^[6];且经影像学、实验室检查确诊;②均实施介入手术,且手术成功者;③临床资料完整;④对治疗药物均不过敏者;⑤3个月内未进行过抗凝或激素治疗者。排除标准:①患有恶性肿瘤者;②临床资料不完整;③重要器官功能障碍者;④随访失败者;⑤严重感染者。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:介入手术前予以阿司匹林肠溶片(德

国拜耳公司;国药准字J20171021;规格为100 mg/片)150 mg/次+阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司;国药准字H19990258;规格为10 mg/片)10 mg/次+硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20056410;规格为75 mg/片)300 mg/次,共服用1 d。术后则调整用药剂量,阿司匹林肠溶片调整至50 mg/次,硫酸氢氯吡格雷片调整至75 mg/次。连续治疗6个月。

观察组:在对照组的基础上,观察组患者均在介入手术前1 d,口服替格瑞洛(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20193252;规格为90 mg/片)180 mg/次。介入手术后:调整药物剂量及频率,替格瑞洛调整为90 mg/次,2次/d,阿司匹林肠溶片与硫酸氢氯吡格雷片的用药调整方案同对照组。连续治疗6个月。

1.2.2 指标检测

两组分别于治疗前、治疗6个月后抽取空腹静脉血8 mL,并将其分为两份。一份血液进行离心处理($3\ 000\ \text{r/min}$, 5 min, 离心半径8 cm),取上清液,采用荧光免疫层析分析仪检测NT-proBNP、cTnI和D-D,采用大生化仪AU5800检测CK-MB,采用干化学法检测血脂指标。另一份采用XT4000i分析仪以及抗血小板治疗检测系统分别检测血小板最大聚集率以及P2Y₁₂反应单位。

1.2.3 随访统计

所有患者出院后均进行为期6个月的随访,随访期截止到2024年6月,在此期间要求患者每个月需返回医院进行复查评估。并统计在此期间所出现的不良心脏事件发生率(包括心肌梗死、心力衰竭以及顽固性心绞痛),记录如头晕、腹泻、恶心呕吐、皮疹等不良反应情况。

1.3 观察指标

比较两组cTnI、NT-proBNP、CK-MB、血脂及血小板聚集功能;并对比两组在随访期间出现的不良心脏事件以及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,对于服从正态分布的连续变量,采用($\bar{x} \pm s$)表示,运用独

立样本 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂水平比较

治疗6个月后,两组 TG、TC、LDL-C 水平均降

低,且观察组水平比对照组低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组 cTnI、NT-proBNP、CK-MB 水平比较

治疗6个月后,两组 cTnI、NT-proBNP、CK-MB 均显著降低,且观察组水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表2。

表1 两组血脂水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

Table 1 Comparison of lipid levels between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

组别	n	TG		TC		LDL-C	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
对照组	62	6.31±1.23	4.24±1.02 ^a	2.54±0.45	2.25±0.40 ^a	4.04±0.47	3.50±0.50 ^a
观察组	64	6.20±1.29	3.67±0.91 ^a	2.49±0.47	1.89±0.37 ^a	4.09±0.42	2.42±0.47 ^a
t 值		0.489	3.312	0.609	5.247	0.630	12.496
P 值		0.625	0.001	0.543	<0.001	0.529	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表2 两组 cTnI、NT-proBNP、CK-MB 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of cTnI, NT-proBNP and CK-MB levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	cTnI($\mu\text{g/L}$)		NT-proBNP(ng/L)		CK-MB(ng/mL)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
对照组	62	3.47±0.63	2.66±0.37 ^a	1105.39±252.88	618.57±62.94 ^a	288.17±78.20	224.03±60.36 ^a
观察组	64	3.31±0.55	2.11±0.28 ^a	1087.25±261.55	556.82±58.33 ^a	279.10±78.13	187.08±53.06 ^a
t 值		1.520	9.428	0.395	5.714	0.651	3.652
P 值		0.131	0.008	0.693	0.008	0.516	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组血小板聚集功能比较

治疗6个月后,两组 MPA、PRU 均降低,且观察组水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血小板聚集功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of platelet aggregation function between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MPA(%)		PRU(U)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
对照组	62	61.23±4.07	37.31±3.05 ^a	240.15±18.31	144.97±11.22 ^a
观察组	64	61.55±4.10	30.11±2.45 ^a	241.20±18.65	113.43±10.13 ^a
t 值		0.439	14.631	0.318	16.572
P 值		0.661	<0.001	0.750	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组不良心脏事件比较

观察组(4.68%)在随访期间出现的不良心脏事件的总发生率低于对照组(16.13%),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组在用药期间均出现不良反应,但两组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5。

表4 两组在随访期间出现的不良心脏事件比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of adverse cardiac events during follow-up between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	心肌梗死	心力衰竭	顽固性心绞痛	总发生率
对照组	62	4(6.45)	3(4.84)	3(4.84)	10(16.13)
观察组	64	2(3.12)	1(1.56)	0(0.00)	3(4.68)
χ^2 值					4.455
P 值					0.034

表5 两组在用药期间的不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of the occurrence of adverse reactions during the administration of the drug in the two groups [$n(\%)$]

组别	n	头晕	腹泻	恶心呕吐	皮疹	总发生率
对照组	62	2(3.22)	0(0.00)	1(1.61)	1(1.61)	4(6.44)
观察组	64	2(3.12)	1(1.56)	1(1.56)	2(3.12)	6(9.36)
χ^2 值						0.368
P 值						0.544

3 讨论

介入手术是治疗 ACS 的首选方法,能直接疏通阻塞的冠状动脉,恢复血液供应,显著控制病情进展、提升患者生活质量。但介入手术操作特殊,

为侵入性操作,会损伤血管内膜,引发炎症反应和血小板聚集,增加心脏不良事件的风险,影响患者预后^[7]。因此,减少和改善介入术后不良心脏事件的发生是临床上亟待解决的关键问题。

本研究发现,观察组治疗6个月后TG、TC、LDL-C水平低于对照组,表明替格瑞洛可调节血脂。TG、TC、HDL-C是血脂监测关键指标,与能量代谢、细胞结构相关^[8]。ACS急性期血脂水平升高,阿托伐他汀抑制胆固醇合成,调血脂效果显著^[9]。刘豪等^[10]发现,阿托伐他汀与替格瑞洛联合使用,可增强协同作用,提高阿托伐他汀峰浓度,抑制血小板聚集,为ACS患者提供有效治疗。

cTnI是一种高敏感性和特异性的生物标志物,用于检测心肌状态。在正常状态下,cTnI被限制在心肌细胞内,难以进入血液。但心肌损伤时,cTnI会释放到血液中,血浆中cTnI水平显著上升^[11]。NT-proBNP是内源性利钠肽的重要成员,在心力衰竭诊断中起关键作用。其由心肌细胞分泌,心室负荷增加时分泌量增加,是监测心力衰竭的敏感指标^[12]。CK-MB是心肌损伤的特异性标志物,心肌损伤时释放到血液中,水平上升,急性心肌梗死中其水平明显升高^[13]。本研究表明,替格瑞洛治疗6个月后,患者cTnI、NT-proBNP、CK-MB水平降低,提示心功能改善。分析原因:①替格瑞洛药效强大且稳定,可竞争性地拮抗ADP与其P2Y₁₂受体,阻止血小板的活化,防止血栓形成,从而显著降低ACS患者发生心血管事件的风险^[14];②在冠脉介入术后,替格瑞洛能够增加冠脉循环血流,降低心肌耗氧量,进而减轻或消除因心肌缺血引起的心绞痛等症状;③替格瑞洛还具有起效迅速、吸收能力强、药效持久且消退迅速的优势,停药后血小板功能恢复较快,这些特点共同为其在临床应用中的安全性提供了坚实的保障;④替格瑞洛还可以与阿司匹林联合使用,形成“双抗”治疗组合,更好地抑制血小板聚集,从而发挥更强的抗血小板效果。马铄等^[15]指出,在介入治疗围手术期应用替格瑞洛可有效降低不良心血管时间的发生风险,与本次研究结果相似。进一步研究显示,两组不良反应发生率无显著差异,表明替格瑞洛安全性佳。

综上所述,替格瑞洛能降低ACS患者介入术后血脂水平,提高血小板聚集功能,减少不良心脏事件风险,安全性良好。

参考文献

- [1] 王礼才,魏鹏程,陈言飞. Lp(a), Hcy及sT2联合超声心动图对ACS诊断及预后的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 396-400.
- [2] 张亚楠,聂园园. 富马酸比索洛尔与冻干重组人脑利钠肽对冠心病PCI患者心功能恢复的影响比较[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 21-24.
- [3] 邵翔,卞宁,王鸿燕,等. 替格瑞洛递减联合尼可地尔对老年急性冠脉综合征PCI术后干预的有效性和安全性[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 75-81.
- [4] 蒋玲,邱实,陈丽梅,等. 血清Ang-2、cTnI和NT-proBNP联合检测在急性冠状动脉综合征诊断及预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(6): 749-754.
- [5] 吴豫,邓伦志,徐凯,等. 氧化槐果碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(6): 473-478.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [7] 温宗玉,焦云娣,武佳科,等. 碱性磷酸酶与白蛋白比值对急性冠脉综合征患者介入治疗预后的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(2): 136-140.
- [8] 韩晓涛,董茜,陈永福,等. 替格瑞洛联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者高敏C反应蛋白及血脂水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(7): 1000-1003.
- [9] 葛振嵘,李岚,万智,等. 替格瑞洛联合比伐卢定在急性冠脉综合征围术期的应用[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(11): 1447-1451.
- [10] 刘豪,杨智勇. 阿司匹林联合替格瑞洛或氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者高尿酸血症发生率影响的对比研究[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(3): 256-259.
- [11] Xu Z, Gao G, Li Y, et al. Home Diagnosis of Myocardial Infarction: Aptamer-Based cTnI Sensing Technology[J]. Progress In Chemistry, 2023, 35(8): 1266-1274.
- [12] Yadav AK, Kundu M, Ghosh A, et al. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) with the Progression of CKD in Indian CKD Cohort [J]. J Am Soc Nephrol, 2023, 34(11S): 389-389.
- [13] 何志裕,罗碧辉,许玲玲,等. GRACE评分和D二聚体在CK-MB正常NSTE-ACS人群中诊断和危险分层的价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 4-8.
- [14] 李剑钦,杨星辰,计嘉,等. 基于CYP2C19基因指导下替格瑞洛与氯吡格雷用于急性冠状动脉综合征疗效与安全性的meta分析[J]. 世界临床药物, 2020, 41(3): 190-198.
- [15] 马铄,黄浩,韩虎魁,等. 替格瑞洛应用于老年急性冠脉综合征直接经皮冠状动脉介入术后真实世界中的疗效研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 13-16.

CYP3A4*1G 基因多态性对醋酸亮丙瑞林微球治疗体外受精胚胎移植术(IVF)患者血药浓度的影响

李丽华¹ 吕佳燕² 迪娜热尔·迪力达西¹ 陈艳梅¹ 郭鑫^{1*}

[摘要] 目的 探讨 CYP3A4*1G 基因多态性对醋酸亮丙瑞林微球治疗体外受精-胚胎移植术(IVF)患者血药浓度的影响。方法 选取2022年3月至12月在乌鲁木齐市妇幼保健院使用醋酸亮丙瑞林微球药物降调治疗的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的45例不孕症患者为研究对象,通过PCR和Sanger测序技术检测 CYP3A4*1G 基因单核苷酸多态性,使用超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS/MS)法检测患者用药后血清中醋酸亮丙瑞林微球的血药浓度,分析基因单核苷酸多态性与醋酸亮丙瑞林微球血药浓度、患者激素水平之间的关系。结果 建立人血清中的醋酸亮丙瑞林微球标准曲线方程: $Y=1.879 \times 10^{-2} \times X+3.352 \times 10^{-4}$ ($R^2=0.9993$),经验证醋酸亮丙瑞林微球在0.1~100 ng/mL浓度范围呈良好的线性关系。CYP3A4*1G 不同基因分型患者在使用醋酸亮丙瑞林微球治疗后不同时间点血清醋酸亮丙瑞林微球血药浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但 CYP3A4*1G 不同基因型患者使用醋酸亮丙瑞林微球治疗后激素指标变化情况有所差异,黄体生成激素(LH)、雌二醇(E2)激素水平在不同基因型中比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 研究建立的超高效液相色谱-质谱联用法准确、可靠,可用于醋酸亮丙瑞林微球在人体内血药浓度的测定。CYP3A4*1G 基因多态性与醋酸亮丙瑞林微球治疗后患者 LH、E2 激素水平有一定的相关性。

[关键词] CYP3A4*1G; 醋酸亮丙瑞林微球; 不孕; 体外受精-胚胎移植; 血药浓度

Effect of CYP3A4*1G gene polymorphism on serum concentration of leuprelin acetate microspheres in vitro fertilization embryo transfer (IVF) patients

LI Lihua¹, LV Jiayan², DI NAREER Dilidaxi¹, CHEN Yanmei¹, GUO Xin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Maternal and Child Care Service Center of Urumqi, Urumqi, Xinjiang, China, 830011; 2. Department of Reproductive Medicine, Maternal and Child Care Service Center of Urumqi, Urumqi, Xinjiang, China, 830011)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of CYP3A4*1G gene polymorphism on the pharmacodynamics and efficacy of leuprelin acetate microspheres in vitro fertilization-embryo transfer (IVF) patients. **Methods** A total of 45 infertility patients who underwent leuprelin downregulation treatment for in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) at Urumqi Maternal and Child Health Hospital from March to December 2022 were selected as the study subjects. The single nucleotide polymorphism of the CYP3A4*1G gene was detected using PCR and Sanger sequencing technology. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was used to detect the blood concentration of leuprelin acetate microspheres in the serum of patients after treatment. The relationship between gene single nucleotide polymorphism, blood concentration of leuprelin acetate microspheres, and hormone levels of patients was analyzed. **Results** The standard curve equation for leuprelin acetate microspheres in human serum was determined to be $Y=1.879 \times 10^{-2} \times X+3.352 \times 10^{-4}$ ($R^2=0.9993$). It was demonstrated that leuprelin acetate microspheres exhibited a strong linear relationship within the concentration range of 0.1~100 ng/mL. There was no significant differ-

基金项目:新疆维吾尔自治区“青年科技人才-乡村振兴”项目(WJWY-XCZX202225)

作者单位:1.乌鲁木齐市妇幼保健院药剂科,新疆,乌鲁木齐 830011

2.乌鲁木齐市妇幼保健院辅助生殖科,新疆,乌鲁木齐 830011

通信作者:郭鑫, E-mail: xjfyGCP@163.com

ence in serum leuprelin acetate microspheres concentration among patients with varying genotypes of *CYP3A4*1G* following treatment with leuprelin acetate microspheres at different time points ($P>0.05$). However, when patients with different genotypes of *CYP3A4*1G* were treated with leuprelin acetate microspheres, the levels of luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) varied significantly across genotypes ($P<0.05$).

Conclusion The ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry method is accurate and reliable, making it suitable for determining the concentration of leuprelin acetate microspheres in human blood. The *CYP3A4*1G* gene polymorphism was found to be correlated with LH and E2 hormone levels in patients undergoing treatment with leuprelin acetate microspheres.

[KEY WORDS] *CYP3A4*1G*; Leuprolide acetate microsphere; Infertility; In vitro fertilization-embryo transplantation; Blood concentration

世界卫生组织数据显示^[1],全球共有约17.5%的成年人口受不孕不育症影响。我国女性不孕不育症发病率也呈逐渐增高趋势^[2]。促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)常用于体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization-embryo transplantation, IVF-ET)患者的治疗^[3]。醋酸亮丙瑞林微球属于长效的GnRH-a,可用于治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤、不孕不育症等患者。研究发现^[4],醋酸亮丙瑞林微球降调的个体差异可能和遗传学有一定相关性,药物作用靶点及代谢通路酶的基因多态性会对降调效果产生一定的影响。本研究将通过检测*CYP3A4*1G*基因的多态性,探讨*CYP3A4*1G*基因多态性对醋酸亮丙瑞林微球药物代谢及疗效的影响,以期为临床使用醋酸亮丙瑞林微球治疗IVF患者给药方案和给药剂量提供一定参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年3月至12月于乌鲁木齐市妇幼保健院进行醋酸亮丙瑞林微球降调治疗的IVF-ET女性患者45例为研究对象,纳入标准:①年龄在22岁~38岁;②体质指数BMI<25 kg/m²;③不孕因素主要包括:输卵管因素、子宫内膜异位症、排卵障碍、卵巢因素、男方精液因素等;④非吸烟者。排除标准:①子宫异常者:子宫畸形、子宫肌腺症、粘膜下子宫肌瘤、宫腔粘连;②有不良孕史者;③卵巢切除术后者;④男方或女方染色体异常者;⑤有辅助生殖技术禁忌症或妊娠禁忌症;⑥精神疾病患者;⑦合并严重的心、肝、肾疾病者。研究纳入女性患者45例,平均年龄为(32.34±3.72)岁,其中汉族30例(65.62%),维吾尔族8例(18.75%),回族4例(9.37%),哈萨克族3例(6.25%)。*CYP3A4*1G*基因多态性分布情况为:

GG野生型纯合子25例(55%)、GA突变型杂合子9例(20%)、AA突变型纯合子11例(25%)。

本研究通过伦理审查,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 分组方法

患者入组后,对患者*CYP3A4*1G*基因型进行检测,比较GG组、GA组、AA组不同分组患者血药浓度。

1.3 用药方法

给予患者皮下注射用醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司,批准文号:国药准字H20093852,规格:3.75 mg)进行治疗,于患者月经周期开始的第1天给药,剂量3.75 mg,皮下注射,14~21天后检查降调效果。

1.4 标本采集及DNA提取

采集患者用药前静脉血样4 mL,置于EDTA抗凝管中,采用天根生化科技(北京)有限公司DNA提取试剂盒,按照说明书步骤提取DNA。采集患者用药前后非抗凝血液样本4 mL,进行卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)和孕酮(progesterone, P)测定。

1.5 引物设计及合成

使用Oligo7软件设计PCR引物,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。见表1。

1.6 PCR扩增及Sanger测序

将2×Super Taq PCR Master Mix 25 μL、正向/反向引物1 μL、DNA模板1 μL、ddH₂O 21 μL混合,依次加入0.2 mL的PCR反应管中,反应总体积为50 μL。PCR反应条件为:94℃ 3 min; 94℃ 30 s、55.2℃ 30 s、72℃ 17 s, 35个循环; 72 min 5 min; 4℃保温,应用ABI Quant Studio™ 6 PCR System扩增。

表1 基因引物序列

Table 1 The Primer sequences of Gene

基因	引物序列(5→3')
<i>CYP3A4*1G</i>	F: CTCCTTTCAGCTCTGTCCGA R: TTCTCCTGGGAAGTGGTGAG
<i>GAPDH</i>	F: ACTTTGGTATCGTGGGAAGGACTCAT R: GTTTTCTAGACGGCAGGTCAGG

1.7 患者血浆浓度测定方法的建立与验证

1.7.1 药品与试剂

注射用醋酸亮丙瑞林微球,上海丽珠制药有限公司,生产批号:A230501,批准文号:国药准字H200093852。甲酸、甲醇均为色谱纯。阿拉瑞林,大连美仑生物,批号:MB1005-1。

1.7.2 仪器

TSQ QUANTIS 超高效液相色谱三重四极杆串联质谱仪:赛默飞世尔科技(中国)有限公司;离心机:Sigma公司,型号4-K5L;涡旋仪:德国IKA公司,型号MS 3 basic;天平:赛多利斯公司,型号BAS224S。

1.7.3 色谱条件和血清样品处理

1.7.3.1 色谱条件 色谱、质谱仪内标法定量;色谱柱 Waters BEH C18(2.1 mm*100 mm, 1.7 μm), ESI+/SRM 模式,柱温:35℃,进样量为5 μL,电喷雾电压:3.5 kV;离子传输杆温度:325℃。

流动相A为0.1%甲酸,流动相B为甲醇;流速为0.3 mL·min⁻¹,梯度洗脱程序:0~1.0 min,20%B;1.0~2.0 min,20%~60%B;2.0~2.6 min,60%B;2.6~4.0 min,60%~80%B;4.0~4.2 min,80%B;4.2~4.3 min,80%~98%B;4.3~5.0 min,98%B;5.0~5.1 min;98%~20%B;5.1~6.0 min,20%B,比例升降变化均为线速变化。

1.7.3.2 溶液配制 标准曲线和质控溶液的制备:精密称取醋酸亮丙瑞林微球标准品10 mg置于5 mL容量瓶中,加入超纯水进行溶解并稀释至刻度,制备成2.0 mg·mL⁻¹的储备液。内标溶液的制备:称取阿拉瑞林对照品5 mg置于5 mL容量瓶中,加入超纯水进行溶解并稀释至刻度,配制成1.0 mg·mL⁻¹的储备液,用稀释液稀释成10 μg·mL⁻¹的阿拉瑞林溶液。

1.7.3.3 血清样品处理 将冷冻样品在室温下解冻,移取300 μL血浆样品、30 μL内标液(阿拉瑞林)及1 500 μL丙酮于2 mL离心管中。涡旋混合10 min,15 000 r离心10 min,离心半径为15 cm,

取上清液于离心管中,在氮气保护下于40℃吹至近干。在浓缩液中加入300 μL甲醇:水:甲酸=60:40:0.08(体积比)复溶,15 000 r离心10 min,取上清液于自动进样瓶中,涡旋后取5 μL进样至液质。

1.7.4 方法学考察

1.7.4.1 专属性 采用上述实验方法,分别取空白血浆、3种分析物与内标的混合溶液、加入3种分析物和内标的空白血浆、给药后的患者血浆加上内标溶液。

1.7.4.2 标准曲线与定量下限制备 精密称取醋酸亮丙瑞林微球标准品10 mg置于5 mL容量瓶中,加入超纯水进行溶解并稀释至刻度,制备成2.0 mg·mL⁻¹的储备液。用稀释液(甲醇:水:甲酸=60:40:0.08,体积比)对其进行逐级稀释,配制醋酸亮丙瑞林微球系列标准溶液的浓度依次为0.50、2.0、5.0、10.0、20.0、50.0和100.0 ng·mL⁻¹。以待测物浓度为横坐标,待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标,用加权最小二乘法进行回归计算,得出直线回归方程,即为标准曲线。

1.7.5 给药后血药浓度的研究

患者入组后,在给药后4 h、14 d、21 d、28 d静脉采血,每次取血4 mL于肝素管中,3 000 rpm离心10 min,离心半径为15 cm,分离上层血浆,-80℃储存备用。采用建立的HPLC法测定血清中醋酸亮丙瑞林微球的浓度。

1.8 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验,多组间数据比较采用方差分析方法;不符合方差分析的采用Kruskal-Wallis H检验;以Hardy-Weinberg平衡检查样本是否具有群体代表性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

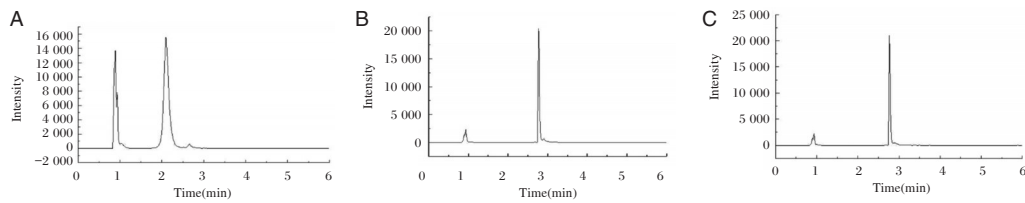
2 结果

2.1 UPLC-MS/MS法专属性

UPLC法色谱条件下,内标和醋酸亮丙瑞林微球分别能与血清中其他成分完全分离。色谱图见图1。

2.2 UPLC-MS/MS法样本标准曲线

以醋酸亮丙瑞林微球峰面积与内标峰面积之比对浓度进行线性回归,得出回归方程为: $Y = 1.879 * e^{-2} * X + 3.352 * e^{-4}$ ($R^2 = 0.9993$),在0.1~100 ng/mL浓度范围呈良好的线性关系,定量下限为0.1 ng/mL。见图2。



注:A阿拉瑞林内标图;B醋酸亮丙瑞林微球外标图(定量离子);C醋酸亮丙瑞林微球外标图(定性离子)。

图1 醋酸亮丙瑞林微球超高效液相色谱-质谱联用色谱图

Figure 1 The high performance liquid chromatography datomycin of Leuprolide

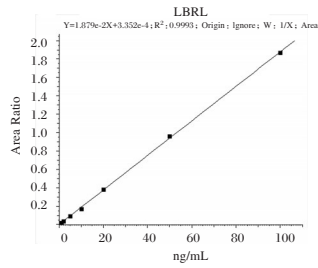


图2 UPLC标准曲线图

Figure 2 The high performance liquid of standard curve diagram

2.3 等位基因频率和 Hardy-Weinberg 平衡检验

入组患者中 *CYP3A4*1G*、等位基因频率, 抽样样本符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P>0.05$)。

2.4 不同时间 *CYP3A4*1G* 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球血药浓度情况

不同基因型患者接受注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗后 4 h、14 d、28 d、35 d 血药浓度比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表1 不同时间 *CYP3A4*1G* 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球血药浓度情况比较 [$M(P25, P75)$, ng/mL]

Table 1 Comparison of serum leprerelin concentration in *CYP3A4*1G* patients with different genotypes at different time [$M(P25, P75)$, ng/mL]

时间	GG	GA	AA	H 值	P 值
4 h	12.47 (9.47, 16.09)	17.33 (17.33, 17.35)	7.62 (5.88, 21.04)	2.455	0.293
14 d	1.10(1.05, 1.31)	1.06(1.06, 1.08)	1.11(0.94, 1.37)	0.104	0.949
28 d	0.77(0.60, 0.77)	0.71(0.71, 0.73)	0.74(0.65, 0.86)	0.278	0.870
35 d	0.08(0.06, 0.09)	0.07(0.07, 0.09)	0.09(0.06, 0.09)	0.933	0.627

2.5 *CYP3A4*1G* 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球治疗前激素水平情况

三组不同基因型患者激素水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.6 *CYP3A4*1G* 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球治疗后激素水平情况

不同基因间 LH、E2 激素水平比较差异具有统

表2 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球治疗前激素水平情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Hormone levels in patients with different genotypes before leprerelin treatment ($\bar{x} \pm s$)

激素指标	GG	GA	AA	F 值	P 值
FSH	7.79±2.09	6.41±4.30	6.16±2.54	1.050	0.363
LH	3.82±1.61	3.73±2.33	4.10±3.30	0.060	0.942
E2	81.00±49.49	66.55±52.66	72.79±42.88	0.210	0.812
P	1.38±1.01	1.07±0.92	1.00±0.74	0.630	0.542

计学意义 ($P<0.05$), 不同基因型间 FSH、P 激素水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 不同基因型两两间激素水平, 比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 3。

表3 不同基因型患者醋酸亮丙瑞林微球治疗后激素水平情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Hormone levels in patients with different genotypes after leprerelin treatment ($\bar{x} \pm s$)

激素指标	GG	GA	AA	F 值	P 值
FSH	3.26±2.09	2.92±0.68	3.16±1.39	5.760	0.050
LH	1.12±0.75	0.84±0.17	1.10±0.69	7.041	0.030
E2	17.69±12.02	14.60±3.97	29.32±16.38	11.946	0.003
P	1.51±1.47	0.76±0.52	0.91±0.97	4.343	0.114

2.7 醋酸亮丙瑞林微球治疗后不同直径卵泡所占百分比

治疗前 2~4 mm 的卵泡占 75.29%, 治疗后占 53.21%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗前 4.1~6 mm 占 15.29%, 治疗后占 42.21%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表4 醋酸亮丙瑞林微球治疗前后不同直径卵泡所占百分比

Table 4 Percentage of follicles with different diameters before and after leprerelin treatment

时间	2~4 mm (%)	4.1~6 mm (%)	6.1 mm 以上 (%)
治疗前	75.29	15.29	9.05
治疗后	53.21	42.21	4.58
χ^2 值	9.639	17.887	1.229
P 值	0.002	<0.001	0.268

3 讨论

研究发现^[5],小剂量的 GnRH-a 能够促进垂体分泌,改善卵母细胞质量,提高妊娠率。醋酸亮丙瑞林微球可以促进卵泡刺激素和黄体生成素的释放,改善妊娠结局^[6]。临床上主要以卵泡大小、子宫内膜厚度、FSH、LH、E₂、P 作为监测降调效果指标^[7]。采用 3.75 mg 长效 GnRH-a 垂体降调后进行 IVF-ET,能够在不增加 Gn 剂量和时间的条件下,缩短卵泡间大小差异,改善卵巢的反应性,提高妊娠率和活产率^[8]。

由于个体间对 GnRH-a 降调敏感性存在差异,不同的患者获得的垂体降调效果不同。单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) 的存在可造成不同个体对药物的敏感性不同^[9]。近年来,国内外研究^[10]先后报道 *CYP3A4* 基因存在基因多态性,在中国人群中 *CYP3A4*3*、*CYP3A4*4*、*CYP3A4*5* 和 *CYP3A4*18* 为 *CYP3A4* 主要突变体基因型。*CYP3A4*1G* 是 *CYP3A4* 的等位基因,在中国汉族人群的突变频率为 22.1%~37%^[11]。承华薇等^[12]研究发现,*CYP3A4*1G* 突变型的患者对疼痛的耐受程度降低,手术镇痛过程中需要注射的镇痛药物剂量高于非突变型患者。Hutson 等^[13]通过红霉素呼气试验检测醋酸亮丙瑞林微球治疗前后患者 *CYP3A4* 酶活性,发现药物去势后 *CYP3A4* 活性变化的程度和方向变化很大。

本研究结果发现,醋酸亮丙瑞林微球治疗后,不同基因型患者中血药浓度有所不同,GA 型治疗 4 h 后、AA 型治疗 14 d 后、GG 型治疗 28 d 后、AA 型治疗 35 d 后血药浓度分别在各组中最高,但是比较差异无统计学意义,该结果可能与研究选取的人群及样本量有关。比较不同基因型患者接受醋酸亮丙瑞林微球治疗前 FSH、LH、E₂、P 激素指标变化情况,未发现差异具有统计学意义。而观察治疗后患者激素水平变化情况,发现 GG 型患者 LH 激素高于 AA 型患者和 GA 型患者,E₂ 激素在 AA 型患者患者中最高,在 GA 型患者中最低。这表明不同基因型患者在接受醋酸亮丙瑞林微球治疗后激素水平存在一定差异,这可能与不同基因型个体药物代谢情况有关。研究醋酸亮丙瑞林微球治疗后卵泡变化情况,比较治疗前后不同直径卵泡所占百分比,2~4 mm 直径的卵泡在治疗后由占 75.29% 降至 53.21%,4.1~6 mm 直径卵泡在治疗后由 15.29%

增长至 42.21%,4.1~6 mm 直径卵泡比例明显增多。表明在治疗后 FSH、LH、E₂ 激素水平有所降低,但是卵泡的生长还在继续。而这些指标都是评价降调效果的重要监测指标,说明醋酸亮丙瑞林微球治疗后,可以使性腺激素分泌受到抑制,降低垂体的活性,这对提高患者妊娠率有重要意义。该研究结果和郝苗苗等^[14]研究的 GnRH-a 治疗可以提高 IVF-ET 患者临床妊娠率结果趋势相符。

综上所述,本研究表明 *CYP3A4*1G* 基因多态性对 IVF 患者接受醋酸亮丙瑞林微球治疗后激素水平存在一定的影响。*CYP3A4*1G* 基因检测可以用于指导 IVF 患者个体化降调治疗方案的优化,从而提高不孕患者的妊娠率,具有一定临床价值。

参考文献

- [1] 罗桂英,王春艳,袁爱群,等. 不孕不育症病人遗传咨询认知-行为问卷研制及影响因素分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48 (2): 246-250+255.
- [2] 赵雅琪,宋学龙,覃金艳,等. 人型支原体感染与中国育龄妇女不孕症相关性的 Meta 分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23 (11): 827-834.
- [3] 康宜凡,王治鸿,杨园. 促性腺激素释放激素激动剂在黄体支持中的研究进展 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14 (10): 6-9, 22.
- [4] Kim J S, Shim S, Yee J, et al. Effects of *CYP3A4*22* polymorphism on trough concentration of tacrolimus in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1201083.
- [5] 祝珊珊,张昌军. 卵泡期长效方案与高孕激素下促排卵方案来源囊胚在冻融胚胎移植中应用促性腺激素释放激素激动剂降调-激素替代治疗内膜准备方案的临床效果 [J]. 中国性科学, 2021, 30(4): 109-112.
- [6] 陶识博. 重组人生长激素+注射用醋酸亮丙瑞林微球预处理对再行 IVF-ET 助孕患者胚胎质量及妊娠率的影响 [J]. 疾病监测与控制, 2022, 16(1): 19-21.
- [7] 邹亦庐,郭玉佳,刘奇才,等. 来曲唑片联合尿源性促卵泡生成素在高龄低反应患者高孕酮微刺激促排卵方案中的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (12): 1699-1703.
- [8] 黄欣慰,徐璞. 多囊卵巢综合征不孕患者应用 GnRH-a 与 hCG 诱导卵泡成熟促排卵效果比较 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 899-902.
- [9] 朱丽,魏兵,廖世峨,等. 药物代谢酶细胞色素 P450 单核苷酸多态性影响哮喘儿童吸入皮质醇激素疗效研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(5): 536-543.
- [10] Du J, Yu L, Wang L, et al. Differences in *CYP3A4*1G* genotype distribution and haplotypes of *CYP3A4*, *CYP3A5* and *CYP3A7* in 3 Chinese populations [J]. Clin Chim Acta, 2007, 383(1): 172-174.

(下转第 2068 页)

肺结核患者血清 *miR-146a* 表达变化及临床意义

费劲萌 刘红艳* 姬文兰 李伟 胡萍

[摘要] 目的 探讨血清 *miR-146a* 表达水平与活动性肺结核发生的相关性及临床意义。方法 选取2019年5月至2020年12月于陕西省结核病防治院确诊的结核分枝杆菌潜伏感染者127例(感染组)、活动性肺结核患者140例(活动性肺结核组)、非活动性肺结核患者127例(非活动性肺结核组)及同期健康体检者135名(对照组)。检测血清 *miR-146a*、白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)水平以及血沉,采用多因素 Logistic 回归分析活动性肺结核与相关指标的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析 *miR-146a* 对活动性肺结核的诊断价值。**结果** 血沉及血清 IL-6、PCT、CRP 表达水平由高至低依次为:感染组>活动性肺结核组>非活动性肺结核组>对照组,血清 *miR-146a* 表达水平由高至低依次为:对照组>非活动性肺结核组>活动性肺结核组>感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。活动性肺结核痰涂阳性患者血沉及血清 IL-6、PCT、CRP 表达水平明显高于痰涂阴性,血清 *miR-146a* 表达水平明显低于痰涂阴性,差异有统计学意义($P<0.05$)。活动性肺结核患者治疗后血沉及血清 IL-6、PCT、CRP 表达水平均明显低于治疗前,血清 *miR-146a* 表达水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血沉及血清 PCT、CRP、*miR-146a* 均是出现活动性肺结核的影响因素($P<0.05$)。ROC 结果显示,*miR-146a* 诊断活动性肺结核的 AUC 为 0.848(95%CI:0.799~0.896),敏感度为 0.843,特异度为 0.764。**结论** *miR-146a* 在肺结核患者血清中的表达水平显著降低,其降低与痰涂阳性有关。

[关键词] 肺结核; *miR-146a*; 表达; 临床意义

The change of serum *miR-146a* expression in patients with pulmonary tuberculosis and its clinical significance

FEI Jingmeng, LIU Hongyan*, JI Wenlan, LI Wei, HU Ping

(Department of Tuberculosis, Shaanxi Tuberculosis Prevention and Treatment Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710100)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum *miR-146a* expression and the occurrence of active pulmonary tuberculosis and its clinical significance. **Methods** A total of 127 cases with latent infection of *Mycobacterium tuberculosis* (infection group), 140 cases of active pulmonary tuberculosis (active pulmonary tuberculosis group), 127 cases of inactive pulmonary tuberculosis (inactive pulmonary tuberculosis group) and 135 cases of individuals undergoing healthy physical examinations (control group) were selected at our hospital from May 2019 to December 2020. Serum levels of *miR-146a*, interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and ESR were examined. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the relationship between active pulmonary tuberculosis and the related indicators. The diagnostic value of *miR-146a* for active tuberculosis was assessed using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** ESR and serum IL-6, PCT, and CRP expression levels were ranked in the following order from high to low: infection group > active pulmonary tuberculosis group > inactive pulmonary tuberculosis group > control group, and serum *miR-146a* expression levels were in the following order from high to low: control group > inactive pulmonary tuberculosis group > active pulmonary tuberculosis group > infection

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023SF-276)

作者单位:陕西省结核病防治院结核内科,陕西,西安 710100

*通信作者:刘红艳, E-mail:liuhongyan5673@sina.com

group, there was a significant difference between the two groups ($P<0.05$). ESR and the expression levels of serum IL-6, PCT, and CRP in patients with positive sputum smear were significantly higher than those in patients with negative sputum smear ($P<0.05$). The expression level of serum *miR-146a* was significantly lower in patients with positive sputum smear, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, ESR and the expression levels of serum IL-6, PCT, and CRP in patients with active pulmonary tuberculosis were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and the expression level of serum *miR-146a* was significantly higher than those before treatment, the differences are statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that ESR, serum PCT, CRP, and *miR-146a* were all influential factors in the occurrence of active pulmonary tuberculosis ($P<0.05$). The ROC results showed that the AUC of *miR-146a* for the diagnosis of active tuberculosis was 0.848 (95% CI: 0.799-0.896), with a sensitivity of 0.843 and a specificity of 0.764. **Conclusion** The expression level of *miR-146a* in the serum of patients with pulmonary tuberculosis was significantly decreased, and this decrease was found to be the positive sputum smear.

[KEY WORDS] Pulmonary tuberculosis; *MiR-146a*; Expression; Clinical significance

结核病是一种由结核分枝杆菌引起的慢性呼吸道传染性疾病,常累及多个脏器,以肺部结核感染为常见^[1]。患者发病时后出现低热、盗汗、乏力、呼吸困难等症状,严重影响患者的生命安全及生活质量。因此,及时、准确的病情评估对于结核病的治疗工作具有重要意义^[2-3]。微小RNA (microRNA, miRNA)是广泛存在于真核细胞内的一类非编码单链RNA,主要通过其序列互补结合的方式调控相关靶基因的表达,在细胞的增殖、凋亡、分化等多种生物学过程中发挥重要作用。近年来的研究表明^[4-5],miRNA与结核病的发生发展联系密切。*miR-146a*是miRNA中的一员,与机体免疫功能调节联系密切,其表达降低与机体炎症反应加重有关,研究表明^[6],*miR-146a*与肺结核联系密切。本研究将在前人研究的基础上探究*miR-146a*在肺结核患者血清中表达及其临床价值,以期能为临床治疗肺结核提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2019年5月至2020年12月于陕西省结核病防治院初诊并接受治疗的140例活动性肺结核感染患者为活动性肺结核组,平均年龄(43.78±8.30)岁;男性78例,女性62例。选取同期本院结核分枝杆菌潜伏感染者127例作为感染组,非活动性肺结核患者127例为非活动性肺结核组,及健康体检者135名为对照组。感染组平均年龄(43.02±9.84)岁;男性71例,女性56例。非活动性肺结核组平均年龄(42.89±9.37)岁;男性69例,女性58例。对照组平均年龄(43.65±10.29)岁;男性75例,

女性60例。本研究经院道德伦理委员会批准通过,且研究取得患者或家属的知情同意并签字。

感染组纳入标准:γ-干扰素释放试验结果呈阳性,但无结核病症状、体征、影像学等依据的病例。活动性肺结核组纳入标准:①所有肺结核患者均经过结核菌素试验、X线检查等确诊,符合肺结核诊断标准者^[7];②无获得性免疫缺陷综合征等;③无严重肝、肾功能障碍,临床资料完整。非活动性肺结核组纳入标准:①痰抗酸染色涂片试验呈阴性,痰结核分枝杆菌培养呈阴性;②经X线检查病灶无变化;③符合《临床诊治指南:呼吸病学分册》^[8]中相关诊断标准。感染组和活动性肺结核患者排除标准:①近期有感染病史;②肺炎、肺癌等相似病症的疾病;③近期酗酒。非活动性肺结核组排除标准:①既往有结核病史;②伴有其他肺部疾病;③伴有恶性肿瘤疾病;④伴有其他严重感染病。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集

收集入院时受试者年龄、性别、体质指数、糖尿病^[9](空腹血糖≥7.0 mmol/L或葡萄糖负荷试验2 h血糖≥11.1 mmol/L)及吸烟(近6个月内每日吸烟至少1支)情况。

1.2.2 血液样品预处理

感染组、活动性肺结核组、非活动性肺结核组于治疗前,对照组于体检时采集空腹外周静脉血3 mL,并采集活动性肺结核组患者治疗6个月后空腹外周静脉血3 mL,室温静置20 min后在5 180 r/m、离心半径10 cm、4℃的条件下离心10 min,收集血清于-80℃冰箱保存备用。

1.2.3 血清 *miR-146a* 的表达水平检测

利用RNA提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)提取受试者血清总RNA,用逆转录试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)逆转录得到cDNA。采用实时荧光定量PCR法(real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR)对 *miR-146a* 进行扩增。qRT-PCR反应体系(20 μ L):miScript SYBR Green Mix 10 μ L, 50 ng/ μ L的cDNA 2 μ L, 上游引物(10 μ M) 1 μ L, 下游引物 1 μ L, ddH₂O 6.0 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性 90 s;95 $^{\circ}$ C变性 30 s,62 $^{\circ}$ C退火 30 s,40个循环;72 $^{\circ}$ C延伸 15 s。采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法对血清 *miR-146a* 表达水平进行定量分析。*miR-146a* 及内参 *U6* 的引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。见表1。

1.2.4 相关指标检测

采用酶联免疫吸附实验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的表达水平。操作步骤严格按照各自试剂盒说明书进行。IL-6、PCT、CRP试剂盒分别购自北京索莱宝科技有限公司、酶联生物科技有限公司及上海广锐生物科技有限公司。采用魏氏法测定血沉。

1.3 统计学方法

利用SPSS 23.0统计学软件分析数据。呈正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表述,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,采用SNK-*q* 法进行两两比较;非正态分布的计量资料用 [$M(P_{25}, P_{75})$]表述,采用Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis *H* 检验,采用Nemenyi法多重比较;计数资料用 *n*(%)描述,行 χ^2 检验;

采用多因素Logistic回归分析活动性肺结核与相关指标的关系;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 *miR-146a* 对活动性肺结核的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较

四组年龄、体质指数及男性、糖尿病、吸烟比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 四组血清指标比较

血沉及血清IL-6、PCT、CRP在4组受试者中的表达水平依次为:感染组>活动性肺结核组>非活动性肺结核组>对照组,血清 *miR-146a* 在4组受试者中的表达水平依次为:对照组>非活动性肺结核组>活动性肺结核组>感染组,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 活动性肺结核痰涂阴性与阳性患者血清指标比较

活动性肺结核痰涂阳性患者血沉及血清IL-6、PCT、CRP表达水平明显高于痰涂阴性,血清 *miR-146a* 表达水平明显低于痰涂阴性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 活动性肺结核患者治疗前后血清指标比较

活动性肺结核患者治疗后血沉及血清IL-6、PCT、CRP表达水平均明显低于治疗前,血清 *miR-146a* 表达水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 多因素Logistic回归分析活动性肺结核与相关指标的关系

以是否出现活动性肺结核为因变量,以IL-6、

表1 qRT-PCR引物序列

Table 1 qRT-PCR primer sequence

项目	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
<i>miR-146a</i>	GTGCAGGGTCCGAGGT	CGGCGGTGAGAAGTGAATTCC
<i>U6</i>	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	CTCACACCGTGTCTGTTCCA

表2 四组一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 2 Comparison of general data of subjects in the four groups [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	体质指数(kg/m ²)	糖尿病	吸烟
对照组	135	43.65 \pm 10.29	75(55.56)	22.05 \pm 1.50	18(13.33)	31(22.96)
感染组	127	43.02 \pm 9.84	71(55.91)	21.77 \pm 1.38	19(14.96)	40(31.50)
活动性肺结核组	140	43.78 \pm 8.30	78(55.71)	21.98 \pm 1.29	24(17.14)	45(32.14)
非活动性肺结核组	127	42.89 \pm 9.37	69(54.33)	22.13 \pm 1.47	20(15.75)	39(30.71)
χ^2/F 值		0.293	0.079	1.526	0.800	3.581
<i>P</i> 值		0.830	0.994	0.207	0.849	0.310

表3 四组血清指标比较 [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

Table 3 Comparison of serum indexes of subjects in the four groups [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

组别	n	IL-6(ng/L)	PCT(μg/L)	血沉(mm/h)	CRP(mg/L)	miR-146a
对照组	135	29.14(22.07, 35.97)	0.11(0.03, 0.15)	12.97±4.18	1.34(1.02, 1.86)	1.02±0.26
感染组	127	92.58(71.26, 108.33) ^a	0.49(0.16, 0.67) ^a	50.89±13.03 ^a	6.28(4.57, 6.95) ^a	0.31±0.08 ^a
活动性肺结核组	140	76.67(64.99, 88.52) ^{ab}	0.42(0.14, 0.56) ^{ab}	44.62±12.85 ^{ab}	5.71(4.38, 6.60) ^{ab}	0.38±0.10 ^{ab}
非活动性肺结核组	127	51.09(43.93, 58.69) ^{abc}	0.25(0.08, 0.39) ^{abc}	31.50±9.24 ^{abc}	3.50(2.27, 4.39) ^{abc}	0.72±0.23 ^{abc}
H/F值		127.163	239.910	341.484	184.542	420.546
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05;与感染组比较,^bP<0.05;与活动性肺结核组比较,^cP<0.05。

表4 活动性肺结核痰涂阴性与阳性患者血清指标比较 [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

Table 4 Comparison of serum indexes between negative and positive patients with active pulmonary tuberculosis sputum smear [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

组别	n	IL-6(ng/L)	PCT(μg/L)	血沉(mm/h)	CRP(mg/L)	miR-146a
痰涂阴性	35	62.88(50.14, 75.31)	0.30(0.09, 0.43)	37.03±10.36	4.41(3.06, 5.93)	0.54±0.16
痰涂阳性	105	81.27(67.35, 90.29)	0.46(0.18, 0.59)	47.15±13.68	6.14(4.82, 7.07)	0.33±0.08
U/t值		6.249	6.457	4.007	5.926	10.198
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 活动性肺结核患者治疗前后血清指标比较 [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

Table 5 Comparison of serum indexes in patients with active pulmonary tuberculosis before and after treatment [M(P25, P75), (x̄ ± s)]

治疗时间	n	IL-6(ng/L)	PCT(μg/L)	血沉(mm/h)	CRP(mg/L)	miR-146a
治疗前	140	76.67(64.99, 88.52)	0.42(0.14, 0.56)	44.62±12.85	5.71(4.38, 6.60)	0.38±0.10
治疗后	140	54.21(40.73, 60.11)	0.29(0.10, 0.42)	35.27±8.91	4.05(2.94, 5.13)	0.59±0.16
U/t值		3.808	7.056	7.075	3.197	13.169
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PCT、血沉、CRP、miR-146a为自变量。将差异有统计学意义的变量(IL-6、PCT、血沉、CRP、miR-146a)全部纳入进行回归分析,结果显示,血沉及血清PCT、CRP、miR-146a水平均是出现活动性肺结核的影响因素(P<0.05)。见表6。

2.6 miR-146a对活动性肺结核的诊断价值

ROC结果显示,miR-146a诊断活动性肺结核的AUC为0.848(95%CI:0.799~0.896),敏感度为0.843,特异度为0.764,截断值为0.55。见图1。

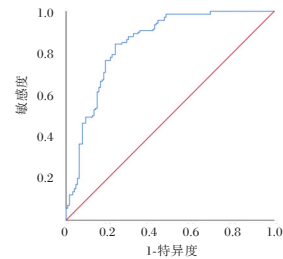


图1 ROC曲线图

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

肺结核是结核分枝杆菌感染引起的呼吸系统传染病,多发于老年人、慢性呼吸道疾病等^[10]。

本研究旨在探讨与肺结核相关的指标,辅助临床进行诊断及病情评估。

miRNA是一类小非编码RNA,是细胞增殖、分化、发育、凋亡等多种细胞活动的调节因子,在

表6 多因素Logistic回归分析活动性肺结核与相关指标的关系

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between active pulmonary tuberculosis and related indicators

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	P值	OR值	95% CI
IL-6	连续变量	0.345	0.413	0.698	0.404	1.412	0.628~3.172
PCT	连续变量	0.561	0.226	6.157	0.013	1.752	1.125~2.728
血沉	连续变量	0.931	0.328	8.056	0.005	2.537	1.334~4.825
CRP	连续变量	0.679	0.169	16.145	0.020	1.972	1.416~2.746
miR-146a	连续变量	-0.55	0.025	493.064	<0.001	0.547	0.603~0.574

病毒感染等多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用^[11]。*miR-146a*是miRNA家族成员,具有降低炎症细胞因子、保护感染细胞免受炎症损伤的作用,其不仅在机体免疫调节等活动中发挥重要作用,与肺结核发病也有一定的相关性^[12-13]。本研究结果显示,血清*miR-146a*表达水平由高至低依次为:对照组>非活动性肺结核组>活动性肺结核组>感染组,且活动性肺结核痰涂阳性患者血清*miR-146a*表达水平较痰涂阴性患者低;而IL-6、CRP、PCT等细胞因子的表达趋势则与之相反。IL-6、CRP、PCT等因子对于维持细胞免疫活动具有重要意义,其表达水平的升高会促进细菌、真菌等感染性疾病的发生^[14-15]。结果提示*miR-146a*、IL-6、PCT、CRP与肺结核的发生以及活动性肺结核患者病情有关。

进一步研究发现,活动性肺结核患者治疗后血沉及血清IL-6、PCT、CRP表达水平均明显低于治疗前,而血清*miR-146a*表达水平升高。结合多因素Logistic回归分析结果来看,PCT、CRP、*miR-146a*表达水平均是活动性肺结核的影响因素。进一步ROC曲线分析结果显示,*miR-146a*诊断活动性肺结核的AUC为0.848(95%CI:0.799~0.896),敏感度为0.843,特异度为0.764。提示血清*miR-146a*对活动性肺结核具有一定的诊断价值,通过检测*miR-146a*对防止结核分枝杆菌潜伏感染者向活动性肺结核发展有积极意义。

综上所述,*miR-146a*在肺结核患者血清中的表达水平显著降低,其降低与痰涂阳性有关。

参考文献

- [1] Starshinova A, Malkova A, Zinchenko Y, et al. New laboratory criteria of the autoimmune inflammation in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis[J]. Clin Immunol, 2021, 9(1): 108724-108732.
- [2] Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, et al. A systemic review on tuberculosis[J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(3): 295-311.
- [3] Galvin J, Tiberi S, Akkerman O, et al. Pulmonary tuberculosis in intensive care setting, with a focus on the use of severity scores, a multinational collaborative systematic review[J]. Pulmonology, 2022, 28(4): 297-309.
- [4] Chen YC, Lee CP, Hsiao CC, et al. MicroRNA-23a-3p Down-Regulation in Active Pulmonary Tuberculosis Patients with High Bacterial Burden Inhibits Mononuclear Cell Function and Phagocytosis through TLR4/TNF- α /TGF- β 1/IL-10 Signaling via Targeting IRF1/SP1[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8587-8604.
- [5] Çavuşoğlu C, Çoğulu Ö, Durmaz A, et al. Investigation of miRNA and cytokine expressions in latent tuberculosis infection and active tuberculosis[J]. Turk J Med Sci, 2022, 52(3): 649-657.
- [6] ZKalaycı Yüksek F, Kığı C, et al. Association between active pulmonary tuberculosis and circulating microRNAs: a preliminary study from Turkey[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(4): 1894-1904.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.肺结核基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [8] 中华医学会.临床诊疗指南.呼吸病学分册[M].北京:人民卫生出版社, 2012.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [10] 秦坤,李莉,邓婷婷,等.肺结核预后血清学指标研究进展[J].分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2): 391-394.
- [11] 柯晓仙,杨雪,黄学,等.核酸MALDI-TOF MS检测在肺结核诊断中的价值[J].保健医学研究与实践, 2024, 21(6): 49-54+72.
- [12] 仇学梅,李鑫,刘锐.非编码RNA与先天免疫信号调控[J].四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 20-27.
- [13] Fei Y, Chaulagain A, Wang T, et al. miR-146a down-regulates inflammatory response by targeting TLR3 and TRAF6 in Cocksackievirus B infection[J]. RNA, 2020, 26(1): 91-100.
- [14] 戴焯焯.肺结核患者血清高密度脂蛋白胆固醇,白细胞介素-6,高敏C-反应蛋白/白蛋白比值和降钙素原水平的临床研究[J].中国卫生检验杂志, 2019, 29(18): 2251-2253.
- [15] 冯雄,郑友彬.活动性肺结核患者血清超敏C反应蛋白血清水平变化与预后关系分析[J].河北医学, 2020, 26(8): 1260-1264.
- [11] 王晓雯,曾苏.人细胞色素P450 3A4突变体CYP3A4.3, CYP3A4.4, CYP3A4.5和CYP3A4.18重组酶的异源表达与活性[J].中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(6): 456-463.
- [12] 承华薇,曾蓉,李冬冬.CYP3A4*1G、COMT val158met、OPRM1A118G基因多态性对胃癌患者术后舒芬太尼镇痛效应的影响[J].实用药物与临床, 2021, 24(1): 33-37.
- [13] Hutson PR, Oettel K, Douglas J, et al. Effect of medical castration on CYP3A4 enzyme activity using the erythromycin breath test[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(3): 373-377.
- [14] 郝苗苗,张燕,包俊华.长效与短效GnRH-a激动剂长方案对体外受精-胚胎移植患者对卵泡期、黄体期的指标影响对比研究[J].吉林医学, 2019, 40(9): 1998-2000.

(上接第2063页)

术前衰弱对老年患者全髋关节置换术后转归的影响

陈思敏^{1,2} 张楠² 张蕾² 张煜晟² 张茂银^{2*}

[摘要] **目的** 探讨术前衰弱对老年患者全髋关节置换术后转归的影响。**方法** 以2020年1月至2023年9月江苏省于徐州医科大学附属医院收治的116例行全髋关节置换术的老年患者为研究对象,并根据衰弱筛查量表(FRAIL)分为衰弱组(37例)和非衰弱组(79例),比较两组患者不同时间点膝关节功能恢复情况、疼痛情况、膝关节屈曲度、血清白介素1 β (IL-1 β),白介素21(IL-21)水平。分析FRAIL水平与膝关节功能恢复情况、AKS、膝关节屈曲度、疼痛情况、IL-1 β 、IL-21水平相关性。**结果** 术后第14 d、1个月、3个月,两组美国膝关节协会评分表(AKS)评分及膝关节屈曲度均有所增加($P<0.05$),且各时间点衰弱组AKS评分及膝关节屈曲度均低于非衰弱组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后第3 d、7 d、14 d、1个月、3个月,两组修订版面部表情疼痛量表(FPS-R)评分有所下降($P<0.05$),且各时间点衰弱组FPS-R评分低于非衰弱组,差异有统计学意义($P<0.05$);术前两组IL-1 β 及IL-21水平比较差异无统计学意义($P<0.05$);术后3 d、7 d,两组IL-1 β 、IL-21水平有所上升,而术后第14 d、1个月、3个月,两组IL-1 β 、IL-21水平有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且术后3 d、7 d、14 d、1个月衰弱组水平与非衰弱组水平差异有统计学意义($P<0.05$);各时间点,FRAIL评分与AKS评分、膝关节屈曲度呈负相关($P<0.05$),而与FRS-R、IL-1 β 、IL-21水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** 衰弱与老年患者全髋关节置换术后疼痛感及炎症反应存在相关性,提示全髋关节置换术患者需及时行术前衰弱评估。

[关键词] 衰弱;老年;全髋关节置换术;疼痛

Effect of frailty on outcome after total hip replacement in elderly patients

CHEN Simin^{1,2}, ZHANG Nan², ZHANG Lei², ZHANG Yusheng², ZHANG Maoyin^{2*}

(1. School of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000; 2. Jiangsu Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Department of Anesthesiology, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of preoperative frailty on the outcome of total hip arthroplasty in elderly patients. **Methods** A total of 116 elderly patients undergoing total hip replacement at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to September 2023 were divided into the FRAIL group (37 cases) and the non-frail group (79 cases) based on the Frail screening Scale (FRAIL). Knee functional recovery, pain levels, knee flexion and serum interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-21 (IL-21) levels were compared between the two groups at different time points. The correlations between the FRAIL level and knee functional recovery, AKS, knee flexion, pain, IL-1 β and IL-21 levels were analyzed. **Results** The American Knee Association Rating Scale (AKS) scores and knee flexion increased in both groups at 14 days, 1 month and 3 months after surgery ($P<0.05$). The AKS score and knee flexion in the asthenic group were lower than those in the non-asthenic group at all time points, with statistical significance ($P<0.05$). The scores of the revised Facial Expression Pain Scale (FPS-R) decreased in both groups at 3 days, 7 days, 14 days, 1 month, and 3 months after surgery ($P<0.05$). The FPS-R scores in the asthenic group were lower than those in the non-asthenic group at each time point. The difference was statistically significant ($P<0.05$).

基金项目:江苏省科技项目基础研究计划(自然科学基金)(BK20181153)

作者单位:1.徐州医科大学麻醉学院,江苏,徐州221000

2.江苏省徐州医科大学附属医院麻醉科,江苏,徐州221000

*通信作者:张茂银, E-mail: 540072028@qq.com

There was no significant difference in IL-1 β and IL-21 levels between the two groups before surgery ($P < 0.05$). However, the levels of IL-1 β and IL-21 in the two groups increased at 3 and 7 days after surgery, while the levels of IL-1 β and IL-21 in the two groups decreased at 14 days, 1 month, and 3 months after surgery, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences between the level of the asthenic group and the non-asthenic group at 3d, 7d, 14d and 1 month after surgery ($P < 0.05$). The FRAIL score was negatively correlated with AKS score and knee flexion at each time point ($P < 0.05$), while the levels of FRS-R, IL-1 β and IL-21 were positively correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** Frailty is associated with pain and an inflammatory response after total hip replacement in elderly patients. This suggests that an evaluation of frailty should be performed prior to the total hip replacement procedure.

[KEY WORDS] Weak; Old age; Total hip replacement; Pain

近年来,随着人口老龄化的加剧以及髋关节诊疗技术的发展,因股骨头坏死、骨性关节炎等病因需行全髋关节置换术的患者显著增加。然而,部分患者术后存在疼痛、关节僵硬等并发症,严重影响手术效果和术后康复。因此,探讨全髋关节置换术后疼痛的可能原因具有重要的临床意义^[1]。衰弱是指一种与年龄相关的生理系统储备功能下降或多系统失调,从而导致机体抗应激能力减弱、易损性增加的非特异性表现,即使在外界较小刺激下也容易诱发临床不良事件^[2]。既往有研究认为^[3],炎症因子与衰弱存在一定联系。本研究通过探讨术前衰弱对老年患者全髋关节置换术后转归的影响,旨在为临床上促进老年患者全髋关节置换术后转归提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2023年9月于江苏省徐州医科大学附属医院收治的116例行全髋关节置换术的老年患者为研究对象。其中男性64例,女性52例。本研究通过医院伦理委员会批准。

纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②符合全髋关节置换术指征^[4];③临床资料完整;④患者及其家属知情且同意。排除标准:①既往有下肢手术史者;②严重痴呆或语言障碍等难以完成研究者;③既往有慢性疼痛史或其他可能会导致疼痛的疾病者;④合并其他组织、器官疾病者;⑤依从性差者。

1.2 分组

对所有研究对象术前进行衰弱筛查量表(Frailty Screening Instrument, FRAIL)评估^[5],量表包括疲惫感、多种疾病共存、自由活动能力下降、抗阻力活动能力下降、体重减轻5个项目,每个项目1分,具有相关症状则得分,FRAIL ≥ 2 分即为衰弱。根据FRAIL评

分情况分为衰弱组(27例)和非衰弱组(79例)。

1.3 观察指标

研究对象于术前、术后第3d、7d、14d、1个月、3个月采用修订版面部表情疼痛量表(Revised Facial Expression Pain Scale, FPS-R)评估疼痛情况^[6],量表分值范围为0~10分,分值越高代表疼痛感越强烈。

研究对象于术后14d、1个月、3个月采用医用量角器评估患者患侧下肢完全伸展状态下膝关节主动屈曲度。采用美国膝关节协会评分表(American Knee Association Rating Scale, AKS)量表评估膝关节功能恢复情况,AKS量表评分满分为100分,分值越高代表膝关节功能恢复越好。

研究对象于术前及术后3d、7d、14d、1个月、3个月时空腹抽取静脉血5mL,采用ELISA法检测血清白介素1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β),白介素21(Interleukin 21, IL-21)水平。

1.4 统计分析

SPSS 22.0进行分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson法,以 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

衰弱组和非衰弱在一般资料上比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组不同时间点AKS及膝关节屈曲度比较

两组各时间点AKS及膝关节屈曲度比较,术前 $<$ 术后14d $<$ 术后1个月 $<$ 术后3个月($P < 0.05$),且术后各时间点衰弱组AKS评分及膝关节屈曲度均低于非衰弱组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of general information between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	衰弱组 (n=37)	非衰弱组 (n=79)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	72.32±4.64	72.91±6.22	0.513	0.609
性别				
男	20(54.05)	44(55.70)	0.028	0.868
女	17(45.95)	35(44.30)		
身体质量指数(kg/m ²)	24.17±3.11	24.35±3.29	0.279	0.780
文化程度				
小学及以下	8(21.62)	14(17.72)	0.260	0.869
初中	20(54.05)	46(58.23)		
高中及以上	9(24.32)	19(24.05)		
手术部位				
左侧膝关节	19(51.35)	43(54.43)	0.096	0.757
右侧膝关节	18(48.65)	36(45.57)		
ASA分级				
I~II	32(86.49)	70(88.61)	0.107	0.744
III~IV	5(13.51)	9(11.39)		
麻醉方式				
一般麻醉	33(89.19)	69(87.34)	0.121	0.941
神经阻滞	3(8.11)	8(10.13)		
硬膜外麻醉	1(2.70)	2(2.53)		
吸烟史	5(13.51)	13(16.46)	0.166	0.683
饮酒史	3(8.11)	5(6.33)	0.099	0.753
手术时间(min)	106.43±27.15	110.32±30.27	0.666	0.507

表2 两组不同时间点 AKS 及膝关节屈曲度比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of AKS and knee flexion between the two groups at different time points $(\bar{x} \pm s)$

指标	时间	衰弱组 (n=37)	非衰弱组 (n=79)	t值	P值
AKS	术前	46.05±3.35	46.17±3.18	0.186	0.853
	术后14 d	54.09±4.15	57.94±4.21	4.611	<0.001
	术后1个月	56.88±5.97	62.14±5.71	4.558	<0.001
	术后3个月	64.19±6.07	70.45±6.23	5.085	<0.001
	F值	82.837	325.351		
	P值	<0.001	<0.001		
膝关节屈曲度(°)	术前	57.29±5.42	56.94±5.11	0.337	0.737
	术后14 d	70.34±7.16	81.56±7.71	7.469	<0.001
	术后1个月	74.58±6.22	86.86±7.34	8.799	<0.001
	术后3个月	79.09±10.24	92.48±9.12	7.084	<0.001
	F值	58.279	348.187		
	P值	<0.001	<0.001		

2.3 两组不同时间点 FPS-R 评分比较

两组各时间点 FPS-R 评分比较, 术前>术后3 d>术后7 d>术后14 d>术后1个月>术后3个月, 且术后各时间点衰弱组 FPS-R 评分均高于非衰弱组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组 IL-1 β 及 IL-21 水平比较

两组各时间点 IL-1 β 及 IL-21 水平比较, 术后3个月<术前<术后1个月<术后3 d<术后14 d<术后7 d($P<0.05$); 且术后各时间点衰弱组 IL-1 β 、IL-21 水平高于非衰弱组($P<0.05$)。见表4。

表3 两组不同时间点 FPS-R 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of FPS-R scores between the two groups at different time points $(\bar{x} \pm s)$

时间	衰弱组(n=37)	非衰弱组(n=79)	t值	P值
术前	8.18±1.67	8.29±1.54	0.349	0.728
术后3 d	8.11±1.59	7.10±1.42	3.435	0.001
术后7 d	6.44±1.27	5.21±0.98	5.717	<0.001
术后14 d	5.09±1.18	4.04±0.79	4.921	<0.001
术后1个月	3.21±0.84	2.57±0.65	4.49	<0.001
术后3个月	1.68±0.52	1.23±0.39	4.683	<0.001
F值	166.5	519.995		
P值	<0.001	<0.001		

表4 两组 IL-1 β 及 IL-21 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of IL-1 β and IL-21 levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

指标	时间	衰弱组 (n=37)	非衰弱组 (n=79)	t值	P值
IL-1 β (pg/mL)	术前	17.62±5.59	18.01±5.74	0.344	0.732
	术后3 d	41.24±3.37	35.09±4.17	7.854	<0.001
	术后7 d	68.36±10.21	57.44±10.42	5.294	<0.001
	术后14 d	62.29±5.16	51.03±6.62	9.122	<0.001
	术后1个月	24.17±2.23	22.78±2.97	2.53	0.013
	术后3个月	11.09±3.24	10.34±2.98	1.229	0.222
F值	669.884	760.143			
P值	<0.001	<0.001			
IL-21 (ng/L)	术前	120.37±22.45	119.78±21.89	0.134	0.893
	术后3 d	142.09±8.14	133.25±9.01	5.075	<0.001
	术后7 d	168.07±24.98	155.32±21.65	2.813	0.006
	术后14 d	153.04±10.21	143.75±9.83	4.686	<0.001
	术后1个月	104.58±7.27	92.96±8.45	7.205	<0.001
	术后3个月	73.26±6.17	71.94±9.18	0.912	0.364
F值	192.599	371.882			
P值	<0.001	<0.001			

2.5 FRIL 水平与 AKS、膝关节屈曲度、FRS-R、IL-1 β 、IL-21 水平相关性结果

各时间点, FRIL 评分与 AKS 评分、膝关节屈曲度呈负相关, 而与 FRS-R、IL-1 β 、IL-21 水平呈正相关($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

全髋关节置换术可快速改善患者的髋关节结构与功能, 提高患者的生活质量, 是保守治疗失败后常用的术式。但由于手术创伤较大, 导致术后疼痛感剧烈, 对患者身心健康造成一定影响^[7]。国外一项多中心研究报道发现^[8], 约1/3的行全髋关节置换术的患者在术后出现中度或重度疼痛。此外, 还有研究表明^[9], 术后急性疼痛是老年全髋关节置换术后发生术后慢性疼痛的独立危险因素。

既往研究表明^[10-11], 衰弱与全髋关节置换术患者术后并发症、死亡风险密切相关, 存在衰弱的患

表5 FRAIL水平与AKS、膝关节屈曲度、FRS-R、IL-1 β 、IL-21水平相关性结果

Table 5 Correlation results of FRAIL level with AKS, knee flexion, FRS-R, IL-1 β and IL-21 levels

时间	AKS	膝关节屈曲度	FPS-R	IL-1 β	IL-21	
术前	r值		0.379	0.362	0.401	
	P值		0.027	0.014	0.007	
术后3d	r值		0.341	0.414	0.442	
	P值		0.019	<0.001	<0.001	
术后7d	r值		0.412	0.445	0.419	
	P值		<0.001	<0.001	0.004	
术后第14d	r值	-0.339	-0.441	0.393	0.319	0.347
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
术后1个月	r值	-0.317	-0.429	0.346	0.308	0.315
	P值	0.009	0.007	<0.001	0.023	0.019
术后3个月	r值	-0.298	-0.348	0.313	0.294	0.286
	P值	0.042	0.018	0.023	0.037	0.041

者术后并发症有所增加,且死亡风险更高。已有研究^[12]将衰弱用于辅助预测老年患者术后康复程度。本研究采用FRAIL量表作为评估患者衰弱的指标,结果显示,在纳入的116例患者中,共37例表现为术前衰弱,发生率为31.90%,这与相关研究报道结果存在差异性,可能与样本来源、病种、评估方法等因素有关。此外,研究还发现,随着术后时间增加,患者膝关节功能及膝关节屈曲度均有所改善,但衰弱组改善效果差于非衰弱组,说明非衰弱组患者术后膝关节功能改善效果更优。

研究结果显示,术后两组患者随时间增加疼痛感均有所下降,且各时间点衰弱组疼痛感均高于非衰弱组。这与方雯等^[13]的研究结果较为一致。其可能原因为全髋关节置换术可造成患者关节腔滑膜、关节周围韧带、筋膜、肌肉等组织损伤,导致术后疼痛感增强,而当老年患者遭受疼痛时,可激活生理储备以应对压力维持内部平衡,从而缓解疼痛感。但衰弱患者由于生理储备功能下降,导致抵御压力能力下降,进而缓解疼痛能力有所减弱^[14]。

炎性介质以及疼痛介质的释放可参与骨折手术患者术后疼痛的发生^[15]。IL-1 β 及IL-21作为白介素家族成员,与类风湿关节炎等多种炎症疾病密切相关。本研究结果显示,术后3d、7d时患者IL-1 β 及IL-21水平均显著上升,而衰弱患者水平更高,其可能原因为手术具有创伤性,导致术后机体仍处于炎性状态,而衰弱组患者炎性状态更为严重。在术后14d后两组炎性因子水平均有所下降,但衰弱组水平仍高于非衰弱组患者,术后3个月时两组各指标水平无明显差异,说明随着术后时间进展,患者炎性

状态有所缓解,但衰弱组患者由于衰弱导致机能下降,炎性状态缓解程度更差,直至术后3个月后患者机能恢复后即与非衰弱组无明显差异。

进一步研究结果显示,不同时间点衰弱与疼痛、炎性因子均呈正相关,而与患者膝关节功能及膝关节屈曲度均呈负相关。提示在临床上,为最大程度保障患者术后获益,需在术前对患者衰弱进行评估,并提前采取预防控制措施,以期缓解患者术后疼痛感,改善髋关节功能。

综上所述,衰弱与老年患者全髋关节置换术后疼痛感及炎性反应存在相关性,提示全髋关节置换术患者需及时行术前衰弱评估。

参考文献

- [1] Shon OJ, Choi CH, Park CH. Factors associated with mechanical complications in intertrochanteric fracture treated with proximal femoral nail antirotation [J]. *Hip Pelvis*, 2021, 33(3):154-161.
- [2] Shen YJ, Hao QK, Wang YT, et al. The association between preoperative modified frailty index and postoperative complications in Chinese elderly patients with hip fractures [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):370.
- [3] 夏娟, 黄平. 腕踝针配合耳穴埋针对老年髋部骨折置换术后疼痛及功能恢复的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(1):50-55.
- [4] 中国老年医学学会骨与关节分会创伤骨科学术工作委员会. 老年髋部骨折诊疗专家共识(2017) [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(11):921-927.
- [5] Van Kan G A, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice [J]. *J Nutr Heal Aging*, 2008, 12(1):29-37.
- [6] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版) [J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3):177-187.
- [7] Liow RY, Walker K, Wajid MA, et al. The reliability of the American knee society score [J]. *Acta Orthop Scand*, 2000, 71(6):603-608.
- [8] Latijhouwers DAJM, Martini CH, Nelissen RGHH, et al. Acute pain after total hip and knee arthroplasty does not affect chronic pain during the first postoperative year: observational cohort study of 389 patients [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(4):689-698.
- [9] Lu Y, Hu B, Dai H, Wang B, et al. Predictors of Chronic Postsurgical Pain in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty: A Multi-Center Retrospective Cohort Study [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:7885-7894.
- [10] 林延, 金花, 刘红娟. 老年髋膝关节置换术患者术前衰弱风险筛查与住院并发症发生风险相关性分析 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2022, 28(8):115-117.

红曲制剂对高脂血症患者血清 APOB、LDL-C 及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系

何卫士^{1*} 李梦茜² 张帆² 滑劲咏³ 张一心²

[摘要] **目的** 分析红曲制剂对高脂血症患者血清载脂蛋白 B (APOB)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 9 月郑州大学附属郑州中心医院收治的 151 例高脂血症伴动脉粥样硬化性心血管疾病风险患者作为研究对象, 根据治疗方案不同分为对照组 75 例 (予以阿托伐他汀钙片) 与观察组 76 例 (予以脂必泰胶囊)。比较两组 APOB、LDL-C、瘦素水平、动脉粥样硬化指标、心脑血管事件发生率、并发症发生率, 采用 Pearson 相关性分析 APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化的相关性。**结果** 经治疗后, 两组 APOB、LDL-C、瘦素水平均下降, 且观察组治疗 12、18 个月后的 APOB、LDL-C、瘦素水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 冠状动脉钙化积分、颈动脉内膜中层厚度: 治疗 18 个月后 < 治疗 12 个月后 < 治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Pearson 相关性分析结果显示: APOB、LDL-C、瘦素与冠状动脉钙化积分、颈动脉内膜中层厚度呈正相关 ($P < 0.05$); 观察组在治疗期间出现的心脑血管事件总发生率以及不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化发生、发展有一定关联, 红曲制剂脂必泰胶囊可有效改善高脂血症伴随颈动脉粥样硬化患者脂肪代谢功能、动脉粥样硬化情况, 减少心脑血管事件发生率, 安全性尚可。

[关键词] 红曲制剂; 高脂血症; 载脂蛋白 B; 低密度脂蛋白胆固醇; 瘦素; 动脉粥样硬化

Effect of monascus preparation on serum APOB, LDL-C and leptin levels in patients with hyperlipidemia and its relationship with atherosclerosis

HE Weishi^{1*}, LI Mengqian², ZHANG Fan², HUA Jinyong³, ZHANG Yixin²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Xinzheng Public People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of monascus preparation on serum apolipoprotein B (APOB), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and leptin levels in patients with hyperlipidemia and the relationship between monascus preparation and atherosclerosis. **Methods** A total of 151 patients with hyperlipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease risk were admitted to Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2020 to September 2022 and were selected as the research subjects. They were divided into two groups based on different treatment regimens: the control group (75 cases treated with atorvastatin calcium tablets) and the observation group (76 cases treated with Zhibitai capsule). The levels of APOB, LDL-C, leptin, atherosclerosis index, incidence of cardiovascular and cerebrovascular events, and incidence of complications were compared between the two groups. Additionally, the correlation between APOB, LDL-C, leptin, and atherosclerosis was analyzed using the Pearson correlation coefficient. **Results**

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建) 项目 (LHGJ20191094)

作者单位: 1. 郑州大学附属郑州中心医院中医科, 河南, 郑州 450000

2. 新郑市公立人民医院中医科, 河南, 郑州 450000

3. 郑州大学附属郑州中心医院检验科, 河南, 郑州 450000

*通信作者: 何卫士, E-mail: lhdaiwu@163.com

After a prolonged period of treatment, the levels of APOB, LDL-C, and leptin in the two groups decreased. The levels of APOB, LDL-C, and leptin in the observation group after 12 and 18 months of treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). The coronary artery calcification score and carotid intima-media thickness were as follows: 18 months after treatment<12 months after treatment<before treatment ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, APOB, LDL-C, and leptin were positively correlated with the coronary artery calcification score and carotid intima-media thickness ($P<0.05$). The total incidence of cardiovascular and cerebrovascular events and adverse reactions in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** APOB, LDL-C, and leptin are related to the occurrence and development of atherosclerosis to a certain extent. Zhibitai capsule, a preparation of monosaccharide, can effectively improve fat metabolism and atherosclerosis in patients with hyperlipidemia accompanied by carotid atherosclerosis. It can also reduce the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events, with reasonable safety.

[KEY WORDS] Monascus preparation; Hyperlipidemia; APOB; LDL-C; Leptin; Atherosclerosis

高脂血症是颈动脉粥样硬化的主要诱因,有研究称^[1-2],颈动脉粥样硬化是心脑血管不良事件及死亡的独立危险因素。国际通常采用他汀类和贝特类等西药对该疾病实施治疗,但长期、高剂量使用时,其耐受性相对较弱,可引发肝肾功能损害等副作用^[3]。因此,找寻既安全又高效的降脂药物尤为重要。中医理论中的“痰浊瘀血”与西医定义的高脂血症存在诸多共通之处,两者可视为同一病理现象的不同表述。研究显示^[4],红曲能有效降低高脂血症患者的总胆固醇水平,而红曲是脂必泰胶囊的重要组成部分之一。本文旨在分析红曲制剂对高脂血症患者血清载脂蛋白B(Apolipoprotein B, APOB)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年9月郑州大学附属郑州中心医院收治的151例高脂血症伴动脉粥样硬化性心血管疾病风险患者作为研究对象,根据治疗方案不同分为对照组75例(予以阿托伐他汀钙片)与观察组76例(予以脂必泰胶囊)。其中对照组男47例,女28例;年龄40~74岁,平均(58.92±6.49)岁;吸烟史65例。观察组男43例,女33例;年龄39~72岁,平均年龄(58.23±7.01)岁;吸烟史67例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①符合高脂血症的诊断标准^[5];②经颈动脉超声发现有颈动脉粥样硬化;

③临床资料完整者;④在治疗前1个月内未服用过降脂类药物。排除标准:①妊娠期或哺乳期患者;②有血管介入治疗史;③合并患有急性冠脉综合征;④对本次研究所使用的药物过敏者;⑤中途退出研究者或不遵医嘱服药者;⑥合并器质性、代谢性疾病、恶性肿瘤者;⑦具有精神疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:口服阿托伐他汀钙片(齐鲁制药(海南)有限公司;国药准字H20193143,规格为:10 mg),1 d/次,20 mg/次,晚餐时服用。治疗18个月。

观察组:服用含有红曲成分的脂必泰胶囊(成都地奥九泓制药厂;国药准字Z51022196;规格为:0.24 g),2次/d,0.24 g/次。治疗18个月。

1.2.2 APOB、LDL-C、瘦素水平检测

于治疗前、治疗12个月、18个月后抽取空腹静脉血5 mL,离心(3 500 r/min, 8 min,离心半径5 cm),留取上清液待检。采用免疫比浊法检测APOB(试剂由武汉中太生物技术有限公司提供),采用酶联免疫法检测瘦素水平(试剂由中生北控生物科技股份有限公司提供),采用东芝TBA2000-1生化仪检测LDL-C。

1.2.3 动脉粥样硬化指标检测

采用CT检查对冠状动脉钙化程度进行量化评分,根据病变部位的CT值进行赋分,分为1分(CT值为130-199HU)、2分(200-299HU)、3分(300-399HU)、4分(≥ 400 HU),CT值越高,表示钙化密度越大,冠状动脉钙化积分也越高^[6]。采用颈动脉超声检测颈动脉内膜中层厚度。

1.2.4 随访

统计在治疗期间心肌梗塞、脑梗塞以及心绞痛等心脑血管事件发生情况,并详细记录在用药期间两组由于药物引发的不良反应,如肌酸激酶轻度升高、腹胀、恶心呕吐等。

1.3 观察指标

比较两组 APOB、LDL-C、瘦素水平以及动脉粥样硬化指标;采用 Pearson 相关性分析 APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化的相关性;比较两组心脑血管事件发生率以及并发症发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,运用独立样本 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析 APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 APOB、LDL-C、瘦素水平比较

治疗后,两组 APOB、LDL-C、瘦素水平均下降,且观察组治疗 12、18 个月后的 APOB、LDL-C、瘦素水平水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组动脉粥样硬化指标比较

冠状动脉钙化积分、颈动脉内膜中层厚度:治疗 18 个月后 < 治疗 12 个月后 < 治疗前,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化的相关性

根据 Pearson 相关性分析可得:APOB、LDL-C、瘦素与冠状动脉钙化积分、颈动脉内膜中层厚度呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化的相关性
Table 3 Correlation between APOB, LDL-C, leptin and atherosclerosis

类别	冠状动脉钙化积分		颈动脉内膜中层厚度	
	r 值	P 值	r 值	P 值
APOB	0.824	<0.001	0.849	<0.001
LDL-C	0.863	<0.001	0.864	<0.001
瘦素	0.859	<0.001	0.873	<0.001

2.4 两组心脑血管事件比较

观察组(3.94%)在治疗期间出现的心脑血管事件总发生率低于对照组(13.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组在治疗期间出现的心脑血管事件比较 [$n(\%)$]
Table 4 Comparison of cardiovascular and cerebrovascular events between the two groups during treatment [$n(\%)$]

组别	n	心肌梗塞	脑梗塞	心绞痛	总发生率
对照组	75	4	3	3	10(13.33)
观察组	76	2	0	1	3(3.94)
χ^2 值					4.227
P 值					0.039

表 1 两组 APOB、LDL-C、瘦素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of APOB, LDL-C and leptin levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APOB(g/L)			LDL-C(mmol/L)			瘦素(mg/L)		
		治疗前	治疗 12 个月后	治疗 18 个月后	治疗前	治疗 12 个月后	治疗 18 个月后	治疗前	治疗 12 个月后	治疗 18 个月后
对照组	75	0.98±0.18	0.82±0.15 ^a	0.75±0.13 ^{ab}	2.87±0.70	1.81±0.27 ^a	1.67±0.30 ^{ab}	10.05±4.78	7.15±2.72 ^a	6.02±2.28 ^{ab}
观察组	76	0.95±0.20	0.73±0.17 ^a	0.69±0.12 ^{ab}	3.06±0.79	1.69±0.19 ^a	1.50±0.25 ^{ab}	10.42±5.02	5.81±2.41 ^a	5.23±2.04 ^{ab}
t 值		0.968	3.447	2.947	1.563	3.162	3.785	0.464	3.205	2.244
P 值		0.334	<0.001	0.004	0.120	0.002	<0.001	0.643	0.001	0.026

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗 12 个月后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组动脉粥样硬化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of atherosclerosis indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	冠状动脉钙化积分(分)			颈动脉内膜中层厚度(mm)		
		治疗前	治疗 12 个月后	治疗 18 个月后	治疗前	治疗 12 个月后	治疗 18 个月后
对照组	75	2.67±1.01	1.70±0.85 ^a	1.34±0.67 ^{ab}	1.11±0.36	0.76±0.25 ^a	0.63±0.27 ^{ab}
观察组	76	2.53±0.94	1.37±0.90 ^a	1.08±0.71 ^{ab}	1.17±0.31	0.65±0.27 ^a	0.52±0.29 ^{ab}
t 值		0.882	2.315	2.314	1.098	2.596	2.411
χ^2 值		0.379	0.022	0.022	0.274	0.010	0.017

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗 12 个月后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 两组不良反应发生情况比较

观察组(6.57%)在治疗期间出现的不良反应总发生率低于对照组(18.66%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组在治疗期间的不良反应发生情况比较 [n(%)]

		Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment [n(%)]			
组别	n	肌酸激酶轻度升高	腹胀	恶心呕吐	总发生率
对照组	75	7	3	4	14(18.66)
观察组	76	1	2	2	5(6.57)
χ^2 值					5.147
P值					0.023

3 讨论

高脂血症伴随颈动脉粥样硬化可大幅度增加患有脑梗塞及其他心脑血管疾病的风险,同时可损伤到机体器官,且不可逆。该疾病危险性高、治疗困难,常伴有遗留的并发症,预后不佳,致残、致死率较高^[7]。因此,早期干预与治疗至关重要。本次研究中,观察组治疗12、18个月后的APOB、LDL-C、瘦素水平均低于对照组,提示脂必泰胶囊可有效改善脂肪代谢。APOB、LDL-C、瘦素均与机体脂肪代谢密切相关,其中APOB、LDL-C主要参与胆固醇的转运,而瘦素在血清中的含量与脂肪组织大小成正比^[8]。脂必泰胶囊主要包括红曲、泽泻、白术等,其中红曲可抑制肝脏内HMG-CoA还原酶的活性,减少内源性胆固醇合成,降低血液中胆固醇含量,促进低密度脂蛋白分解代谢,从而减少血液中瘦素、LDL-C的含量;泽泻、白术等可干扰肝细胞内APOB的合成与分泌途径,从而减少低密度脂蛋白的生成,降低LDL-C水平^[9-10]。

张瑞娟等^[11]称,颈动脉粥样硬化是导致高脂血症患者死亡的危险因素之一。本次研究发现,应用脂必泰胶囊可有效改善患者颈动脉粥样硬化情况。分析原因在于:①脂必泰胶囊可抑制脂质过氧化,保护血管内皮,减少脂质沉积,从而改善动脉粥样硬化;②脂必泰胶囊可抑制血小板聚集,减少血栓形成,从而降低动脉粥样硬化导致的心血管事件风险;③脂必泰胶囊中的红曲等成分可促进脂质代谢,加速体内脂质的分解和排泄,减少脂质在体内的蓄积以及对血管的损伤,降低动脉粥样硬化的风险^[12-13]。

有报道指出^[14],一些危险因子可促进动脉壁的结构变化与功能损害,从而加剧动脉粥样硬化进程。本研究发现,APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥

样硬化密切相关。APOB可与蛋白多糖相互作用,含有APOB的脂蛋白在动脉内壁中的积累和滞留可引起炎症反应并促进动脉粥样硬化发病^[15];LDL-C通过受损的内皮进入管壁内膜,并氧化成低密度脂蛋白胆固醇,加重内皮损伤,促进斑块的生长和炎症反应;瘦素则结合下丘脑神经元,激活下游信号通路,抑制摄食、增加能量消耗、改善糖脂代谢等作用,从而对动脉粥样硬化产生积极影响。

综上所述,APOB、LDL-C、瘦素与动脉粥样硬化发生、发展有一定关联,红曲制剂脂必泰胶囊可有效改善高脂血症伴随颈动脉粥样硬化患者脂肪代谢功能、动脉粥样硬化情况,减少心脑血管事件发生率,安全性尚可。

参考文献

- [1] 范丽红,黄河,方园,等.隔药饼灸对高脂血症合并动脉粥样硬化兔ADPN、MMP-3的影响[J].中华中医药杂志,2023,38(1):117-121.
- [2] Jaso-Vera ME, Takaoka S, Patel I, et al. Integrative regulation of hLMR1 by dietary and genetic factors in nonalcoholic fatty liver disease and hyperlipidemia [J]. Hum Genet, 2024, 143(7):897-906.
- [3] 李淑慧.辛伐他汀对高脂血症伴冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的疗效观察[J].中国临床医生杂志,2020,48(9):1048-1050.
- [4] 陈璐佳,张书君,邓艳华,等.红曲配伍治疗高脂血症伴肝功能异常的临床观察[J].辽宁中医杂志,2021,48(7):104-107.
- [5] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会动脉粥样硬化与血脂异常专业组.血脂异常中西医结合诊疗专家共识[J].中国全科医学,2017,20(3):262-269.
- [6] 崔丽,史光彩,苏超,等.血清SOST、ALP水平及TyG指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):239-242.
- [7] 陈苏夏,蔡劲.超声检查在高脂血症伴颈动脉粥样硬化患者早期心功能改变评估中的作用[J].浙江医学,2022,44(11):1206-1207+1211.
- [8] Drexel H, Larcher B, Mader A, et al. The LDL-C/ApoB ratio predicts major cardiovascular events in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. [J]. Atherosclerosis, 2021, 329:44-49.
- [9] 罗钢,李芝蓓,李小芳.脂必泰胶囊联合他汀类药物降血脂的临床研究进展[J].中成药,2023,45(7):2288-2291.
- [10] 周妮娜,谭佩珍,邓明珠,等.脂必泰对阿尔茨海默病小鼠糖脂代谢的影响[J].中国临床药理学杂志,2021,37(18):2481-2485.
- [11] 张瑞娟,任胜洪,石燕芳,等.加味涤痰汤治疗颈动脉粥样硬化合并痰瘀互结型高脂血症的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(11):1752-1756.

(下转第2081页)

B族链球菌耐药性、耐药基因及MLST分型分析

杨琰琰¹ 王晓伟² 王泽华¹ 杜慧贞^{1*}

[摘要] 目的 调查青岛地区孕晚期妇女B族链球菌(GBS)耐药性、耐药基因及MLST分型特点,为临床提供参考。方法 收集2021年1月至12月山东大学齐鲁医院(青岛)的孕晚期妇女阴道-直肠拭子1573份,分离培养后进行菌株鉴定和药敏试验,然后对其耐药基因和管家基因进行扩增、测序,与MLST官网数据库进行比对获得ST分型。结果 分离鉴定出GBS菌株63株,定植率为4.01%,对青霉素、氨苄西林、利奈唑胺、万古霉素均为敏感;红霉素耐药菌株中*ermB*检出率最高,为80.00%,克林霉素耐药菌株中*linB*被检出,为6.38%;MLST分型鉴定出16种ST型,其中ST10占比最高,为33.33%,且不同MLST分型菌株对四环素、左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率比较差异有统计学意义($\chi^2=33.221, 49.137, 49.137, P<0.05$),不同MLST分型菌株对耐药基因*ermB*、*ermC*的携带率比较差异有统计学意义($\chi^2=16.504, 25.705, P<0.05$),不同MLST分型菌株之间的多重耐药率比较差异具有统计学意义($\chi^2=18.858, 31.819, 26.706, P<0.05$)。结论 青岛地区孕晚期妇女GBS的定植率在全国处于偏低水平,但GBS菌株多重耐药比例较高。青霉素、氨苄西林仍然可作为防治孕晚期妇女GBS感染的一线药物,对青岛地区临床GBS合理用药具有重要的借鉴意义。

[关键词] B族链球菌; 耐药性; 耐药基因; MLST分型

Analysis of antibiotic resistance, antibiotic resistance genes and MLST typing of group B streptococcus

YANG Yanyan¹, WANG Xiaowei², WANG Zehua¹, DU Huizhen^{1*}

[1. Department of Clinical Laboratory, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao, Shandong, China, 266035; 2. Qingdao Norson Biotech Co., Ltd, Qingdao, Shandong, China, 266736]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate characteristics of antibiotic resistance, antibiotic resistance genes and MLST typing of group B streptococcus (GBS) in late pregnant women in Qingdao as a source of clinical reference. **Methods** 1,573 vaginal-rectal swabs were collected from late pregnant women at Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao) from January to December 2021. After isolation and culture, the strains were identified and underwent antimicrobial susceptibility testing. The antibiotic resistance genes and housekeeping genes of GBS strains were amplified and sequenced, then compared with the MLST database to obtain ST typing. **Results** A total of 63 strains of GBS were isolated and identified, resulting in a colonization rate of 4.01%. All screened strains were found to be sensitive to penicillin, ampicillin, linezolid, and vancomycin. The detection rate of *ermB* in erythromycin-resistant strains was 80.00%, the highest among all detection rates. *LinB* was detected in clindamycin-resistant strains at a rate of 6.38%. Through MLST typing, a total of 16 ST types were identified. the most common ST typing was ST10, accounting for 33.33% of the total. There were statistically significant differences in resistance rates to tetracycline, levofloxacin, and moxifloxacin among different MLST types ($\chi^2=33.221, 49.137, 49.137, P<0.05$). The carrier rates of the antibiotic resistance genes *ermB* and *ermC* also showed statistically significant differences among different MLST typings ($\chi^2=16.504, 25.705, P<0.05$). Additionally, there were statistically significant differences in multidrug resistance rates among different MLST typings ($\chi^2=18.858, 31.819, 26.706, P<0.05$). **Conclusion** The coloniza-

基金项目:山东省自然科学基金青年项目(ZR2021QH322)

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院(青岛)检验科, 山东, 青岛 266035

2. 青岛诺森生物技术有限责任公司, 山东, 青岛 266736

*通信作者:杜慧贞, E-mail: lwduhuizhen@163.com

tion rate of GBS in late pregnant women in Qingdao was low compared to other regions in the country. However, the proportion of multidrug-resistant GBS strains in this area was high. Despite this, penicillin and ampicillin could still be used as first-line drugs for preventing and treating GBS infection in late pregnant women. This information has significant implications for the rational use of drugs in clinical GBS cases in Qingdao.

[KEY WORD] Group B Streptococcus; Antibiotic resistance; Antibiotic resistance gene; MLST typing

B族链球菌(Group B *Streptococcus*, GBS)是一种 β -溶血性革兰氏阳性菌,可定植于健康成人的消化道和泌尿生殖道等部位,是这些部位正常菌群的一部分。直到20世纪60年代,在美国和欧洲等地陆续发现该细菌在母婴之间具有传染性和致病性^[1]。孕晚期妇女感染GBS后可能会出现早产、晚期流产等症状,新生儿则可能通过母体垂直传播导致感染,出现早发性疾病,包括新生儿肺炎、败血症、脑膜炎等^[2-3]。

目前,国内外主要采用美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, APP)和美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)分别于2019年和2020年发布的围产期GBS疾病预防和管理指南^[3],对妊娠35~37周孕妇进行GBS阳性筛查。近几年GBS流行病学调查发现^[4-5],GBS对抗生素的耐药率逐年上升,耐药性日趋严重,而高水平的耐药率可能与抗生素的广泛应用和GBS在抗生素选择压力下耐药性突变发展具有一定的关联性。因此,本研究对GBS耐药性、耐药基因和多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)的流行病学进行统计分析,旨在为临床防治GBS感染和诊治用药方面提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源

收集2021年1月至12月山东大学齐鲁医院(青岛)进行产前检查的孕晚期妇女阴道/直肠拭子所培养出的GBS菌株1573份。本研究已通过院医学伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.1.2 主要仪器

VITEK2[®] COMPACT全自动细菌鉴定及药敏分析系统(法国生物梅里埃公司);布鲁克全自动物质谱检测系统(美国布鲁克道尔顿公司);PCR扩增仪T100、BIO-RAD电泳仪(伯乐生命医学产品(上海)有限公司);FCM多色荧光和化学发光成像系统(美国ProteinSimple公司)。

1.1.3 主要试剂

哥伦比亚血培养基和M-H琼脂培养基购于海博生物、GBS显色培养基购于郑州安图生物、药敏纸片购于英国OXOID公司、细菌基因组DNA提取试剂盒购于百泰克生物。

1.2 方法

1.2.1 GBS培养及鉴定

由合格临床医师或经过培训的护士,清洁孕妇外阴,使用一个取样拭子在阴道下段1/3处旋转2~3圈,然后将拭子插回无菌套管里,用另一个取样拭子在离肛门口2~3 cm处直肠旋转2~3圈,放到同一个无菌套管内,于2 h内将标本送到实验室及时接种。

将取样拭子在GBS显色培养基和哥伦比亚血培养基上进行三区划线,置于含5% CO₂、35℃的培养箱中培养24~48 h,显色平板上呈粉红色菌落;血平板上呈圆形、边缘整齐、湿润、灰白半透明菌落,多数有典型 β -溶血环;挑取上述菌落用布鲁克全自动物质谱检测系统进行鉴定,确定GBS生长并分纯培养,留取菌株,保存于-80℃冰箱中,备检。

1.2.2 GBS药敏试验

使用VITEK2[®] COMPACT全自动细菌鉴定药敏仪进行GBS细菌药敏试验,测定样品菌株对青霉素、氨苄西林、左氧氟沙星、莫西沙星、红霉素、克林霉素、利奈唑胺、四环素、万古霉素等9种抗生素的耐药性,参照CLSI M100-S30标准^[6],将被检菌株对药物的敏感程度分为:敏感(S)、剂量依赖性敏感(SDD)、中介(I)、耐药(R),然后对药敏结果进行判定。质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC 29213,质控菌株来源于本实验室保存。

1.2.3 GBS耐药基因检测

采用聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)技术对GBS耐药基因*ermA*、*ermB*、*ermC*、*ermTR*、*mefA/E*和*linB*进行扩增,PCR反应条件为:预变性94℃ 5min;变性94℃ 30 s,退火47℃~55℃ 30 s,延伸72℃ 30 s,共30个循环;延伸72℃ 10 min^[7],然后将扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像观察目的基因条带。见表1。

表1 耐药基因序列

Table 1 Antibiotic resistance gene sequence

耐药基因	引物序列(5'-3')	产物长度	退火温度(°C)
<i>ermA</i>	CCCGAAAAATACGCAAAATTCAT CCCTGTTTACCCATTATAAACG	590 bp	51.5°C
<i>ermB</i>	TGGTATTCCAAATGCGTAATG CTGTCCATATGGCGGGTAAGT	745 bp	53.5°C
<i>ermC</i>	GGTTCGTGTTTCGTGCTGACT ACAGAAGTTAAACGATTTGTTTGT	373 bp	54°C
<i>ermTR</i>	GAAGTTTAGCTTTCCTAA GCTTCAGCACCTGTCTTAATTGAT	400 bp	51.5°C
<i>mefA/E</i>	CAATATGGGCAGGGCAAG AAGCTGTCCAATGCTACGG	317 bp	54.5°C
<i>linB</i>	CCTACCTATTGTTTGTGGAA ATAACGTTACTCTCTATTTC	925 bp	47°C

1.2.4 MLST分型鉴定

利用PCR技术对管家基因 *adhP*、*pheS*、*atr*、*glnA*、*sdhA*、*glcK* 和 *tkt* 进行扩增,将扩增产物送生工生物(上海)股份有限公司进行测序,并以DNA-STAR软件修正后与MLST官网数据库比对测序结果,获得各管家基因等位基因谱和ST分型。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计分析,采用Fisher确切概率法分析MLST分型与耐药性、耐药基因的关联性,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GBS的定植情况

1 573例孕晚期孕妇共筛查出GBS阳性孕妇63例,GBS菌株定植率为4.01%。

2.2 GBS的药敏试验

筛选出的63株GBS菌株对青霉素、氨苄西林、利奈唑胺、万古霉素均为敏感,对克林霉素、红霉素、四环素耐药率较高,分别为74.6%、71.43%、65.08%。见表2。

表2 GBS菌株耐药性分析

Table 2 Analysis of antibiotic resistance of GBS strains

抗生素	耐药菌株数	耐药率(%)
克林霉素	47	74.60
红霉素	45	71.43
四环素	41	65.08
左氧氟沙星	35	55.56
莫西沙星	35	55.56
青霉素	0	0
氨苄西林	0	0
利奈唑胺	0	0
万古霉素	0	0

2.3 GBS的耐药基因检测

筛选出的63株GBS菌株中红霉素耐药菌株45株,克林霉素耐药菌株47株。分别对红霉素耐药和克林霉素耐药菌株进行耐药基因检测,其中红霉素耐药菌株中 *ermB* 检出率最高,为80.00%(36/45),携带多个红霉素耐药基因检出率为55.56%(25/45),携带单个红霉素耐药基因检出率为33.33%(15/45);克林霉素耐药菌株中 *linB* 检出率为6.38%(3/47)。见表3。

表3 GBS菌株耐药基因检测分析

Table 3 Detection and analysis of antibiotic resistance genes of GBS strains

抗菌药物	携带耐药基因	菌株数	检出率(%)
红霉素耐药($n=45$)	<i>ermA</i>	4	8.89
	<i>ermB</i>	36	80.00
	<i>ermC</i>	17	37.78
	<i>ermTR</i>	4	8.89
	<i>mefA/E</i>	7	15.56
	<i>ermA+ermB+ermTR+mefA/E</i>	1	2.22
	<i>ermA+ermTR+mefA/E</i>	1	2.22
	<i>ermB+ermC</i>	16	35.56
	<i>ermA+ermTR</i>	2	4.44
	<i>ermB+mefA/E</i>	5	11.11
克林霉素耐药($n=47$)	单一基因	15	33.33
	<i>linB</i>	3	6.38

2.4 GBS菌株MLST分型及与耐药性、耐药基因的关联性分析

2.4.1 GBS菌株MLST分型

对筛选出的63株GBS菌株进行MLST分型,共鉴定出16种ST型,占比最高的三个基因型分别是ST10型(33.33%)、ST19型(19.04%)、ST529型(14.29%)。见表4。

表4 GBS菌株MLST分型结果

Table 4 MLST typing of GBS strains

MLST分型	株数	构成比(%)
ST10	21	33.33
ST19	12	19.04
ST529	9	14.29
ST12	4	6.35
ST1	3	4.76
ST23	2	3.17
ST949	2	3.17
ST651	2	3.17
ST3	1	1.59
ST4	1	1.59
ST17	1	1.59
ST27	1	1.59
ST498	1	1.59
ST751	1	1.59
ST862	1	1.59
ST1945	1	1.59

2.4.2 GBS 菌株 MLST 分型与耐药性、耐药基因的关联性分析

不同 MLST 分型菌株对四环素、左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=33.221, 49.137, 49.137, P<0.05$), 不同 MLST 分型菌株对耐药基因 *ermB*、*ermC* 的携带率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=16.504, 25.705, P<0.05$)。其中, ST10 和 ST19 对 5 种抗生素均产生不同程度的耐药性, ST19 型菌株对四环素、左氧氟沙星和莫西沙星耐药率均为 100% (12/12), ST529 和 ST12 型菌株对红霉素、克林霉素和四环素耐药率均为 100% (9/9, 4/4), 对左氧氟沙星和莫西沙星均敏感。ST10 携带耐药基因 *ermB* 和 *ermC* 均为 66.67%, ST529、ST12 和 ST19 携带耐药基因 *ermB* 分别为 100%、75.00%、33.33%。见表 5。不同 MLST 分型菌株之间的多重耐药率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=18.858, 31.819, 26.706, P<0.05$), ST19、ST529 和 ST12 型菌株均为多重耐药菌株。见表 6。

表 5 GBS 菌株 MLST 分型与耐药性、耐药基因关联性
Table 5 The relationship of MLST typing, antibiotic resistance and antibiotic resistance genes of GBS strains

项目	ST10 (n=21)	ST19 (n=12)	ST529 (n=9)	ST12 (n=4)	其他型 (n=17)	χ^2 值	P 值
抗生素							
红霉素	16	6	9	4	10	9.457	0.05
克林霉素	16	7	9	4	11	7.009	0.137
四环素	4	12	9	4	12	33.221	<0.001
左氧氟沙星	20	12	0	0	3	49.137	<0.001
莫西沙星	20	12	0	0	3	49.137	<0.001
耐药基因							
<i>ermA</i>	0	3	0	0	1	9.331	0.066
<i>ermB</i>	14	4	9	3	5	16.504	0.001
<i>ermC</i>	14	1	0	0	2	25.705	<0.001
<i>ermTR</i>	0	3	0	0	1	9.331	0.066
<i>mefA/E</i>	1	2	1	1	1	2.663	0.469
<i>linB</i>	0	1	0	1	1	5.497	0.184

表 6 GBS 菌株 MLST 分型与多重耐药关联性

Table 6 The relationship of MLST typing and multidrug resistance of GBS strains

耐抗生素 数量	ST10 (n=21)	ST19 (n=12)	ST529 (n=9)	ST12 (n=4)	其他分型 (n=17)	χ^2 值	P 值
5 种	1	6	0	0	1	18.858	0.003
4 种	15	1	0	0	1	31.819	<0.001
3 种	2	5	9	4	8	26.706	<0.001

3 讨论

孕晚期妇女 GBS 定植是孕妇胎膜早破、围产期致病菌感染及新生儿早发型 GBS 感染的主要因

素之一,因此,全面了解孕妇 GBS 的定植情况,对于预防母婴感染具有重要意义。结合国内外 GBS 流行病学调查显示,GBS 定植率因种族、地域和个人因素而异,国内各地区报道的定植率也因地区不同存在较大差异。本研究显示,青岛地区孕晚期 GBS 定植率为 4.01%,对比邵阳市的 12.03%^[8]、福州市的 5.40%^[9]、成都市的 8.04%^[10],处于偏低水平。

随着全球抗生素的广泛应用,韩国、日本等亚洲地区已出现对青霉素、万古霉素敏感性降低的 GBS 菌株^[11]。因此,GBS 菌株耐药性问题已不容忽视。本研究耐药试验结果显示,筛选出的 GBS 菌株对青霉素、氨苄西林、利奈唑胺、万古霉素均为敏感,而对于克林霉素、红霉素的耐药率较高,分别为 74.6%、71.43%,这可能与红霉素、克林霉素作为青霉素过敏者优先替代抗菌药物而被长期使用有关。

目前,最常见的 GBS 对大环内酯类药物的耐药机制^[12]主要是通过由 *ermA*、*ermB*、*ermC* 及 *ermRT* 等基因编码的核糖体靶位点甲基化修饰引起耐药,亦可通过 *mefA/E* 等基因编码外排蛋白,将细菌体内的药物泵出体外产生对药物的耐受性。本研究中,红霉素耐药的 GBS 菌株有 45 株,耐药基因主要为 *ermB* (80.00%),且红霉素耐药基因多以基因组合形式出现,同时携带 2 种及以上耐药基因占比 55.56%,其中 *ermB+ermC* 基因组合占比 64%;克林霉素耐药的 GBS 菌株有 47 株,其中 *linB* 检出率为 6.38%。上述红霉素和克林霉素耐药基因的研究结果与国内外既往报道的不太一致^[13-14],这可能与不同地区耐药机制组成形式差异有关。

GBS 菌株的耐药性和携带的耐药基因 MLST 分型不同而异,本研究共鉴定出 16 种 ST 型,其中 ST10 型 (33.33%) 占比最高。耐药性方面,ST19、ST529 和 ST12 型菌株均对四环素耐药 (100%),ST529 和 ST12 型菌株还对红霉素、克林霉素耐药 (100%),而对左氧氟沙星和莫西沙星耐药的主要 ST 型是 ST19 (100%) 和 ST10 (95.24%),且 ST19、ST529 和 ST12 型菌株均为多重耐药菌株,这与 Liang 等^[5]报道的结果基本一致。携带耐药基因方面,ST10 型菌株所携带耐药基因以 *ermB* 和 *ermC* 为主,ST529、ST12 型菌株所携带耐药基因以 *ermB* 为主,这在国内外既往报道^[15]中暂未发现一致性结果。一方面这与 GBS 感染具有一定的地区性差异有关,另一方面可能是由于不同 MLST 型的 GBS 菌株具有耐药性差异,且主要流行的 ST 型多为多重耐药菌株,使得抗菌药物

在预防性使用的过程中,造成了耐药菌株的流行。

综上所述,青岛地区 GBS 菌株定植率在全国处于偏低水平。青霉素、氨苄西林仍然可作为防治孕晚期孕妇 GBS 感染的一线药物,对青岛地区临床 GBS 合理用药具有重要的借鉴意义。

参考文献

- [1] Zakerifar M, Kaboosi H, Goli HR, et al. Antibiotic resistance genes and molecular typing of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1):43.
- [2] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815):547-556.
- [3] Liu Y, Liu J. Group B *Streptococcus*: Virulence Factors and Pathogenic Mechanism [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2483.
- [4] Ding YJ, Wang YJ, Hsia YF, et al. Systematic review and meta-analyses of incidence for Group B *Streptococcus* disease in infants and antimicrobial resistance, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(11):2651-2659.
- [5] Liang B, Chen H Y, Yu D H, et al. Molecular Epidemiology of Group B *Streptococcus* Isolates from Pregnant Women with Premature Rupture of Membranes in Fuzhou, China [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:269-278.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. 32th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
- [7] Malhotra-Kumar S, Lammens C, Piessens J, et al. Multiplex PCR for simultaneous detection of macrolide and tetracycline resistance determinants in streptococci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(11): 4798-4800.
- [8] 罗勇,彭新平,龙运峰,等.孕晚期阴道定植B族链球菌的血清型和基因分型与新生儿感染的关系[J].中国妇幼保健研究,2022,33(3):95-99.
- [9] 黄来荣,王娅,王文强,等.福州地区孕晚期妇女泌尿生殖道无乳链球菌感染的耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2020,30(20):2470-2472.
- [10] 杨银炎,凌波,杨晓,等.孕晚期B族链球菌感染菌株基因分型及其耐药性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(16):2515-2519.
- [11] Yi A, Kim CK, Kimura K, et al. First case in Korea of group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility harboring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2X [J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39(4): 414-416.
- [12] Culebras E, Rodríguez-Avial I, Betriu C, et al. Macrolide and tetracycline resistance and molecular relationships of clinical strains of streptococcus agalactiae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(5): 1574-1576.
- [13] 金英,张正银,黄韵,等.孕晚期妇女生殖道B族链球菌的耐药性和耐药基因检测情况分析[J].中国妇幼保健,2020,35(23)4435-4437.
- [14] Hu F, Lin M L, Mou J L, et al. Molecular and Clinical Characteristics of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates at a Tertiary Hospital in Wuhan, China [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:65-76.
- [15] 傅锦坚,陈继昌,肖萍.柳州地区新生儿B族链球菌对抗菌药物的耐药性、血清型与分子遗传背景特征分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(11):1390-1394.

(上接第 2072 页)

- [11] 张真真,周晓艳,曹林,等.术前衰弱对行膝髌关节置换手术老年患者术后谵妄的影响[J].医学研究生学报,2021,34(4):371-374.
- [12] 吴俊,潘锁花,阚翔翔,等.术前衰弱对膝关节内外翻畸形患者全膝关节置换术后功能康复的影响分析[J].中国医学前沿杂志,2021,13(10):122-125.
- [13] 方雯,王秀红,汪俊华,等.术前衰弱对单侧全膝关节置换术后老年患者膝关节功能康复的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(8):968-975.
- [14] 孔维维.全膝关节置换术后急性疼痛的影响因素研究[D].兰州:兰州大学,2019.
- [15] 卢朝霞,王欣,周少怀.全髌关节置换术后使用桃红四物汤对凝血功能、疼痛程度以及 RANKL、OPG 含量的影响[J].海南医学院学报,2016,22(22):2728-2731.

(上接第 2076 页)

- [12] 周长高,李伟,袁国良,等.脂必泰联合依折麦布治疗急性冠脉综合征的临床效果[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(22):4173-4175.
- [13] 夏永梅,于玲,李萍,等.脂必泰联合阿托伐他汀治疗糖尿病性脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的临床观察[J].中国医师杂志,2021,23(6):932-934.
- [14] 杜丰禾,刘暴.血管周围脂肪组织炎性反应促进动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J].基础医学与临床,2023,43(4):685-689.
- [15] 王英慧,陈天伦,沈青青. Lp(a)、ApoB 及 Apelin-13 与老年冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J].保健医学研究与实践,2023,20(4):41-45.

不同超高效液相系统对色谱柱柱效能测定结果的影响

徐苏华^{1*} 邱雪梅² 卢翰生¹ 林山云² 陈华燕¹ 何嘉丽²

[摘要] 目的 探索 GB/T 30433-2021 中柱效能的测试参数,是否适用于高效液相色谱柱。方法 比较同一超高效液相系统下,不同甲醇/水溶液流动相比比例(40:60, 50:50, 55:45),不同流量(0.20 mL/min, 0.22 mL/min, 0.25 mL/min, 0.28 mL/min, 0.30 mL/min),不同进样量(0.1 μ L, 0.2 μ L)对高效液相色谱柱柱效能的影响;比较两种超高效液相系统(1290 Infinity II 和 APUS Plus),在两种不同色谱参数(色谱参数一:乙腈/水溶液=40:60,流量=0.5 mL/min,进样量=1.0 μ L;色谱参数二:甲醇/水溶液=50:50,流量=0.20 mL/min,进样量=0.2 μ L)下,对高效液相色谱柱柱效能每米理论板数的影响。结果 同一超高效液相系统,在甲醇/水溶液比例为 50:50,流量为 0.20 mL/min,进样量为 0.2 μ L 的色谱参数下,高效液相色谱柱柱效能每米理论板数的结果较优;不同超高效液相色谱系统下每米理论板数测试结果差异较大。结论 不同超高效液相系统下,柱效能每米理论板数的测定结果除受色谱柱自身性能和色谱参数的影响,还与系统及检测器等柱外硬件相关。

[关键词] 色谱柱;超高效液相色谱;柱效能;理论板数;每米理论板数

The influence of different ultra-high performance liquid chromatography systems on the determination results of chromatographic column efficiency

XU Suhua^{1*}, QIU Xuemei², LU Hansheng¹, LIN Shanyun², CHEN Huayan¹, HE Jiali²

(Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Guangzhou, Guangdong, China, 510666; Shenzhen BGI Biomedical Engineering Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong, China, 518083)

[ABSTRACT] **Objective** To explore whether the test parameters for column efficiency in GB/T 30433-2021 are applicable to high-performance liquid chromatography columns. **Methods** The effects of different methanol/water solution mobile phase ratios (40:60, 50:50, 55:45), flow rates (0.20 mL/min, 0.22 mL/min, 0.25 mL/min, 0.28 mL/min, 0.30 mL/min), and injection volumes (0.1 μ L, 0.2 μ L) on the column efficiency of high-performance liquid chromatography under the same ultra-high performance liquid chromatography system were compared. The effects of two ultra-high performance liquid chromatography systems (1290 Infinity II and APUS Plus) on the theoretical number of plates per meter in high-performance liquid chromatography under two different chromatographic parameters (Chromatographic parameter 1: acetonitrile/aqueous solution=40:60, flow rate=0.5 mL/min, injection rate=1.0 μ L; Chromatographic parameter 2: ethanol/aqueous solution=50:50, flow rate=0.20 mL/min, injection rate=0.2 μ L) were evaluated. **Results** Under the same ultra-high performance liquid chromatography system, with a methanol/water solution ratio of 50:50, a flow rate of 0.20 mL/min, and an injection volume of 0.2 μ L, the column efficiency per meter of theoretical plates is improved. The test results show that the theoretical plates per meter vary greatly under different ultra-high performance liquid chromatography systems. **Conclusion** The determination of theoretical plate number per meter of column efficiency in different ultra-high performance liquid chromatography systems is influenced not only by the performance of the chromatographic column itself and chromatographic parameter conditions, but also by the system and detector hardware outside the column.

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2023YDZ08)

作者单位:1. 广东省医疗器械质量监督检验所, 广东, 广州 510666

2. 深圳华大基因生物医学工程有限公司, 广东, 深圳 518083

*通信作者:徐苏华, E-mail:549561374@qq.com

[KEY WORDS] Chromatographic column; Ultra-high performance liquid chromatography; Column efficiency; Theoretical plate count; Theoretical plate count per meter

色谱柱——液相色谱系统的“心脏”，是进行色谱分离的主要场所，柱管内填充有固定相。由于理化或生物性质不同的物质在固定相和流动相分配差异，因此在色谱柱中得到分离^[1-2]。色谱柱的柱效能直接反映了色谱柱对各物质的分离能力，是评价色谱柱性能的重要指标，柱效能的衡量最常采用理论塔板数来表示^[2]。

色谱柱理论板数的测定结果除与色谱柱自身性能有关，还与色谱参数、液相系统、检测器等柱外效应相关。虽然现行国家标准对流动相、流速、进样体积及温度等色谱参数(GB/T 30433-2021 对于 5 μm, 4.6×250 mm 的标准色谱柱，规定以体积比 85:15 的甲醇/水溶液为流动相，1.0 mL/min 流速等度洗脱，进样体积为 10 μL，柱温为 30℃)均作出规定，以减少色谱参数对理论板数测定结果的影响^[3-6]。但是由进样装置、检测池、连接管路等组成的外部硬件对测定结果同样有影响。因此，目前柱效能评价的一致性较差，而尽可能地减小柱外效应是液相色谱仪技术进步方向之一^[7-9]。

目前高效液相色谱柱在高效液相色谱仪的应用越来越广泛，特别是在临床检测、食品卫生、科学研究等领域^[10-12]。尽管通过优化高效液相色谱仪的外部硬件，已较大程度改善柱外效应对高效液相色谱柱理论板数测定的影响。但现行国家标准没有规定高效液相色谱柱性能检测参数，科研文献也鲜有报道。本研究发现，相同高效液相色谱柱在不同超高效液相色谱系统下每米理论板数测试结果有较大差异，因此本文探索一种适用于两种超高效液相色谱系统上测定高效液相色谱柱性能的色谱参数，为超高效液相系统下柱效能测定方法的开发提供参考。

1 材料与amp;方法

1.1 主要仪器、试剂及样品

超高效液相色谱系统 1(以下简称系统 1)购自美国安捷伦科技有限公司(以下简称安捷伦)，型号为 1290 Infinity II 可变波长检测器；超高效液相色谱系统 2(以下简称系统 2)购自成都珂睿科技有限公司(以下简称珂睿)，型号为 APUS Plus；万分电子天平购自赛多利斯(上海)贸易有限公司，型号为 SECURA224-1CN；萘-甲醇溶液(液相色谱仪

检定用溶液标准物质 GBW(E)130167)购自中国计量科学研究院；尿嘧啶(分析纯)购自 Sigma-aldrich；甲醇(色谱纯)购自 Merck；乙腈(色谱纯)购自 Merck；实验室用水为超纯水；色谱柱 1：规格 Column-U01 2.7 μm, 2.1×50 mm(以下简称 U01)；色谱柱 2：规格 Column-U04 3 μm, 2.1×50 mm(以下简称 U04)；色谱柱 1 和色谱柱 2 型号均为 BGIU，深圳华大基因生物医学工程有限公司生产。

1.2 实验步骤和评价方法

1.2.1 溶液配制

万分电子天平称取 0.010 g 尿嘧啶干粉到容器中，用少量甲醇溶解并转移至 10 mL 容量瓶，再用甲醇润洗容器 3 次合并收集到容量瓶中，最后定容至 10 mL 充分混合成 1×10⁻³g/mL 的尿嘧啶储存液。移取 50 μL 的 10⁻³g/mL 尿嘧啶储存液至 5 mL 容量瓶，加入 1×10⁻⁴g/mL 的萘-甲醇溶液定容至 5 mL，充分混匀后成 1×10⁻⁵g/mL 尿嘧啶、1×10⁻⁴g/mL 萘标准溶液。

1.2.2 结果测定

连接液相色谱仪系统，柱温箱温度设定 30℃，检测波长设为 254 nm。待系统稳定后，进 1×10⁻⁵g/mL 尿嘧啶、1×10⁻⁴g/mL 萘标准溶液，得到色谱图。

1.2.3 色谱柱柱效能评价方法

理论板数：按公式 1 计算萘色谱峰的理论板数，再根据柱长计算每米理论板数，每米理论板数=理论板数×(1 000 mm÷柱长 mm)，每米理论板数为柱效能的最重要评价指标。

$$n = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_{h/2}} \right)^2 \quad (1)$$

式中：n——理论板数；t_R——保留时间，单位为分(min)；W_{h/2}——半高峰宽，单位为分(min)。拖尾因子：用 1.3.2 中理论板数得到的萘色谱图，按公式 2 计算色谱峰的拖尾因子。

$$T = \frac{W_{0.05h}}{2d_L} \quad (2)$$

式中：T——拖尾因子；W_{0.05h}——0.05 峰高处的峰宽，单位为分(min)；d_L——峰极大至前伸延之间的距离，单位为分(min)

根据现行国家标准 GB/T 30433-2021 液相色谱仪测试用标准色谱柱^[2]的规定，250 mm 长的标准色谱柱的柱效能应不小于 18 000(换算到每米

理论板数不小于 72 000)和拖尾因子应在 0.90~1.20 范围内。此外,同时把萘保留时间、半峰宽作为柱效能参考评价指标。

1.2.4 流动相比对柱效能的影响

连接系统 1,使用 U04 色谱柱进行测试。比较三组流动相条件,甲醇:水溶液比例分别为:A1=40:60; A2=50:50; A3=55:45,以 0.5 mL/min 的流量运行,按 1.2.2 结果测定方法进样,得到色谱图。

1.2.5 流量对柱效能的影响

连接系统 1,使用 U04 色谱柱进行测试。以体积比 50:50 的甲醇/水溶液作为流动相,比较五组流量条件,流量分别为:B1=0.20; B1=0.22; B1=0.25; B1=0.28; B1=0.30(单位, mL/min),按 1.2.2 结果测定方法进样,得到色谱图。

1.2.6 进样量对色谱柱柱效能的影响

连接系统 1,使用 U04 色谱柱进行测试。以体积比 50:50 的甲醇/水溶液作为流动相,以 0.25 mL/min 的流量运行,比较两组进样量条件,进样量分别为:C1=0.1; C2=0.2(单位, μ L),按 1.2.2 结果测定方法进样,得到色谱图。

1.2.7 超高效液相系统对色谱柱柱效能的影响

连接液相色谱仪系统,使用 1.1 中所有色谱柱分别进行测试。两个液相系统分别设置两种色谱参数比较。两种色谱参数见表 1。两种超高效液相系统使用相同色谱参数的试验组见表 2。按 1.2.2 结果测定进样,得到色谱图。

表 1 两种色谱参数

色谱参数	流动相(体积比)	流量(mL/min)	进样量(μ L)
色谱参数一	40:60 的乙腈/水溶液	0.50	1.0
色谱参数二	50:50 的甲醇/水溶液	0.20	0.2

表 2 两种超高效液相系统使用相同色谱参数的试验组

Table 2 Experimental group for two ultra-high performance liquid chromatography systems using the same chromatographic parameters

实验组别	液相系统	色谱参数
D1	安捷伦 1290 Infinity II	色谱参数一
D2	珂睿 APUS Plus	
D3	安捷伦 1290 Infinity II	色谱参数二
D4	珂睿 APUS Plus	

2 结果

2.1 流动相比对色谱柱柱效能的影响

随着流动相有机相比比例的增加,拖尾因子有所改善,每米理论板数增加。见表 3。

表 3 流动相不同比例下色谱柱柱效能测定结果

Table 3 Results of chromatographic column efficiency determination under different mobile phase ratios

实验组别	萘保留时间(min)	半峰宽	柱效(每米理论板数)	拖尾因子
A1	1.291	0.226	3 700	1.7
A2	4.159	0.274	26 580	1.0
A3	4.539	0.185	72 200	1.0

2.2 流量对色谱柱柱效能的影响

流量减小,保留时间增加,半峰宽变大,同时有助于每米理论板数提高。见表 4。

表 4 不同流量下色谱柱柱效能测定结果

Table 4 Determination results of chromatographic column efficiency under different flow rates

实验组别	萘保留时间(min)	半峰宽	柱效(每米理论板数)	拖尾因子
B1	6.717	0.264	77 000	1.0
B2	6.090	0.244	71 000	1.0
B3	5.289	0.221	67 700	1.1
B4	4.702	0.206	61 000	1.0
B5	4.369	0.198	59 320	1.0

2.3 进样量对色谱柱柱效能的影响

两种进样量条件下,对每米理论板数影响不大。见表 5。

表 5 不同进样量下色谱柱柱效能测定结果

Table 5 Results of chromatographic column efficiency determination under different injection rates

实验组别	萘保留时间(min)	半峰宽	柱效(每米理论板数)	拖尾因子
C1	5.289	0.221	67 700	1.1
C2	5.304	0.221	68 020	1.0

2.4 超高效液相系统对色谱柱柱效能的影响

色谱参数一时,采用系统 1 测定,两种色谱柱的结果均未符合规定,并且 U04 色谱柱的柱效能只有 27 040;色谱参数二时,采用系统 1 和系统 2,全部符合标准规定,并且此方法下,这两套系统测定的每米理论板数、拖尾因子也较为接近。见表 6。

3 讨论

同一超高效液相系统下,每米理论板数受流动相比比例、流量影响更大,进样量的影响有限。研究发现特定色谱参数二下,无论是系统 1,还是系统 2 测得两种规格色谱柱的柱效能均合格,证明 GB/T 30433-2021 对于每米理论板数大于 72 000 的标准仍然适用于高效液相色谱柱。同时,本研

表6 不同超高效液相系统下色谱柱柱效能测定结果

Table 6 Determination results of chromatographic column efficiency under different ultra-high performance liquid chromatography systems

实验组别	(超)高效液相系统	色谱柱	萘保留时间 (min)	半峰宽	柱效(每米理论板数)	拖尾因子
D1-1	安捷伦 1290 Infinity II	U01	3.681	0.166	59 480	1.0
D1-2		U04	2.215	0.154	27 040	1.0
D2-1	珂睿 APUS Plus	U01	3.779	0.110	130 782	1.1
D2-2		U04	2.283	0.085	79 954	1.1
D3-1	安捷伦 1290 Infinity II	U01	14.559	0.429	130 940	1.0
D3-2		U04	6.717	0.264	77 000	1.0
D4-1	珂睿 APUS Plus	U01	12.618	0.369	129 432	1.1
D4-2		U04	6.084	0.227	79 830	1.2

究为不同超高效液相系统下,探索稳定而适用性强的参数提供了有益的启发。

不同超高效液相系统下,采用色谱参数一时,U04色谱柱的柱效能差距较大,表明柱外效应对理论板数及色谱峰对称性的评价起了不可忽视作用。虽然科研工作者努力改良液相仪器制造技术,尽可能降低柱外死体积,从而大大减少柱外效应对柱效能的影响^[7-8],但理论上不可能完全消除柱外效应的影响因素。Yoachim等^[13]认为反卷积可过滤掉柱外效应对整个峰形的影响,并可利用矩积分精确测量柱外带展宽效应。赵岳星等^[14]提出了对柱外死体积进行测定,对经典的柱效能理论计算公式中引入了柱外死体积这个变量参数,以实现用具有不同柱外死体积的仪器取得公正客观的柱效能评价结果的可能。最新研究指出可用计算流体动力学方法构建柱外体积的几何三维模型,从而预测溶质流动特性^[15]。

本研究发现:同一超高效液相系统下,不同流动相种类、流动相比例、流量对高效液相色谱柱柱效能每米理论板数影响较大,进样量影响较小;不同超高效液相系统下,柱效能每米理论板数的测定结果除受色谱柱自身性能和色谱参数的影响,还与系统及检测器等柱外硬件相关。

综上所述,在不同的平台上进行的柱效能测试,不能客观地反映色谱柱本身的性能;且在不同平台上得出的测试结果,亦难以作出色谱柱性能的横向比较。尤其针对高效液相色谱柱亟需可靠而广泛适用的性能评价方法,尽可能减少色谱柱自身之外的影响因素,使得测试结果更客观且更有代表性。

参考文献

[1] 斯奈德.现代液相色谱法导论[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2012.

- [2] 于世林.高效液相色谱方法及应用[M].第3版.北京:化学工业出版社,2018.
- [3] GB/T 30433-2021,液相色谱仪测试用标准色谱柱[S].中国机械工业联合会,2021-10-11.
- [4] 赵新燕,周建民,秦学.高效液相色谱硅胶柱柱效能的测定研究[J].机电信息,2012(2):28-30.
- [5] 魏志华,黄小婉,段延鹏,等.温度对HPLC法测定一清颗粒中黄芩苷的影响研究[J].广东化工,2019,46(19):172-173+194.
- [6] 杨娜,万俊锋,王岩,等.HPLC柱效对检测水中磺胺二甲基嘧啶色谱条件的影响[J].化学分析计量,2015,24(3):38-40.
- [7] 郝俊迪,陈耀宇,王彦真,等.基于N-酰基甘氨酸保留指数系统的代谢物色谱峰对齐方法[J].色谱,2024,42(2):159-163.
- [8] 吕泉昊,邓秀英,朱思阳,等.化妆品中防腐剂检测的HPLC与UPLC方法转换[J].日用化学品科学,2023,46(2):24-30+38.
- [9] Broeckhoven K, Desmet G. Theory of separation performance and peak width in gradient elution liquid chromatography: A tutorial[J]. Anal Chim Acta, 2022, 1218:339962.
- [10] 刘素如.高效液相色谱法在药品检验中的应用[J].中国现代药物应用,2023,17(8):173-175.
- [11] Perez de Souza L, Alseekh S, Scossa F, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography high-resolution mass spectrometry variants for metabolomics research [J]. Nat Methods, 2021, 18(7):733-746.
- [12] 吴思林,董志梅.超高效液相色谱串联质谱法在饮用水农药残留检测中的应用研究进展[J].食品安全导刊,2024,426(5):173-175.
- [13] Vanderheyden Y, Vanderlinden K, Broeckhoven K, et al. Problems involving the determination of the column-only band broadening in columns producing narrow and tailed peaks[J]. J Chromatogr A, 2016, 1440:74-84.
- [14] 赵岳星,钱丙寅,李崑,等.不同液相色谱仪的柱外死体积比较及其对柱效测定的影响研究[C]//中国化学会色谱专业委员会,北京色谱学会.全国生物医药色谱及相关技术学术交流会(2012)会议手册.月旭材料科技(上海)有限公司;浙江月旭材料科技有限公司,2012:1.
- [15] Filip B, Bochenek R, Baran K, et al. Influence of the geometry of extra column volumes on band broadening in a chromatographic system. Predictions by computational fluid dynamics[J]. J Chromatogr A, 2021, 1653:462410.

不同生命周期女性乳腺癌临床病理特征研究

曹明 徐曼 杨小苗 怀建国*

[摘要] **目的** 分析不同生命周期女性乳腺癌患者的临床病理特征。**方法** 收集安徽省芜湖市第一人民医院2019年1月至2023年12月188例女性浸润性乳腺癌患者的临床资料,按年龄不同分为生育期组、更年期组、绝经期组,对各组患者的临床病理特征进行统计学分析及研究。**结果** 生育期组,较高肿瘤分期的比率、淋巴结转移率及较晚临床分期比率高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。组织学分型及组织学分级在各组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。生育期组,ER阳性率低于其他两组,Ki-67高表达比例高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PR阳性率、HER-2状态及分子分型各组间差异无统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与其他生命周期乳腺癌相比,生育期乳腺癌临床分期较晚、淋巴结转移率高,具有更强侵袭性,在预防和治疗等方面,应和其他生命周期乳腺癌有所不同。

[关键词] 乳腺癌;临床病理;免疫组化;TN分期

Clinicopathological characteristics of female breast cancer in different life cycles

CAO Ming, XU Man, YANG Xiaomiao, HUAI Jianguo*

(Department of Pathology, Wuhu First People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241001)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinicopathological characteristics of female breast cancer patients in different life cycles. **Methods** The clinical data of 188 women with invasive breast cancer were collected and divided into the fertility group, the menopause group and the menopause group according to age. **Results** In the reproductive age group, the rates of higher tumor staging, lymph node metastasis, and later clinical staging were significantly higher compared to the other two groups ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in organizational credit type and histological grading among the groups ($P>0.05$). Additionally, in the reproductive age group, the ER positivity rate was lower than the other two groups, and the proportion of Ki-67 high expression was higher than the other two groups, with statistical significance ($P<0.05$). There were no significant differences in PR positivity rate, HER-2 status, and molecular typing among the groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared to breast cancer in other stages of life, breast cancer during the reproductive period tends to present at a later clinical stage and has a higher rate of lymph node metastasis, indicating a more aggressive nature. Therefore, it should be approached differently in terms of prevention and treatment compared to breast cancer at other stages of life.

[KEY WORDS] Breast cancer; Clinicopathology; Immunohistochemistry; TN staging

乳腺癌发病率随着年龄的增长而上升,年轻人乳腺癌定义为诊断时年龄低于40或45岁,是一组具有特定年龄相关挑战的患者,也是该年龄段最常见的死亡原因之一^[1]。乳腺癌年轻患者的预后比老年患者差,侵袭性临床病理特征的概率更高^[2]。先前的研究表明^[3],其具有特征性的分子改

变,如BRCA1等基因突变。有学者提出了与年龄相关的乳腺癌分子生物学改变,进一步佐证年轻人乳腺癌有更强侵袭性^[4]。女性按生命周期可分为儿童期、青春期、性成熟期(生育期)、围绝经期(更年期)、老年期(绝经期)。我国生育期主要集中在20~45岁,更年期集中于45~55岁,绝经期多

基金项目:安徽省高等学校重点科研项目(2022AH051237)

作者单位:安徽省芜湖市第一人民医院病理科,安徽,芜湖241001

*通信作者:怀建国, E-mail: 15155309025@163.com

为55岁左右,本研究了解不同生命周期乳腺癌临床病理特征的差异,进而对乳腺癌预防及诊疗提供一定的参考。由于儿童期、青春期乳腺癌极其罕见,固不在本研究范围内。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取安徽省芜湖市第一人民医院2019年1月至2023年12月确诊为浸润性乳腺癌^[5],并行根治切除女性患者188例。年龄28~83岁,中位年龄52岁。按生命周期年龄段分为生育期组(26~45岁)41例(21.81%),更年期组(46~55岁)81例(43.09%),绝经期组(>55岁)66例(35.10%),对各组患者的临床病理特征进行统计学分析比较。本研究已通过芜湖市第一人民医院伦理委员会审核,部分临床病理资料不全病例,未入组进行研究分析。入组者已签署知情同意书。

1.2 方法

手术切除标本,使用10%中性福尔马林固定,常规病理处理后行免疫组织化学染色,染色采用两步法。ER抗体(克隆号SP1)、PR抗体(克隆号1E2)、HER-2抗体(克隆号4B5)由瑞士罗氏公司提供,Ki-67(克隆号8F1)由河南赛诺特公司提供,均为即用型抗体;二步法UltraView HRP-Multimer DBA显色试剂盒、Reaction Buffer缓冲液等均由瑞士罗氏公司提供,免疫组化染色均在罗氏全自动免疫组织化学仪(Roche BenchMark ULTRA)中进行。两名副高以上病理医师对常规病理切片及免疫组化切片进行阅片,结合大体及影像学资料,对肿瘤T分期、N分期、临床分期、组织学、免疫组化状态等临床病理特征进行归类,进而统计学分析上述因素各组间差异。

1.3 分类分组标准

肿瘤T、N分期及临床分期依照2017年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版乳腺癌病理学分期标准^[6],由于本研究T3期患者较少,将T2期与T3期归为一组。按《2019版WHO乳腺上皮源性肿瘤分类》,乳腺浸润性导管癌归为乳腺浸润性癌非特殊类型;乳腺小叶癌等归为乳腺浸润性癌特殊类型。组织学分级使用Nottingham系统^[7],将肿瘤分为高、中、低分化,因高分化病例较少,固将其纳入中

分化组一并统计。免疫组化结果依照国家卫健委《乳腺癌诊疗指南(2022版)》推荐相关标准^[8],对ER、PR、HER-2及Ki-67表达情况进行归类,HER-2 2+患者,经荧光免疫原位杂交(FISH)检测证实为HER-2基因扩增的,归为HER-2阳性;证实为HER-2基因未扩增的,归为HER-2低表达。Ki-67 <20% 归为低表达, Ki-67 ≥20% 归为高表达。同时,依据免疫组化判读结果进行分子分型分类^[9],分子分型共5型,分别为:Luminal A型、Luminal B型、HER-2阳性(HR阳性)、HER-2阳性(HR阴性)和三阴性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 29.0.1.0统计软件进行统计学处理。计数资料用n(%)描述,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究病例情况

本研究病例病理特征见表1。

表1 本研究不同临床病理特征病例分布情况 [n(%)]
Table 1 Distribution of cases with different clinical and pathological characteristics in this study [n(%)]

临床病理特征		类别	例数
分期	肿瘤最大直径(cm)	T1(≤2 cm)	94(50.0)
		T2(2~5 cm)+T3(>5 cm)	94(50.0)
	淋巴结转移	转移	76(40.43)
		未转移	112(59.57)
临床分期	I期	66(35.11)	
	II期	81(43.09)	
	III期	41(21.80)	
组织学	类型	非特殊类型	176(93.62)
		特殊类型	12(6.38)
	分级	中-高分化	135(71.81)
		低分化	53(28.19)
免疫组化	ER	阳性	102(54.26)
		阴性	86(45.74)
	PR	阳性	88(46.81)
		阴性	100(53.19)
	HER-2	阳性	50(26.60)
		低表达	71(37.77)
		阴性	67(35.63)
	Ki-67	高表达	107(56.91)
低表达		81(43.09)	
分子分型	Luminal A型	62(32.98)	
	Luminal B型	28(14.89)	
	HER-2阳性(HR阳性)型	16(8.51)	
	HER-2阳性(HR阴性)型	34(18.09)	
	三阴性	48(25.53)	

2.2 不同生命周期乳腺癌TN分期比较

T分期比较:生育期组乳腺癌病例中,T2+T3分期的比率高其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。淋巴结转移N分期比较:生育期乳腺癌病例中,淋巴结转移率高于其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。临床分期(TN)比较:生育期乳腺癌病例中,较晚临床分期(Ⅲ期)比率高

其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同生命周期乳腺癌组织学比较

组织学类型比较:各组之间,组织学类型差异无统计学意义($P<0.05$)。组织学分级比较:各组乳腺癌病例之间,组织学分级差异无统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 不同生命周期乳腺癌TN分期比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical and pathological stages of breast cancer in different life cycles [n(%)]

分组	肿瘤最大直径		淋巴结转移		临床分期		
	T1	T2+T3	转移	未转移	I	II	III
生育期	11(26.83)	30(73.17)	24(58.54)	17(41.46)	9(21.95)	15(36.59)	17(41.46)
更年期	51(62.96)	30(37.04)	30(37.04)	51(62.96)	31(38.27)	37(45.68)	13(16.05)
绝经期	32(48.48)	34(51.52)	22(33.33)	44(66.67)	26(39.40)	29(43.94)	11(16.66)
χ^2 值	14.31		7.349		12.432		
P值	<0.001		0.025		0.014		

表3 不同生命周期乳腺癌组织学比较 [n(%)]

Table 3 Histological comparison of breast cancer in different life cycles [n(%)]

分组	组织学类型		组织学分级	
	非特殊类型	特殊类型	中-高分化	低分化
生育期	37(90.24)	4(9.76)	29(70.73)	12(29.27)
更年期	77(95.06)	4(4.94)	63(77.78)	18(22.22)
绝经期	62(93.94)	4(6.06)	43(65.15)	23(34.85)
χ^2 值	1.075		2.523	
P值	0.584		0.283	

2.4 不同生命周期乳腺癌免疫组化结果比较

ER:生育期组乳腺癌病例中,ER阳性率低于其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PR:各组之间,PR阳性率差异无统计学意义($P<0.05$)。HER-2:各组之间,HER-2状态差异无统计学意义($P<0.05$)。细胞增殖指数(Ki-67):生育期乳腺癌病例中,Ki-67高表达比率高其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不同生命周期乳腺癌分子分型比较

各组之间,分子分型差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 不同生命周期乳腺癌分子分型比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of molecular typing of breast cancer in different life cycles [n(%)]

分组	Luminal A型	Luminal B型	HER-2 阳性 (HR 阳性)	HER-2 阳性 (HR 阴性)	三阴性
生育期	9(21.95)	6(14.63)	2(4.89)	8(19.51)	16(39.02)
更年期	32(39.51)	10(12.35)	10(12.35)	14(17.28)	15(18.51)
绝经期	21(31.82)	12(18.18)	4(6.06)	12(18.18)	17(25.76)
χ^2 值	10.481				
P值	0.233				

3 讨论

近期研究显示^[1],年龄成为乳腺癌重要的独立危险因素。本研究发现,生育期组肿瘤直径较大,较高T分期(T2、T3期)、淋巴结转移患者比例高于更年期组、绝经期组,结果与国外研究较为一致^[2]。本研究生育期组41例,随访部分患者,部分已出现远处转移,如骨、肺、皮肤等部位,少数患者已死亡,比例高于其他组。提示生育期乳腺癌恶性程度高,易发生转移,预后往往不佳。组织学类型及分化方面,三组患者间均无明显差异。

表4 不同生命周期乳腺癌免疫组化比较 [n(%)]

Table 4 Immunohistochemical comparison of breast cancer in different life cycles [n(%)]

分组	ER		PR		HER-2			Ki-67	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	低表达	阴性	高表达	低表达
生育期	14(34.15)	27(65.85)	17(41.46)	24(58.54)	10(24.39)	15(35.59)	16(39.02)	31(75.61)	10(24.39)
更年期	51(62.96)	30(37.04)	43(53.09)	38(46.91)	24(29.63)	31(38.27)	26(32.10)	42(51.85)	39(48.15)
绝经期	37(56.06)	29(43.94)	28(42.42)	38(57.58)	16(24.24)	25(37.88)	25(37.88)	35(53.03)	31(46.97)
χ^2 值	9.241		2.262		1.023			7.097	
P值	0.010		0.323		0.906			0.029	

雌激素受体(ER)能够与雌激素结合,从而引发一系列细胞内的信号传导过程,进而影响细胞的生物学过程。在乳腺癌中,雌激素受体阳性意味着癌细胞能够响应雌激素的刺激而生长和扩散^[10]。在本研究中,生育期组 ER 阳性率明显低于更年期、绝经组,且差异有统计学意义。对于雌激素受体阳性的乳腺癌患者,内分泌治疗是一种重要的治疗手段。通过干扰雌激素受体的信号传导等途径,降低激素对癌细胞的刺激作用,从而抑制癌细胞的生长和扩散^[11]。生育期乳腺癌 ER 阳性率低,提示其三阴性乳腺癌概率较高,进而预后不良可能较大。同时,也表明生育期乳腺癌可能存在不同分子机制。PR 阳性率及 HER-2 状态三组间无统计学差异,与过往研究记录结果有所不同^[12]。究其原因,过往研究分组设计与本研究略有不同,不同的样本结构自然产生不同的统计学结果。本研究中,生育组 Ki-67 高表达比例较更年期组、绝经组高,与过往研究结果较为一致^[12],提示生育期乳腺癌恶性程度往往更高。依托上述免疫组化结果,各组乳腺癌分子分型未发现具有统计学意义的差异,但生育期组三阴性乳腺癌比率高于更年期组和绝经组,过往研究也有类似结论^[13],未产生统计学意义结果,可能与本研究样本量较小有关。

与更年期、绝经患者相比,生育期女性乳房多为增生活跃的致密腺体,不易与早期乳腺癌肿块区分。生育期女性自身新陈代谢速度较快。乳腺癌好发于45岁以上女性人群,世界各国也由此设定乳腺癌普查年龄^[14]。同时,生育期女性因生活等各方面影响,自检及体检意识较为薄弱。上述多方面因素,均导致了生育期乳腺癌确诊时,患者肿瘤分期较晚、淋巴结转移率高。生育期乳腺癌具有恶性程度高、侵袭性强、预后差等生物学特征,临床应对此类人群应加以关注,并在预防、诊疗上提供更为个性化方案。近期研究表明^[15],HER-2 低表达乳腺癌治疗上取得一定进展,本研究生育组约 35.59% 乳腺癌患者为此状态,这成为后续乳腺癌个性化治疗的潜在突破点。

综合本研究结果,生育期乳腺癌患者临床分期较晚、易转移、预后较差,应提高生育期乳腺癌高危人群健康意识,加强筛查力度,使更多生育期乳腺癌患者得以早发现、早诊断、早治疗。

参考文献

[1] Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, et al. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of

the German mammography screening program [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(3):709-718.

[2] Fredholm H, Magnusson K, Lindström LS, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(1):131-143.

[3] Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4):427.

[4] Colleoni M, Anders CK. Debate: the biology of breast cancer in young women is unique [J]. *Oncologist*, 2013, 18(4): e13-e15.

[5] Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*, 2015, 28(9):1185-1201.

[6] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [published correction appears in *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):345. doi: 10.3322/caac.21401]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393

[7] Peiris H, Mudduwa L, Thalagala N, et al. The value of Nottingham grade in breast cancer re-visited in the Sri Lankan setting [J]. *Malays J Pathol*, 2017, 39(2):141-148.

[8] 国家卫生健康委员会医政医管局. 乳腺癌诊疗指南(2022年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(10):803-833.

[9] 马燕红, 陆夏良, 覃玲艳, 等. 浆膜腔积液转移性乳腺癌 17 例细胞病理学特征及分子分型分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(4):192-196.

[10] 后梦玥, 黄照权. 雌激素受体- α 36 与乳腺癌的关系研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(14):36-38+50.

[11] 钱朋飞, 王存富, 曾懿, 等. 化疗联合内分泌在雌激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效 [J]. *吉林医学*, 2024, 45(7):1554-1557.

[12] Sun X, Liu J, Ji H, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Breast Cancer in Young Women - A Single Center Study in a Developing Country [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:1601-1607.

[13] Schaffar R, Benhamou S, Chappuis PO, et al. Risk of first recurrence after treatment in a population-based cohort of young women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, Published online April 30, 2024.

[14] Kang MH, Park EC, Choi KS, et al. The National Cancer Screening Program for breast cancer in the Republic of Korea: is it cost-effective [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3):2059-2065.

[15] Gamrani S, Akhouayri L, Boukansa S, et al. The Clinicopathological Features and Prognostic Significance of HER2-Low in Early Breast Tumors Patients Prognostic Comparison of HER-Low and HER2-Negative Breast Cancer Stratified by Hormone Receptor Status [J]. *Breast J*, 2023, 2023:6621409.

杂合型血液净化治疗对慢性肾衰竭患者肾功能、FGF-23及炎症因子的影响

许婉婷 朱小静 张爱红 罗雁归*

[摘要] **目的** 探讨杂合型血液净化治疗对慢性肾衰竭(CRF)患者肾功能、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)及炎症因子的影响。**方法** 选取2021年4月至2023年11月西安市人民医院收治的CRF患者72例,根据治疗方案的差异将其分为对照组(予以血液透析治疗, $n=35$)与观察组(予以杂合型血液净化治疗, $n=37$)。比较两组临床疗效、肾功能[血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血肌酐清除率(Ccr)]、FGF-23及炎症因子水平[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]、血液净化情况[血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、甲状旁腺激素(PTH)、同型半胱氨酸(Hcy)]以及并发症发生情况。**结果** 观察组(94.59%)的总有效率显著高于对照组(77.14%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组BUN、SCr、IL-6、TNF- α 、CRP、 β_2 -MG、PTH、Hcy水平均下降,Ccr水平上升,且观察组BUN、SCr、IL-6、TNF- α 、CRP、 β_2 -MG、PTH、Hcy水平低于对照组,Ccr水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组总并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 杂合型血液净化疗法对CRF患者临床疗效显著,可有效改善其肾功能,降低FGF-23及炎症因子水平,提高血液净化效果,且具有一定的安全性。

[关键词] 杂合型血液净化;慢性肾衰竭;肾功能;FGF23;炎症因子

Effect of heterogeneous blood purification therapy on renal function, FGF - 23 and inflammatory factors in patients with chronic renal failure

XU Wanting, ZHU Xiaojing, ZHANG Aihong, LUO Yangui*

(Blood purification center, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710004)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of heterogeneous blood purification therapy on renal function, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and inflammatory factors in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods** Seventy-two patients with CRF admitted to our hospital from April 2021 to November 2023 were selected for the study. They were divided into two groups: the control group (treated with hemodialysis, $n=35$) and the observation group (treated with heterogeneous hemodialysis, $n=37$) based on the differences in treatment protocols. Clinical efficacy, renal function markers [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), serum creatinine clearance (Ccr)], FGF-23 levels, inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)], blood purification markers [serum β_2 microglobulin (β_2 -mg), parathyroid hormone (PTH), homocysteine (Hcy)], and complications were assessed. **Results** The total effective rate of the observation group (94.59%) was significantly higher than that of the control group (77.14%) ($P<0.05$). After treatment, the levels of BUN, SCr, IL-6, TNF- α , CRP, β_2 -MG, PTH, and Hcy decreased, and the levels of Ccr, ALB, TP, and Hb increased in both groups. Additionally, the levels of BUN, SCr, IL-6, TNF- α , CRP, β_2 -MG, PTH, and Hcy in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of Ccr, ALB, TP, and Hb were higher than those of the con-

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(2020JM-326)

作者单位:西安市人民医院/西安市第四医院血液净化中心,陕西,西安 710004

*通信作者:罗雁归, E-mail: xahlxht@163.com

trol group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total complication rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Heterogeneous blood purification therapy has shown significant clinical efficacy in patients with CRF. This therapy can effectively improve renal function, reduce the levels of FGF-23 and inflammatory factors, and enhance the effect of blood purification.

[KEY WORDS] Heterogeneous hemodialysis; Chronic renal failure; Renal function; FGF23; Inflammatory factor

慢性肾衰竭(Chronic renal failure, CRF)临床症状不明显,少数患者会出现尿量变化、水肿等表现,最终波及到多个系统组织,如心血管系统等,甚至威胁到患者的生命安全^[1]。目前,CRF的治疗主要依赖于综合性的非透析治疗以及肾脏代替治疗,尽管这两种方法均可改善患者临床症状以及生活质量,但仍然无法完全治愈该疾病^[2]。近年来,血液透析被广泛应用于CRF患者,该种治疗方法不仅可改善其生活质量,还可延长其生存期。但其仍存在不足之处,其无法有效清除中、大分子,改善肾功能效果不理想,且长时间应用会使机体出现微炎症反应,还会诱发并发症^[3]。而杂合型血液净化是通过将两种或两种以上基本血液净化模式同步或序贯组合,不仅可有效滤过血液中的中、大分子,还可将小分子物质清除,减少毒素堆积在机体内^[4]。本文旨在探讨杂合型血液净化治疗对CRF患者肾功能、FGF23及炎性因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2023年11月西安市人民医院收治的CRF患者72例,根据治疗方案的差异将其分为对照组(予以血液透析治疗, $n=35$)与观察组(予以杂合型血液净化治疗, $n=37$)。其中对照组男16例,女19例;年龄59~77岁,平均年龄(62.17 ± 3.05)岁;病程4~35个月,平均病程(20.35 ± 1.65)个月;基础病:糖尿病17例,高血压19例,冠心病18例。观察组男17例,女20例;年龄58~75岁,平均年龄(61.55 ± 3.27)岁;病程3~38个月,平均病程(20.71 ± 1.33)个月;基础病:糖尿病20例,高血压15例,冠心病14例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①均符合CRF的相关诊断标准^[5];②维持性血液透析时间超过3个月,且病

情稳定;③临床资料无缺乏;④无精神障碍。排除标准:①凝血功能障碍者;②合并患有恶性肿瘤者;③哺乳期或妊娠期妇女;④重要器官功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 基础护理

嘱患者食用低盐、低蛋白、高维生素等饮食,遵医嘱治疗酸碱失衡、水电解质紊乱,并监控其血压波动范围。

1.2.2 对照组

予以血液透析治疗。血管通路为自体动静脉内瘘,以碳酸氢盐作为透析液,并设置血流量透析速率为220~270 mL/min、透析液速率为200 mL/min。4 h/次,一周透析3次。

1.2.3 观察组

采用杂合型血液净化治疗。将血液灌流器、血液透析器串联在一起进行治疗。将动脉端、动脉血管路用连接灌流器连接,确保它位于透析器之前。启动机器后,进行连续2 h的治疗,期间血液将依次经过灌流器与透析器。之后,取下灌流器,继续单独进行血液透析治疗2 h。血液透析方法参考对照组,1 d/次。经过连续3 d的治疗后,调整治疗方案,改为每周治疗3次,每次治疗时间延长至4 h。两组均持续治疗3个月。

1.2.4 肾功能、FGF-23、炎性因子、血液净化指标、营养状况指标检测

抽取所有患者空腹肘静脉血8 mL,静置1 h后行离心(4 000 r/min,离心半径10 cm,15 min),离心完成后采取上清液。应用URIT-8036全自动生化分析仪检测血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(Serum Creatinine, SCr)、血肌酐清除率(Creatinine clearance, Ccr),采用酶联免疫法检测成纤维细胞生长因子-23(Fibroblast growth factor-23, FGF-23)(试剂由湖南菲康生物技术有限公司提供),采用免疫比浊法检测白介

素-6(Interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(试剂均由瑞士 ROCHE 公司提供),采用免疫化学荧光法检测血清 β_2 微球蛋白(β_2 -Microglobulin, β_2 -MG)、甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)(试剂均由湖南欧杰生物科技发展有限公司提供)所有操作严格按照说明书执行。

1.2.5 并发症发生情况

并发症包括心功能不全、电解质紊乱以及胸腔积液等。

1.3 观察指标

①对比两组临床疗效:显效:临床症状均消失,且体征恢复至机体正常状态;有效:临床症状、体征均出现明显好转状况,但仍要治疗;无效:临床症状、体征均无改善,甚至出现加重或死亡^[6]。总有效率=显效率+有效率。②对比两组肾功能:包括 BUN、SCr、Ccr。③对比两组 FGF-23 及炎症因子水平:包括 IL-6、TNF- α 、CRP。④对比两组血液净化情况:包括 β_2 -MG、PTH、Hcy。⑤对比两组并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。服从正态分布计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表达,行独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组(94.59%)的总有效率显著高于对照组(77.14%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	35	17	10	8	27(77.14)
观察组	37	28	7	2	35(94.59)
χ^2/Z 值					4.580
P 值					0.032

2.2 两组肾功能比较

治疗后,两组 BUN、SCr 水平均下降,Ccr 水平均上升($P < 0.05$),且观察组 BUN、SCr 水平低于对照组,Ccr 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组 FGF-23 及炎症因子水平比较

治疗后,两组 FGF-23、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均下降($P < 0.05$),且观察组上述指标水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组血液净化情况比较

治疗后,两组 β_2 -MG、PTH、Hcy 水平均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		Ccr(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	25.96 \pm 3.72	16.04 \pm 2.51 ^a	831.59 \pm 24.82	368.09 \pm 13.29 ^a	28.29 \pm 2.57	36.71 \pm 2.35 ^a
观察组	37	26.26 \pm 3.52	10.39 \pm 1.64 ^a	834.11 \pm 24.36	319.41 \pm 11.35 ^a	28.82 \pm 2.33	44.62 \pm 3.59 ^a
t 值		0.352	11.367	0.435	16.743	0.917	10.994
P 值		0.726	<0.001	0.665	<0.001	0.362	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组 FGF-23 及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of FGF-23 and inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF-23(ng/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP(mg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	74.24 \pm 9.41	67.51 \pm 8.06 ^a	186.40 \pm 26.31	153.23 \pm 12.72 ^a	55.53 \pm 5.43	30.04 \pm 2.13 ^a	23.64 \pm 3.34	13.76 \pm 2.42 ^a
观察组	37	72.85 \pm 9.20	53.16 \pm 8.15 ^a	187.52 \pm 27.18	121.76 \pm 13.38 ^a	56.12 \pm 5.30	22.60 \pm 2.07 ^a	23.50 \pm 2.83	7.28 \pm 1.94 ^a
t 值		0.633	7.507	0.177	10.216	0.466	15.029	0.192	12.569
P 值		0.528	<0.001	0.859	<0.001	0.642	<0.001	0.848	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组血液净化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood purification between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β_2 -MG (mg/L)		PTH (ng/L)		Hcy (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	6.31±0.92	3.35±0.56 ^a	76.82±10.12	37.41±8.32 ^a	41.16±8.42	31.53±6.62 ^a
观察组	37	6.40±0.99	1.54±0.40 ^a	78.85±10.94	23.13±6.77 ^a	41.94±8.32	20.58±4.03 ^a
t值		0.398	15.848	0.816	8.007	0.395	8.530
P值		0.691	<0.001	0.417	<0.001	0.694	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

2.5 两组并发症发生情况比较

两组总并发症发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 两组并发症发生情况比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of the occurrence of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	心功能不全	电解质紊乱	胸腔积液	总发生率
对照组	35	2(5.71)	3(8.57)	1(2.86)	6(17.14)
观察组	37	1(2.70)	0(0.00)	2(5.40)	3(8.10)
χ^2 值					1.342
P值					0.246

3 讨论

CRF在我国的发生率已达10.8%,且比例呈逐渐上升趋势,对人类的健康造成严重影响^[7]。研究指出^[8],大量细胞因子会参与到CRF的发生与发展中,且这些因子大多都会出现病变,导致机体出现慢性炎症反应,即微炎症状态。在这种状态下,机体的炎症因子水平往往出现异常升高表现,还会产生与炎症相关的一系列并发症,从而加重CRF,故应对微炎症状态予以深入研究及治疗。

近些年,治疗CRF常采用血液透析疗法,该种治疗手段对小分子毒素的清除效果较为显著,可改善水电解质紊乱以及酸碱失衡等问题^[8]。但对于大分子物质,血液透析疗法的效果不理想,若长时间使用该种治疗方法,心血管系统可能会出现严重的病变^[9]。血液灌流治疗通过活性炭、氧化淀粉等吸附剂,有效清除血液中的内毒素及蛋白质等物质,进而净化血液,该技术常被用于清除中、大分子毒素,对于小分子毒素的效果不佳^[10]。为了克服单一治疗方法的局限性,于是出现了杂合型血液净化治疗,其结合了血液灌流与血液透析两种手段,通过优势互补,实现了对血液的全面净化。

有报道称^[11],BUN、SCr、Ccr与肾衰竭患者病情的严重程度密切相关。本次研究中,干预后观察组

BUN、SCr水平低于对照组,Ccr水平高于对照组,与谢晔杭等^[12]的研究结果相似。说明杂合型血液净化可显著改善患者肾功能。杂合型血液净化是通过弥散原理、吸附作用,高效地清除体内大分子如BUN、SCr,有效防止这些毒素在体内的过度积累;其次,还可将毒素清除范围显著扩大,减少肾衰竭并发症的发生风险,延长慢性肾衰竭患者的生存时间。刘莲琴等^[13]研究发现,采用杂合型血液净化疗法治疗的患者肾功能、炎症因子以及心功能均得到大幅度改善。CRP被视为衡量机体感染程度的关键指标,且机体损伤程度与CRP水平成正比,其水平受到IL-6调节。另一方面,TNF- α 可诱发机体出现炎症反应,其可刺激、增加IL-6的释放,并增强血管的通透性。故当患者体内CRP、IL-6、TNF- α 水平异常升高时,意味着患者的感染程度较为严重^[14]。FGF-23是一种中、大分子毒素,当CRF患者的肾小球滤过率下降时,FGF-23会呈异常升高状态,诱发机体出现继发性甲状旁腺功能异常亢进,加快血管钙化^[15]。本次研究结果显示,治疗后观察组FGF-23、IL-6、TNF- α 、CRP水平均低于对照组。提示杂合型血液净化疗法可更有效降低FGF-23及炎症因子水平,从而显著改善机体的微炎症反应。此外,进一步研究显示,两组并发症发生率无差异,说明杂合型血液净化治疗在保障疗效的同时安全性尚可。

综上所述,应用杂合型血液净化治疗CRF患者具有显著的临床疗效,可有效改善其肾功能,降低FGF-23及炎症因子水平,提高血液净化效果,且具有一定的安全性。

参考文献

[1] Zhou L, Wang X, Xia J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the active components of Shenkang injection in rats with chronic renal failure and its protective effect on damaged renal cells[J]. Biopharm Drug Dispos, 2023, 44(6):406-419.

(下转第2098页)

稳定型冠心病患者血清 SAA、sST2、sCD40L 变化及其对不良心血管事件的预测价值

魏欣¹ 申辽辽^{2*} 崔晗¹ 王玉艳¹ 孙颖¹

[摘要] **目的** 分析稳定型冠心病(SCAD)患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)变化,探讨其对不良心血管事件的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月西安凤城医院收治的 284 例 SCAD 患者作为研究对象,根据 Gensini 积分将患者分为轻度组(Gensini 评分 ≤ 26 分, $n=93$)、中度组(Gensini 评分 27~40 分, $n=158$)、重度组(Gensini 评分 >40 分, $n=33$),比较三组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平,并分析血清 SAA、sST2、sCD40L 对主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**结果** 血清 SAA、sST2、sCD40L 水平:重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组($P<0.05$);MACE 组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平高于非 MACE 组($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,患有糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)升高、SAA 升高、sST2 升高、sCD40L 升高均为影响 SCAD 患者发生 MACE 的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 SAA、sST2、sCD40L 联合预测 SCAD 患者 MACE 的 AUC 为 0.837,高于三指标单独检测($P<0.05$)。**结论** SCAD 患者血清 SAA、sST2、sCD40L 水平与冠脉病变程度相关,三者对 MACE 的预测价值较高,可作为临床预测预后的潜在途径。

[关键词] 稳定型冠心病; 淀粉样蛋白 A; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 可溶性白细胞分化抗原 40 配体; 不良心血管事件

Alterations of serum SAA, sST2 and sCD40L in patients with stable coronary artery disease and their predictive value for adverse cardiovascular events

WEI Xin¹, SHEN Liaoliao^{2*}, CUI Han¹, WANG Yuyan¹, SUN Ying¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Fengcheng Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710016; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin Hospital, Yulin, Shaanxi, China, 719000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes in serum amyloid A (SAA), soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2), and soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand (sCD40L) in patients with stable coronary heart disease (SCAD), and explore their predictive value for adverse cardiovascular events. **Methods** A total of 284 patients with SCAD were admitted to Xi'an Fengcheng Hospital from January 2020 to June 2023. They were enrolled as research subjects. Based on Gensini scores, they were divided into the mild group (≤ 26 points, $n=93$), the moderate group (27-40 points, $n=158$) and the severe group (> 40 points, $n=33$). The concentrations of serum SAA, sST2 and sCD40L were compared among the three groups, and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE) was analyzed. **Results** The concentrations of serum SAA, sST2, and sCD40L in the severe group were higher than those in the moderate group and higher than those in the mild group ($P<0.05$). They were also higher in the MACE group compared to the non-MACE group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus, elevated

基金项目:陕西省中医药管理局科研课题项目(2019-GJ-LC019)

作者单位:1. 西安凤城医院检验科,陕西,西安 710016

2. 西安交通大学第一附属医院榆林医院检验科,陕西,榆林 719000

*通信作者:申辽辽, E-mail: SLL18992246796@126.com

low-density lipoprotein cholesterol (LDL), elevated SAA, elevated sST2, and elevated sCD40L were independent risk factors for MACE in SCAD patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum SAA combined with sST2 and sCD40L for predicting MACE was 0.837, greater than that of each biomarker individually ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum SAA, sST2, and sCD40L are correlated with the severity of coronary lesions in patients with SCAD. These three levels have a high predictive value for MACE, making them a potential way to predict prognosis.

[KEY WORDS] Stable coronary artery disease; Serum amyloid A; Soluble growth stimulation expressed gene 2; Soluble cluster of differentiation 40 ligand; Adverse cardiovascular event

稳定型冠心病 (Stable coronary artery disease, SCAD) 是冠心病最常见的临床表现, 主要因劳累、情绪激动等情况下心肌可逆性供氧需氧失衡导致。冠脉造影是判断冠心病的金标准, 但其检测费用较高且具有创伤性, 临床应用具有局限性^[1]。血清淀粉样蛋白 A (Serum amyloid A, SAA) 是一种急性时相蛋白, 研究显示, SAA 可能通过掺入高密度脂蛋白颗粒中参与动脉粥样硬化^[2-3]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (Soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2) 主要表达于心肌细胞中, 其水平与动脉粥样硬化病变的进展密切相关^[4]。可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (Soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L) 是属于 TNF 超家族的另一种跨膜糖蛋白, 在多种心血管疾病中表达升高, 且与患者预后相关^[5]。本研究旨在分析 SCAD 患者血清 SAA、sST2、sCD40L 变化及其对主要不良心血管事件 (Major adverse cardiovascular events, MACE) 的预测价值, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月西安凤城医院收治的 284 例 SCAD 患者作为研究对象, 年龄为 46~89 岁, 平均 (59.76±7.22) 岁; 男性 206 例, 女性 78 例; 高血压 139 例, 糖尿病 81 例, 肾功能不全 63 例。纳入标准: ①符合 SCAD 诊断标准^[6]; ②临床资料完整; ③年龄>18 岁。排除标准: ①既往心血管疾病; ②合并慢性肾脏病、慢性肝病; ③合并恶性肿瘤; ④急慢性感染者; ⑤免疫、血液系统疾病; ⑥严重意识障碍者。根据 Gensini 评分^[7]将患者分为轻度组 (Gensini 评分≤26 分, $n=93$)、中度组 (Gensini 评分 27~40 分, $n=158$)、重度组 (Gensini 评分>40 分, $n=33$)。本研究经过医院伦理委员会审批, 患者知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用医院信息采集系统收集患者年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、肾功能不全等资料。

1.2.2 实验室指标检测

研究对象入组时采集清晨空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 12 min (离心半径为 10 cm) 后分离上清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清 SAA、sST2、sCD40L 水平, 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。采用日式 XT-1800i 全自动血液细胞分析仪检测外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL)。

1.2.3 随访

采取门诊、电话的方式随访 SCAD 患者治疗后 1 年预后情况, 随访的截止日期为 2024 年 6 月, 记录 MACE 发生情况^[8], 并根据 MACE 发生情况将患者分为 MACE 组 ($n=95$) 和非 MACE 组 ($n=189$)。

1.3 观察指标

①统计分析三组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平。②统计分析两组临床资料及血清 SAA、sST2、sCD40L 水平。③采用 Logistic 回归分析 SCAD 患者发生 MACE 的影响因素。④统计分析血清 SAA、sST2、sCD40L 水平对 SCAD 患者 MACE 的预测价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 采用 t 检验, 采用 Logistic 回归分析 SCAD 患者发生 MACE 的影响因素, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 SAA、sST2、sCD40L 对 SCAD 患者 MACE 的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同冠脉病变程度 SCAD 患者血清 SAA、sST2、sCD40L 水平比较

血清 SAA、sST2、sCD40L 水平: 重度组>中度组>轻度组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同冠脉病变程度 SCAD 患者血清 SAA、sST2、sCD40L 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of SAA, sST2 and sCD40L in patients with SCAD with different degrees of coronary lesions($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SAA(mg/L)	sST2(μ g/L)	sCD40L(μ g/L)
轻度组	93	3.26±0.83 ^{ab}	22.49±5.63 ^{ab}	3.66±0.57 ^{ab}
中度组	158	4.01±0.99 ^b	31.67±7.85 ^b	4.88±0.92 ^b
重度组	33	5.93±1.20	42.06±10.14	5.27±1.34
F 值		92.470	79.521	68.780
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与中度组比较, ^a $P<0.05$; 与重度组比较, ^b $P<0.05$ 。

2.2 MACE 组和非 MACE 组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平比较

随访 1 年, 95 例患者发生 MACE。MACE 组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平高于非 MACE 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 MACE 组和非 MACE 组血清 SAA、sST2、sCD40L 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of SAA, sST2 and sCD40L between MACE group and non-MACE group($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SAA(mg/L)	sST2(μ g/L)	sCD40L(μ g/L)
MACE 组	95	4.75±1.39	34.75±9.82	5.03±1.13
非 MACE 组	189	3.60±0.95	27.41±8.60	4.27±0.95
t 值		8.126	6.456	5.915
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 MACE 组和非 MACE 组临床资料比较

MACE 组和非 MACE 组年龄、糖尿病、TC、LDL 比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 两组性别、吸烟、高血压、肾功能不全、FBG、TG、HDL、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 Logistic 回归分析 SCAD 患者发生 MACE 的影响因素

将表 2、3 中具有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归分析, 结果显示, 患有糖尿病、LDL 升高、SAA 升高、sST2 升高、sCD40L 升高均为影响

表 3 MACE 组和非 MACE 组临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 3 Comparison of clinical data between MACE group and non-MACE group [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	n	MACE 组 (n=95)	非 MACE 组 (n=189)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)				5.537	0.019
>65	116	48(50.53)	68(35.98)		
≤65	168	47(49.47)	121(64.02)		
性别				0.347	0.556
男	206	71(74.74)	135(71.43)		
女	78	24(25.26)	54(28.57)		
吸烟				1.153	0.283
有	116	43(45.26)	73(38.62)		
无	168	52(54.74)	116(61.38)		
高血压				2.677	0.102
有	139	53(55.79)	86(45.50)		
无	145	42(44.21)	103(54.50)		
糖尿病				15.001	<0.001
有	81	41(43.16)	40(21.16)		
无	203	54(56.84)	149(78.84)		
肾功能不全				1.412	0.235
有	63	25(26.32)	38(20.11)		
无	221	70(73.68)	151(79.89)		
FBG(mmol/L)		5.53±1.62	5.46±1.48	0.364	0.716
TC(mmol/L)		5.16±1.08	4.74±0.89	3.488	0.001
TG(mmol/L)		1.59±0.27	1.55±0.26	1.208	0.228
HDL(mmol/L)		1.14±0.32	1.09±0.38	1.101	0.272
LDL(mmol/L)		3.27±0.77	2.75±0.59	6.307	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)		6.62±1.4	6.44±1.37	1.037	0.301
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)		4.69±0.93	4.52±0.99	1.393	0.165
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)		1.7±0.53	1.58±0.50	1.870	0.062

SCAD 患者发生 MACE 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 SAA、sST2、sCD40L 对 SCAD 患者 MACE 的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 SAA、sST2、sCD40L 联合预测 SCAD 患者 MACE 的 AUC 为 0.837, 高于三指标单独检测($P<0.05$)。见表 5、图 1。

3 讨论

冠心病指血管腔狭窄或阻塞引起心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病, 其已成为心血管疾病患者相关死亡的第二大原因。

SAA 具有促进多种细胞因子、黏附因子表达与释放的作用, 可多途径参与机体慢性炎症以及动脉粥样硬化过程^[9]。本研究中, 血清 SAA 水平: 重度组>中度组>轻度组, 提示血清 SAA 水平与冠脉病变程度相关。SAA 可通过直接或间接趋化单核细胞和嗜中性细胞, 促进斑块中的局部炎症反

表4 Logistic回归分析SCAD患者发生MACE的影响因素

Table 4 Logistic regression analysis of the influencing factors of MACE in patients with SCAD

指标	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	>65岁=1; ≤65=0	0.438	0.352	1.550	1.550	0.778~3.088	0.213
糖尿病	有=1; 无=0	1.100	0.374	8.639	3.003	1.442~6.251	0.003
TC	以原数值直接输入	0.301	0.191	2.477	1.351	0.929~1.964	0.116
LDL	以原数值直接输入	0.925	0.260	12.685	2.521	1.516~4.194	0.000
SAA	以原数值直接输入	0.865	0.163	28.280	2.374	1.726~3.265	0.000
sST2	以原数值直接输入	0.077	0.019	16.651	1.080	1.041~1.121	0.000
sCD40L	以原数值直接输入	0.829	0.173	22.964	2.291	1.632~3.216	0.000

表5 血清SAA、sST2、sCD40L对SCAD患者MACE的预测价值

Table 5 Predictive value of serum SAA, sST2 and sCD40L for MACE in patients with SCAD

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度
SAA	4.43	0.748	0.693~0.797	0.684	0.661
sST2	33.47	0.716	0.660~0.768	0.547	0.820
sCD40L	4.53	0.703	0.646~0.755	0.610	0.693
三者联合		0.837	0.789~0.878	0.842	0.630

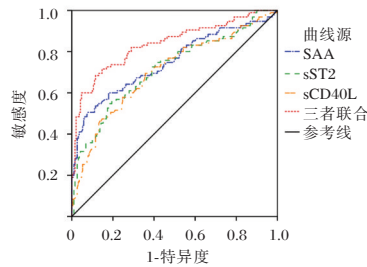


图1 血清SAA、sST2、sCD40L对SCAD患者MACE预测的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum SAA, sST2 and sCD40L for MACE prediction in patients with SCAD

应导致的内皮功能障碍,进而加重病变^[10]。本研究中,MACE组血清SAA水平高于非MACE组,SAA升高是影响SCAD患者发生MACE的高危因素,提示SAA表达可作为SCAD患者MACE的评估指标。有研究指出^[11],SAA水平升高与2型糖尿病患者不良心血管事件有关。SAA可以缓慢增加平滑肌细胞的迁移和增殖,并刺激细胞外基质和基质蛋白的降解,使斑块纤维帽变薄,进而加速粥样硬化,使心室重塑不断发展,进而引起心力衰竭或心律失常^[12]。

sST2作为诱饵受体与游离的IL-33结合并阻断ST2/白细胞介素33(Interleukin-33, IL-33)信号传导,进而参与主动脉夹层、心力衰竭等心血管疾病的发生。本研究中,血清sST2水平:重度组>中度组>轻度组,提示sST2与冠脉病变程度相关。

研究表明,心肌细胞和成纤维细胞在压力/容量负荷、缺血、缺氧等情况下释放sST2,从而发挥心脏保护作用^[13]。相关研究推测^[14],sST2可通过阻断IL-33/ST2信号传导导致的Th1和Th2的转换,参与炎症反应、心肌损伤等病理生理过程,调节细胞外基质的重塑,导致一系列心血管不良事件。

sCD40L是CD40L的水溶性片段,其可与血管内皮细胞表面受体结合,通过转录因子的过表达,促进细胞表面产生粘附因子,进而增加血管内皮和单核/巨噬细胞之间的粘附作用。本研究中,血清sCD40L水平:重度组>中度组>轻度组,提示sCD40L可能参与冠状动脉病变。研究表明^[15],sCD40L可促进炎症和血栓形成,从而促进动脉粥样硬化的病理过程。相关研究指出^[16],炎症反应会导致动脉粥样硬化形成,而动脉粥样硬化引起的缺血会加剧炎症反应。而sCD40L可通过多信号通路活化血管内皮细胞,使其过表达促炎因子、氧自由基等,增加巨噬细胞形成泡沫细胞,促进平滑肌细胞和纤维细胞的增殖和迁移,进而加速粥样硬化。进一步ROC曲线分析显示,血清SAA、sST2、sCD40L联合预测SCAD患者MACE的AUC高于单一指标,提示联合检测的预测价值较好,有利于提高临床对SCAD患者的监测和治疗。

综上所述,SCAD患者血清SAA、sST2、sCD40L水平与冠脉病变程度相关,三者对MACE的预测价值较高,可作为临床预测预后的潜在途径。

参考文献

- [1] 杨亚楠,王蕊,张文婷,等.冠心病患者血清miR-122-5p变化及与斑块稳定程度、预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):144-148.
- [2] 张大海,郑丽云,杨贵明,等.川崎病患者血清NT-proBNP,SAA,CRP,Cysc的表达及其联合检测对冠状动脉损害发生风险的预测效能研究[J].现代生物医学进展,2022,22(16):3086-3090.

- [3] 林先昌, 卓剑, 蔡强文. 血清淀粉样蛋白 A1, 脂蛋白结合指数预测急性冠脉综合征患者病情严重程度及预后的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(4): 651-655.
- [4] 杨树涵, 苏淑红, 刘艳宾, 等. 老年原发性高血压病人血浆 sST2 浓度与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2615-2618.
- [5] 郝增光, 杨晓红, 韩兆帅, 等. 急性心肌梗死患者血清超敏 C 反应蛋白, 组织蛋白酶 S, 可溶性细胞表面分化抗原 40 配体水平与病情程度及预后的相关性[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 250-253.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3): 265-273.
- [7] 石磊, 陈娟, 许慧敏. 血清 β -连环蛋白、E-钙黏蛋白水平与老年冠心病患者冠状动脉狭窄的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2024, 24(2): 6010-6014.
- [8] 张粉丽, 赵颖辉. 心外膜脂肪组织厚度联合心肌做功参数对稳定型冠心病患者 PCI 后发生主要不良心血管事件及再次血运重建的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(8): 13-18.
- [9] 王雪红, 张延峰, 陈丹, 等. LXA4、SAA、ECP 水平预测咳嗽变异性哮喘患儿预后的价值[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(6): 80-84.
- [10] 李峰, 万磊, 闫大伟, 等. 白介素 6、白介素 12P70、血清淀粉样蛋白酶 A 和降钙素原对类风湿关节炎的诊断价值及与疾病活动度的关系[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(4): 995-1000.
- [11] 朱新建, 董月华, 李鹏宇, 等. 血清淀粉样蛋白 A 对 2 型糖尿病患者不良心血管事件的影响[J]. 武警医学, 2020, 31(6): 516-519.
- [12] 伍慧妍, 沈昱民. 冠心病患者 CRP, SAA, PCT, IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1250-1253.
- [13] Yan X, Guo Y, Li L, et al. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(5): 1578-1587.
- [14] Li M, Duan L, Cai Y, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 1-11.
- [15] 林成宇, 吴硕, 卢东, 等. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者外周血 sCD40L、LP(a)、Lp-PLA2 水平与神经缺损程度的相关性及其诊断意义[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4): 209-212.
- [16] Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Pinheiro T, et al. The Proinflammatory Soluble CD40 Ligand Is Associated with the Systemic Extent of Stable Atherosclerosis[J]. Medicina, 2021, 57(1): 39.

(上接第 2093 页)

- [2] 刘晖, 林妍, 杜珍芳. 健脾化湿法治疗慢性肾衰竭患者的疗效及对血清 TGF- β 1, BMP-7 的水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(2): 94-97.
- [3] 焦丽娟, 王婷, 李媛媛, 等. 血液透析联合血液灌流治疗慢性肾脏病终末期患者及对微炎症反应肾功能的影响[J]. 河北医学, 2023(11): 1832-1837.
- [4] 肖晶. 两种血液净化方式联合肾康注射液改善 CRF 肾功能不全、营养及肾纤维化状态的疗效分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(3): 213-216.
- [5] 雷蕾, 熊维建, 钟锦, 等. 《慢性肾衰竭中医诊疗指南》临床应用评价体会[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3617-3619.
- [6] 仲雅, 李亚娟, 齐小玲, 等. 血液透析联合血液灌流对慢性肾衰竭患者临床疗效、肾功能及血清炎症因子的影响[J]. 解放军医学杂志, 2020, 32(12): 77-80.
- [7] 冯伟平, 苏彦, 张东成, 等. 认知行为护理干预对慢性肾衰竭血液透析治疗患者焦虑抑郁情绪及生活质量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(1): 140-143.
- [8] 郭政付, 李正胜, 毕莲, 等. 益肾结汤序贯结肠透析模式对慢性肾脏病患者微炎症状态及肾功能的影响[J]. 吉林中医药, 2023, 43(1): 57-60.
- [9] Valga F, Tania Monzón, Vega-Diaz N, et al. Hypochloremia associated with a greater incidence of pneumonia in chronic hemodialysis patients with COVID-19: a center's experience[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2024, 44(2): 290-292.
- [10] 李京, 王怡, 李霞. 血液透析联合血液灌流治疗对慢性肾病患者钙磷和脂质代谢的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(9): 1409-1412.
- [11] 王群鸣, 宛家奎, 李金玉, 等. 司维拉姆联合高通量透析对维持性血液透析患者微炎症、肾功能及 cTnT 影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 84-88.
- [12] 谢晔杭, 陈爱娥, 蒋晓珍, 等. 老年慢性肾衰竭患者不同血液净化方式对其营养状况及炎症反应的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(4): 365-368.
- [13] 刘莲琴, 缙楠. 杂合型血液净化对慢性肾衰竭维持性血液透析患者微炎症状态及心功能的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(8): 1202-1204.
- [14] 邓德凤, 徐军茹. 支气管肺泡灌洗术联合谷氨酰胺治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管黏膜和胃肠功能的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(3): 154-157.
- [15] Balcázar-Hernández L, Manuel-Apolinar L, Vargas Ortega G, et al. Vitamin D and its positive effect on the PTH/vitamin D/calcium-FGF23/klotho/phosphorus axis in kidney transplant recipients[J]. Nutr Hosp, 2023, 40(2): 428-435.

姜黄素调控 *PTEN/miR-182-5p* 轴抑制乳腺癌发生发展的机制研究

陈竞¹ 高砚春^{2*}

[摘要] 目的 探究姜黄素调控人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(*PTEN*) *PTEN/miR-182-5p* 轴抑制乳腺癌发生发展的机制。方法 取人乳腺癌细胞株 MCF-7 进行体外培养并获得对数生长期细胞,加入不同浓度姜黄素,比较不同浓度姜黄素对乳腺癌细胞的抑制效率;按照实验需求,将体外培养的 MCF-7 细胞分为正常对照组、A组(姜黄素处理)、B组(姜黄素+转染 *miR-182-5p* 模拟物)、C组(姜黄素+转染 *PTEN* 抑制剂 BpV+*miR-182-5p* 抑制物),通过 RT-PCR 检测各组细胞 *PTEN*、*miR-182-5p* 表达水平;Western blot 检测与细胞增殖、凋亡、转移侵袭相关的 KI67、半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase 3)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)以及 MMP-9 蛋白表达水平。结果 姜黄素处理 24 h、48 h 均对乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖具有抑制作用,且随姜黄素浓度升高抑制率呈上升趋势:80 $\mu\text{mol/L}$ 抑制率 >60 $\mu\text{mol/L}$ 抑制率 >40 $\mu\text{mol/L}$ 抑制率 >20 $\mu\text{mol/L}$ 抑制率 ($F=276.512, 255.478, P<0.05$)。与正常对照组比较, A、B、C 三组 *PTEN* 表达水平均升高 ($F=11.536, P<0.05$), *miR-182-5p* 表达水平均降低 ($F=10.896, P<0.05$);与正常对照组比较, A、B、C 组 KI67、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均下降 ($F=10.569, 10.412, 8.210, P<0.05$), Caspase 3 表达上升 ($F=11.911, P<0.05$)。结论 姜黄素可通过调控 *PTEN/miR-182-5p* 轴,促进凋亡因子 Caspase 3 表达,抑制细胞增殖、转移及侵袭相关蛋白表达,发挥对乳腺癌发生发展过程的抑制。

[关键词] 姜黄素; 乳腺癌; 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; *miR-182-5p*

Mechanism of curcumin regulating *PTEN/miR-182-5p* axis to inhibit the occurrence and development of breast cancer

CHEN Jing¹, GAO Yanchun^{2*}

(1. Department of Biochemistry, School of Basic and Forensic Medicine, North Sichuan Medical University, Nanchong, Sichuan, China, 637100; 2. Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China, 637000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the mechanism by which curcumin regulates the phosphatase and tensin homologous gene (*PTEN*) of human chromosome 10 deletion (*PTEN*) *PTEN/miR-182-5p* axis to inhibit the occurrence and development of breast cancer. **Methods** The human breast cancer cell line MCF-7 was cultured in vitro, and logarithmic growth cells were obtained, and different concentrations of curcumin were added to compare the inhibitory efficiency of different concentrations of curcumin on breast cancer cells. According to the experimental requirements, the MCF-7 cells cultured in vitro were divided into the normal control group, group A (curcumin treatment), group B (curcumin + transfection of *miR-182-5p* mimics), and group C (curcumin + transfection of *PTEN* inhibitor BpV+*miR-182-5p* inhibitor). The expression levels of *PTEN* and *miR-182-5p* were detected by RT-PCR. The expression levels of KI67, Caspase 3, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 proteins related to cell proliferation, apoptosis, metastasis and invasion were detected by Western blot. **Results** Curcumin treatment for 24 and 48 hours inhibited the proliferation of

基金项目:四川省医学会医学科研课题(S17028)

作者单位:1. 川北医学院基础与法医学院生物化学教研室,四川,南充 637100

2. 川北医学院附属医院甲乳外科,四川,南充 637000

*通信作者:高砚春, E-mail: 2198428270@qq.com

MCF-7 breast cancer cells, and the inhibition rate increased with the increase of curcumin concentration: The inhibition rate was 80 $\mu\text{mol/L}$ > 60 $\mu\text{mol/L}$ > 40 $\mu\text{mol/L}$ > 20 $\mu\text{mol/L}$ ($F=276.512, 255.478, P<0.05$). Compared to the normal control group, the expression level of PTEN in groups A, B and C was increased ($F=11.536, P<0.05$), while the expression level of miR-182-5p was decreased ($F=10.896, P<0.05$). Compared to the normal control group, the protein expressions of KI67, MMP-2, and MMP-9 in groups A, B, and C decreased ($F=10.569, 10.412, 8.210, P<0.05$), and the expression of caspase 3 increased ($F=11.911, P<0.05$). **Conclusion** Curcumin can inhibit the occurrence and development of breast cancer by regulating the *PTEN/miR-182-5p* axis, promoting the expression of the apoptosis factor caspase 3, and inhibiting the expression of proteins related to cell proliferation, metastasis and invasion.

[KEY WORDS] Curcumin; Breast cancer; Phosphatase and tensin homologous gene missing on human chromosome 10; *miR-182-5p*

近年来,乳腺癌已超过肺癌成为女性群体最高发的一种恶性肿瘤,且其发病率及死亡率仍呈现逐年递增趋势,严重威胁着女性生命健康安全^[1]。有关乳腺癌治疗的有效药物、靶点的研究已然成为当前的热点。人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)是体内重要的抑癌基因,通过PI3K途径参与细胞增殖的调控,在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中常发生PTEN的表达缺失^[2]。微小RNA(miRNAs)是一种非编码核糖核酸分子,但在细胞增殖、生长分化、凋亡等过程的调控中有着重要作用。有研究发现^[3],*miR-182-5p*在乳腺癌等癌症患者中异常高表达,可通过不同途径增强癌细胞的有丝分裂活动,促进肿瘤细胞向远端迁移和周围侵袭。姜黄素可以通过多种途径发挥抑制肿瘤细胞的增殖、生长、转化以及侵袭,诱导其凋亡,增强机体对化疗药物敏感性,逆转耐药性等作用^[4]。本研究旨在探究姜黄素对*PTEN/miR-182-5p*轴的调控作用,进一步明确姜黄素抑制乳腺癌发生发展的分子机制,以期为临床乳腺癌的治疗提供更多靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

实验所用人乳腺癌细胞株MCF-7(雌激素受体阳性,以下简称MCF-7)由中国科学院上海细胞库提供。试验药物姜黄素[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,货号C1386-50G],采用少量二甲亚砜(DMSO)溶解配制成终质量浓度1 000 $\mu\text{g/mL}$ 溶液,于-20℃冰箱保存。实验室通过相应培养液稀释到所需实验浓度(DMSO浓度低于0.1%)本研究已通过川北医学院基础与法医学院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

MCF-7细胞株经复苏后进行常规培养(培养基:含10%胎牛血清及100 U/mL青霉素-链霉素双抗RP MI 1640培养基,培养箱条件:温度37℃、二氧化碳浓度5%、常氧),传代时消化液采用0.25%胰蛋白酶,2~3天传代1次。

1.2.2 姜黄素对MCF-7乳腺癌细胞增殖的影响

取生长良好的对数生长期MCF-7细胞,接种至96孔板上进行培养,每孔细胞量 6×10^3 个,培养24 h待细胞贴壁后吸去上清,实验组加入含不同浓度姜黄素(终质量浓度分别为20、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$)的培养液继续培养,每个浓度设置6个复孔,同时设置实验对照(不含姜黄素)和空白对照(不含姜黄素和细胞);培养24 h、48 h后加入CCK-8试剂(10 μL /孔)继续培养4 h;随后弃培养液,加入200 μL DMSO,震荡机震荡10 min,采用全波长酶标仪检测各孔450 nm波长下的吸光度(A)值,重复实验3次,取平均值。细胞生长抑制率=1-细胞生存率;细胞生存率=($A_{\text{实验组}}-A_{\text{空白对照组}}$)/($A_{\text{实验对照}}-A_{\text{空白对照}}$) $\times 100\%$ 。

1.2.3 转染及实验分组

同样取生长状态良好的对数生长期细胞接种至96孔板(6×10^3 个/孔),按实验需求进行分组:对照组、A组(姜黄素处理)、B组(姜黄素+转染*miR-182-5p*模拟物)、C组(姜黄素+转染*PTEN*抑制剂BpV+*miR-182-5p*抑制物);B、C、D组均给予60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理细胞24 h,A组细胞则不作任何处理。

1.2.4 *PTEN*、*miR-182-5p*表达水平的检测

收集上述各组细胞,采用荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测*PTEN*、*miR-182-5p*的表达。采用Trizol试剂提取细胞总RNA,并通过逆转录反应cDNA以作为底物进行RT-PCR,*PTEN*、

miR-182-5p 内参分别为 *GAPDH*、*U6* 基因。引物序列见表1。反应条件:95℃孵育 5 min, 95℃变性 10 s, 55℃复性 30 s, 72℃延伸 30 s, 共完成 40 个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *PTEN*、*miR-182-5p* 的相对表达量。

表1 RT-PCR 引物序列
Table 1 Sequence of primers for RT-PCR

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
<i>PTEN</i>	5'-ATAGCACGACGAGAGCAAACG-3'	5'-TTGTGATTATCGGCAGCGTC-3'
<i>miR-182-5p</i>	5'-TGCGGTTTGGCAATGGTAGAAC-3'	5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'
<i>GAPDH</i>	5'-TCGCTGAAGATTCTGACGAA-3'	5'-AGATCGACAAGCGATAGATT-3'
<i>U6</i>	5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'	5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'

1.2.5 Western blot 检测

通过 Western blot 方法检测各组细胞与增殖、凋亡、转移侵袭相关的蛋白:KI67、半胱氨酸蛋白酶3(Caspase 3)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)以及 MMP-9 表达。收集各组细胞总蛋白,完成电泳、转膜、一抗孵育、洗膜、二抗孵育、再洗膜操作后,加入发光试剂 ECL 进行显色成像, β -actin 作内参,采用软件 BandScan5.0 分析图像光密度积分值。

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 24.0 进行统计分析,通过 Shapiro-Wilk 法和 Levene's 法对计量资料进行正态分布和方差齐性检验,检验符合则采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度姜黄素对 MCF-7 细胞增殖的影响

姜黄素处理组作用 24 h、48 h 细胞增长抑制率均高于实验对照组 ($P < 0.05$);且高剂量组抑制率高于低剂量组 ($P < 0.05$);姜黄素作用 48 h 与 24 h 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用比较,不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 姜黄素对 MCF-7 细胞 *PTNE*、*miR-182-5p* 表达水平的影响

A、B、C 三组 *PTEN* 表达水平均高于对照组 ($P < 0.05$), *miR-182-5p* 表达水平低于对照组 ($P < 0.05$);B 组 *PTEN*、*miR-182-5p* 表达水平均高于 A、C 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 姜黄素对 MCF-7 细胞增殖、凋亡、转移侵袭相关蛋白表达的影响

与对照组比较,经姜黄素处理 A、B、C 组 KI67、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均下降 ($P < 0.05$), Caspase 3 表达上升 ($P < 0.05$);B 组上述蛋白表达水平的变化幅度最大 ($P < 0.05$)。见表 4。

表2 不同浓度姜黄素对乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞增殖的抑制率 [$(\bar{x} \pm s)$, $n=6$]

Table 2 Inhibitory rates of curcumin at different concentrations on the proliferation of breast cancer cell line MCF-7 [$(\bar{x} \pm s)$, $n=6$]

组别	剂量 ($\mu\text{mol/L}$)	作用 24 h	作用 48 h	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
实验对照	0	0.12±0.01	0.14±0.03	1.549	0.152
姜黄素	20	18.96±2.06 ^a	21.83±2.75 ^a	2.046	0.068
姜黄素	40	27.83±2.43 ^{ab}	30.86±2.49 ^{ab}	2.133	0.059
姜黄素	60	39.06±3.15 ^{abc}	42.33±3.69 ^{abc}	1.651	0.130
姜黄素	80	48.74±4.25 ^{abcd}	51.57±4.34 ^{abcd}	1.141	0.280
<i>F</i> 值		276.512	255.478		
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001		

注:与实验对照组比较,^a $P < 0.05$;与 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较,^b $P < 0.05$;与 40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较,^c $P < 0.05$;与 60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较,^d $P < 0.05$ 。

表3 姜黄素对 MCF-7 细胞 *PTNE*、*miR-182-5p* 表达水平的影响 [$(\bar{x} \pm s)$, $n=6$]

Table 3 Effects of curcumin on expression levels of *PTNE* and *miR-182-5p* in MCF-7 cells [$(\bar{x} \pm s)$, $n=6$]

组别	<i>PTEN</i>	<i>miR-182-5p</i>
对照组	0.18±0.05	0.84±0.03
A 组	0.29±0.05 ^a	0.67±0.12 ^a
B 组	0.46±0.11 ^{abc}	0.72±0.09 ^{abc}
C 组	0.31±0.09 ^a	0.58±0.05 ^a
<i>F</i> 值	11.536	10.896
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 C 组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

乳腺癌根治术一定程度上降低了患者死亡率,但就远期预后而言,研究显示^[5-6],根治术后出现肿瘤转移、复发的患者比例达到 10%~30% 之高,乳腺癌术后 5 年无癌生存率仍不理想。近年来,中医药在肿瘤的临床治疗被广泛应用,已有研究证实^[7],多种中药提取物对抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞生长分化,缓解癌症患者放化疗不良反

表4 姜黄素对MCF-7细胞增殖、凋亡、转移侵袭相关蛋白表达的影响 $[(\bar{x}\pm s), n=6]$ Table 4 Effects of curcumin on the expression of protein related to proliferation, apoptosis, metastasis and invasion of MCF-7 cells $[(\bar{x}\pm s), n=6]$

组别	KI67	Caspase 3	MMP-2	MMP-9
对照组	0.34±0.08	0.27±0.05	0.67±0.09	0.56±0.08
A组	0.26±0.05 ^a	0.34±0.07 ^a	0.54±0.08 ^a	0.46±0.07 ^a
B组	0.18±0.03 ^{abc}	0.46±0.06 ^{abc}	0.41±0.06 ^{abc}	0.35±0.05 ^{abc}
C组	0.23±0.02 ^a	0.31±0.05 ^a	0.52±0.09 ^a	0.48±0.09 ^a
F值	10.569	11.911	10.412	8.210
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与A组比较,^b $P<0.05$;与C组比较,^c $P<0.05$ 。

应、术后不适等方面具有显著效果。

既往研究表明^[8-9],姜黄素在宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝癌等多种恶性肿瘤中通过促进肿瘤细胞凋亡、抑制细胞转移和侵袭、抑制血管生成、调控基因表达等途径发挥抑制肿瘤进展的作用。在乳腺癌中,姜黄素亦对乳腺癌的发生发展具有显著抑制作用,研究发现^[10],姜黄素可以通过调控体内 miR-19/PTEN/AKT/p53 轴实现对 MCF-7 细胞增殖的抑制。本研究体外细胞实验结果显示各浓度姜黄素均可对 MCF-7 细胞增殖产生抑制作用,且呈现浓度依赖性,抑制作用随浓度增加而增强。与既往研究结果相合,进一步验证了姜黄素对乳腺癌发生发展的抑制作用。

PTEN 具有双重磷酸酶活性,可以发生细胞信号传递过程中的第二信使 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)以及 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)去磷酸化,进而诱导 CDK 激酶抑制剂 P27 的活性,使得细胞周期停滞在 G1 期,从而阻断细胞增殖过程,发挥抑癌作用^[11]。此外,PTEN 与细胞骨架成分张力蛋白具有一定同源性,一定程度上亦可参与细胞生长的调节,发挥抑制肿瘤细胞迁移、局部黏附等功能。有研究发现^[12-13],在胃癌、肝细胞癌中 miR-182-5p 可通过下调相关基因表达、激活 Wnt/ β -catenin 信号通路等途径增强癌细胞的活力,促进癌细胞迁移、侵袭。陈智凯等^[14]基于生物信息学研究方法分析了 miR-182-5p 在乳腺癌细胞中的作用,结果显示 miR-182-5p 在乳腺癌细胞中异常高表达,可通过靶向调控 EP300 蛋白的表达以促进乳腺癌细胞的侵袭转移。本研究结果显示,姜黄素可以促进 MCF-7 乳腺癌细胞中 PTEN 的表达,同时对 miR-182-5p 的表达具有抑制作用,

这提示姜黄素极可能通过调控 PTEN/miR-182-5p 轴以发挥抑制乳腺癌发生发展作用的。本研究结果还显示姜黄素处理后 MCF-7 乳腺癌细胞增殖相关蛋白 KI67、迁移和侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 表达水平显著降低,凋亡相关蛋白 Caspase 3 水平则显著上升,且下调 miR-182-5p 表达有助于增强姜黄素改善抑制 PTEN 表达对乳腺癌细胞各种恶性行为相关蛋白表达影响的作用,由此可合理推测姜黄素对乳腺癌发生发展的抑制作用是通过调控 PTEN/miR-182-5p 轴实现的。赵月生等^[15]研究显示在乳腺癌患者中 PTEN 和 miR-182-5p 存在表达异常,且 PTEN 对 miR-182-5p 具有靶向抑制作用,与本研究结果可相互印证。

综上所述,姜黄素对乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭具有抑制作用,可能通过调控 PTEN/miR-182-5p 轴,激活 PTEN 表达、抑制 miR-182-5p 表达进而抑制下游相关蛋白 KI67、MMP-2、MMP-9 表达,提高 Caspase 3 表达发挥对乳腺癌发生进展的抑制作用。

参考文献

- [1] 翟渊洁,荆晓妮,贾琳.运城市女性人群乳腺癌预防知信行现状调查[J].华南预防医学,2023,49(11):1373-1377.
- [2] 赵曦雯,张玉梅,刘慧.MTA1、PTEN、PD-L1 检测在老年肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(9):1622-1626.
- [3] Wu X, Chen H, Wu M, et al. Downregulation of miR-182-5p inhibits the proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells through regulating TLR4/NF- κ B pathway activity by targeting FBXW7[J]. Ann Transl Med, 2020,8(16):995.
- [4] 管红婷,余成浩.姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2024,42(4):143-151.
- [5] 刘彦立.布托啡诺调控 PBX3 基因抑制乳腺癌细胞系 MCF7 增殖、迁移和侵袭[J].基础医学与临床,2020,40(2):203-208.
- [6] Sang Y, Chen B, Song X, et al. circRNA_0025202 Regulates Tamoxifen Sensitivity and Tumor Progression via Regulating the miR-182-5p/FOXO3a Axis in Breast Cancer[J]. Mol Ther, 2019,27(9):1638-1652.
- [7] 王丽莎,夏欣欣,李萍萍,等.莪术醇对乏氧环境中人乳腺癌细胞株 MCF-7 生长转移机制的研究[J].中华中医药学刊,1-16.
- [8] 刘伟,顾秀竹,吴筱霓,等.姜黄素药理作用的研究进展[J].华西药学杂志,2021,36(3):336-340.
- [9] 陈红梅,冯强,黎娟,等.姜黄素对宫颈癌大鼠肿瘤细胞凋亡、免疫功能的影响及作用机制[J].中国老年学杂志,2023,43(13):3271-3274.

(下转第 2111 页)

急性胰腺炎患者血清TFF3、NF- κ B水平与预后的关系

邢斌瑜 申存毅 林婷 李晓宁 谭文君*

[摘要] 目的 分析急性胰腺炎(AP)患者血清三叶因子家族肽3(TFF3)、核转录因子- κ B(NF- κ B)表达水平,并探讨二者与预后的关系。方法 选取2018年3月至2019年9月于西安交通大学第一附属医院进行治疗的急性胰腺炎(AP)患者243例作为研究对象,依据AP患者严重程度分为轻症AP(MAP组, $n=120$)、中重症AP(MSAP组, $n=67$)和重症AP(SAP组, $n=56$),收集并整理入组患者基本资料,并检测各组血清中TFF3、NF- κ B表达水平。根据生存情况将患者分为预后良好组和预后不良组。采用Pearson法分析AP患者血清TFF3、NF- κ B表达水平与临床指标的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清TFF3、NF- κ B对AP患者预后的预测价值。结果 血清TC、TG、LDL-C及TNF- α 、CRP水平、APACHE II评分以及血清TFF3、NF- κ B水平:MAP组<MSAP组<SAP组,差异有统计学意义($P<0.05$);经Pearson法相关性分析,AP患者血清TFF3、NF- κ B表达水平与TC、TG、LDL-C、TNF- α 、CRP及APACHE II评分均呈正相关($P<0.05$)。ROC分析结果显示,血清TFF3预测AP患者预后的曲线下面积(AUC)为0.804(95%CI:0.729~0.878),血清NF- κ B预测AP患者预后的AUC为0.715(95%CI:0.627~0.803),联合检测预测AP患者预后的AUC为0.828(95%CI:0.756~0.899)。结论 随着AP患者严重程度增加,血清TFF3、NF- κ B水平升高,两指标对AP患者预后评估具有一定预测价值,推测二者可能参与AP的发生发展。

[关键词] 急性胰腺炎;三叶因子家族肽3;核转录因子- κ B

Relationship between serum TFF3 and NF- κ B levels and prognosis in patients with acute pancreatitis

XING Binyu, SHEN Cunyi, LIN Ting, LI Xiaoning, TAN Wenjun*

(Department of Surgery Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710061)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression levels of serum trefoil factor family peptide 3 (TFF3) and nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) in patients with acute pancreatitis (AP), and to explore their relationship with prognosis. **Methods** A total of 243 patients with acute pancreatitis (AP) who were treated at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were included as the research subjects. Based on the severity of AP, the patients were divided into three groups: mild AP (MAP group, $n=120$), moderate and severe AP (MSAP group, $n=67$) and severe AP (SAP group, $n=56$). All patients were randomly assigned to either a survival group or a death group based on their outcomes. Basic patient data was collected, and ELISA was used to measure the levels of serum TFF3 and NF- κ B in each group. The Pearson method was used to analyze the correlation between serum TFF3, NF- κ B expression levels and clinical indicators in patients with AP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum TFF3 and NF- κ B for the prognosis of AP patients. **Results** The serum levels of TC, TG, LDL-C, TNF- α , CRP, the APACHE II score, and the serum levels of TFF3 and NF- κ B in the MSAP group and SAP group were higher, with the order being MAP group <MSAP group <SAP group ($P<0.05$). Correlation analysis was performed using the Pearson method, revealing that the expression levels of serum TFF3 and

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-421)

作者单位:西安交通大学第一附属医院外科重症医学科,陕西,西安 710000

*通信作者:谭文君, E-mail: 18709240140@163.com

NF- κ B in patients with AP were positively correlated with TC, TG, LDL-C, TNF- α , CRP, and APACHE II scores ($P < 0.05$). The results of ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum TFF3 for predicting the prognosis of AP patients was 0.804 (95%CI: 0.729-0.878), the AUC of serum NF- κ B for predicting the prognosis of AP patients was 0.715 (95%CI: 0.627-0.803), and the AUC of combined detection to predict the prognosis of AP patients was 0.828 (95%CI: 0.756-0.899). **Conclusion** As the severity of AP increases, the serum TFF3 and NF- κ B levels also increase, showing predictive value for evaluating the prognosis of AP patients. It is speculated that these levels may play a role in the onset and progression of AP.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Trefoil factor family peptide 3; Nuclear transcription factor- κ B

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种病因引起胰酶大量分泌,造成胰腺组织损伤的炎症疾病,临床常见危重症之一^[1]。近年来,AP发病率呈上升趋势,其中重症AP(severe AP, SAP)死亡率高达30%^[2]。三叶因子家族肽3(Trefoil factor family peptide 3, TFF3)是一种6.5 KDa的多肽,在胃肠道高度表达,在粘膜损伤恢复过程中参与维持上皮屏障的完整性^[3]。核转录因子- κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)是一种能激活基因转录的蛋白,现已发现炎症和免疫反应相关的炎症基因具有NF- κ B结合域,其激活可增强炎症细胞的募集和促炎症介质的产生,与炎症疾病病情进展具有密切关系^[4]。研究发现^[5],SAP大鼠血清NF- κ B水平高于健康对照大鼠,经治疗后血清NF- κ B水平下降,AP的发生发展与NF- κ B水平有关。本研究将通过分析TFF3和NF- κ B在AP患者中表达情况,探讨二者对SAP发生发展及预后的影响,旨在为临床SAP的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取2018年3月至2019年9月西安交通大学第一附属医院收治的243例AP患者,其中男160例,女83例,平均年龄(42.61 \pm 5.69)岁;本研究已获得医学伦理委员会审批通过,患者家属自愿参加并签署知情同意书。

纳入标准:①均为高脂血症性AP,且符合相关诊断标准和分类标准^[6];②本组患者均为首次发病,发病前无消化道疾病史、内分泌疾病史;③发病至入院时间 < 48 h;④临床资料完整,且患者或家属签署知情同意书;排除标准:①临床资料不完整,或中途转院、放弃治疗者;②合并有严重脏器功能疾病者;③妊娠期哺乳期妇女;④合并有免疫性疾病或系统疾病;⑤合并慢性胰腺炎等其他感染性疾病。依据病情程度^[7]将患者分为轻症

AP(MAP组, $n=120$)、中重症AP(MSAP组, $n=67$)和重症AP(SAP组, $n=56$)。根据28d预后情况分为预后良好组(146例)和预后不良组(97例),其中预后不良包括死亡25例,出现多器官功能衰竭32例,感染21例及胰腺局部并发症19例等;预后良好为治疗后好转出院者。

1.2 实验方法

1.2.1 血清TFF3、NF- κ B水平检测

于入院后24 h内抽取受试者空腹抽取静脉血5 mL, 3 000 r/min离心15 min,相对离心力4 000 $\times g$,离心半径15 cm,分离血清,吸取上清液, -80°C 保存备用。使用ELISA法检测血清TFF3、NF- κ B水平,样品及标准品均设双孔检验,通过酶标仪检测吸光度值,并绘制标准曲线,计算TFF3、NF- κ B的浓度。具体操作方法参照试剂盒说明书进行。TFF3、NF- κ B ELISA试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号EH0282、EH3422);酶标仪(型号HBS-1096C)购自南京德铁实验设备有限公司。

1.2.2 一般资料收集

收集入组患者性别、年龄、病程、体质量(BMI)、合并基础疾病以及血压、血脂、白细胞计数(WB)、C反应蛋白(CRP)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、急性生理与慢性健康(Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation, APACHE II)评分^[8]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件分析数据,符合正态分布计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用Pearson法分析AP患者血清TFF3、NF- κ B表达水平与临床指标的相关性;绘制ROC特性曲线,计算曲线下面积(AUC),分析血清TFF3、NF- κ B水平单独及联合的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较

三组 TC、TG、LDL-C 及 TNF- α 、CRP 水平及

APACHE II 评分:MAP 组<MSAP 组<SAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$),三组年龄、性别、合并基础疾病及病程、BMI、血压值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 三组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of three groups of general data ($\bar{x}\pm s$)

项目	MAP 组($n=120$)	MSAP 组($n=67$)	SAP 组($n=56$)	χ^2/F 值	P 值
性别(男/女)	81/39	43/24	36/20	0.289	0.865
年龄(岁)	43.98 \pm 5.26	42.65 \pm 5.36	44.85 \pm 5.31	2.745	0.066
合并基础疾病(是/否)	52/68	25/42	21/35	0.643	0.423
病程(d)	4.25 \pm 1.06	4.16 \pm 1.12	4.30 \pm 1.08	0.274	0.761
BMI(kg/m ²)	24.25 \pm 3.35	24.39 \pm 3.62	24.68 \pm 3.41	0.298	0.742
收缩压(mmHg)	151.61 \pm 20.54	154.68 \pm 21.24	152.47 \pm 16.35	0.517	0.597
舒张压(mmHg)	95.37 \pm 5.62	95.67 \pm 5.31	94.19 \pm 6.28	1.160	0.315
TC(mmol/L)	3.65 \pm 1.85	4.73 \pm 1.87 ^a	5.72 \pm 1.93 ^{ab}	24.576	<0.001
TG(mmol/L)	3.74 \pm 1.14	4.74 \pm 1.26 ^a	5.82 \pm 1.39 ^{ab}	56.026	<0.001
LDL-C(mmol/L)	1.13 \pm 0.62	2.13 \pm 0.89 ^a	3.25 \pm 1.15 ^{ab}	124.206	<0.001
TNF- α (ng/L)	75.26 \pm 20.32	90.15 \pm 21.13 ^a	112.62 \pm 21.67 ^{ab}	61.741	<0.001
CRP(mg/L)	65.32 \pm 10.67	77.89 \pm 11.28 ^a	84.62 \pm 11.35 ^{ab}	67.079	<0.001
APACHE II 评分(分)	10.65 \pm 3.32	14.42 \pm 3.41 ^a	18.23 \pm 3.55 ^{ab}	98.835	<0.001

注:与 MAP 组比较,^a $P<0.05$;与 MSAP 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组血清 TFF3、NF- κ B 表达水平比较

三组血清 TFF3、NF- κ B:MAP 组<MSAP 组<SAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组血清 TFF3、NF- κ B 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum TFF3 and NF- κ B expression levels among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TFF3 (ng/mL)	NF- κ B (μ g/mL)
MAP 组	120	32.54 \pm 7.35	8.65 \pm 1.86
MSAP 组	67	49.67 \pm 9.43 ^a	12.84 \pm 2.17 ^a
SAP 组	56	73.95 \pm 11.56 ^{ab}	16.98 \pm 3.61 ^{ab}
F 值		404.523	230.489
P 值		<0.001	<0.001

注:与 MAP 组比较,^a $P<0.05$;与 MSAP 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 AP 患者血清 TFF3、NF- κ B 表达水平与临床指标的相关性

AP 患者血清 TFF3、NF- κ B 表达水平与 TC、TG、LDL-C、TNF- α 、CRP 及 APACHE II 评分均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 预后良好组和预后不良组血清 TFF3、NF- κ B 表达水平比较

预后良好组患者血清 TFF3、NF- κ B 表达水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 ROC 分析血清 TFF3 及 NF- κ B 水平对预后的预测价值

ROC 分析显示,血清 TFF3 预测 AP 患者预后

表 3 AP 患者血清 TFF3、NF- κ B 表达水平与临床指标的相关性

Table 3 Correlation between serum TFF3, NF- κ B expression levels and clinical indexes in AP patients

临床指标	TFF3		NF- κ B	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TC	0.381	<0.001	0.445	<0.001
TG	0.523	<0.001	0.390	<0.001
LDL-C	0.512	<0.001	0.647	<0.001
TNF- α	0.609	<0.001	0.500	<0.001
CRP	0.366	<0.001	0.581	<0.001
APACHE II 评分	0.438	<0.001	0.532	<0.001

表 4 预后良好组和预后不良组血清 TFF3、NF- κ B 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum TFF3 and NF- κ B expression levels between good prognosis group and poor prognosis group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TFF3 (ng/mL)	NF- κ B (μ g/mL)
预后良好组	146	36.08 \pm 10.05	9.01 \pm 2.03
预后不良组	97	62.95 \pm 10.12	15.81 \pm 2.31
t 值		20.354	24.191
P 值		<0.001	<0.001

的曲线下面积(AUC)为 0.804 (95%CI: 0.729~0.878),截断值为 59.012 ng/mL,敏感度为 0.786,特异度为 0.757;血清 NF- κ B 预测 AP 患者预后的 AUC 为 0.715 (95%CI: 0.627~0.803),截断值为 16.208 μ g/mL,敏感度为 0.557,特异度为 0.914。

联合检测预测 AP 患者预后的 AUC 为 0.828 (95%CI: 0.756~0.899), 敏感度为 0.814, 特异度为 0.814。见图 1。

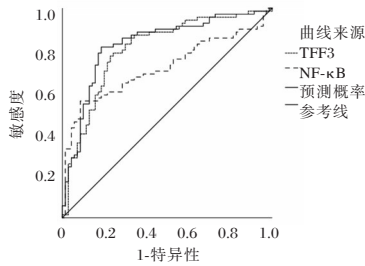


图1 ROC分析血清TFF3及NF-κB水平对SAP的预测价值
Figure 1 Predictive value of serum TFF3 and NF-κB levels in SAP by ROC analysis

3 讨论

AP是胰腺的一种炎症状态,常见发病原因为胆结石或过量饮酒。根据病情程度分为轻症、中重症和重症,其中轻症AP以胰腺炎症为特征,无坏死或器官衰竭,而重症AP患者易发生局部并发症,如胰腺坏死、脓肿形成和假性囊肿^[9]。目前AP的发病机制尚不明确,导致临床救治存在一定的困难。因此,探讨影响AP患者疾病发生发展急预后的相关因素,及时阻断病情进展,对提高临床救治水平,改善患者预后尤为重要。

TFF家族主要在小肠和结肠杯状细胞表达,在胰腺、呼吸道、乳腺等器官或组织中均有表达,对于修复和保护胃肠道黏膜、抑制胃肠道黏膜细胞的凋亡及防止肿瘤细胞的扩散和入侵具有重要研究价值和作用^[10]。姚朝光等^[11]研究报道,在SAP患者中,发生急性胃肠损伤患者血清TFF2水平高于未发生急性胃肠损伤患者,提示TFF2水平参与SAP疾病进展。NF-κB是一种核转录因子,可被多种刺激因子诱导转为活化状态,参与机体自身免疫反应、炎症反应等过程,对于维持机体的正常生理功能具有重要作用^[12]。Su等^[13]研究报道,NF-κB影响胰腺导管上皮细胞TJ断裂的机制在于TNF-α激活NF-κB通路,并导致MLCK表达增加,损害了胰腺导管上皮屏障,进而引发AP。陈三洋等^[14]研究报道,在重症AP小鼠中,通过三基序蛋白高表达抑制NF-κB/MAPK信号通路可缓解AP小鼠病情,提示NF-κB参与AP病情进展,其水平与病情呈正相关。本研究显示,MAP组、MSAP组、SAP组血清TFF3、NF-κB水平均依次升高,提

示TFF3、NF-κB可能与AP的发生及严重程度有关,上述研究结果相似。

本研究Pearson法相关性分析结果显示,AP患者血清TFF3、NF-κB表达水平与TC、TG、LDL-C、TNF-α、CRP及APACHE II评分均呈正相关,进一步提示TFF3、NF-κB在AP病情进展中发挥重要作用。通过对患者预后情况进行分析发现,预后良好组患者血清TFF3、NF-κB表达水平明显低于预后不良组,此结果进一步说明血清TFF3、NF-κB表达水平不仅与AP疾病的严重程度有关,且对患者预后也具有极大的影响。本研究联合ROC曲线分析结果显示,血清TFF3预测AP患者预后的AUC为0.804(95%CI: 0.729~0.878),血清NF-κB预测AP患者预后的AUC为0.715(95%CI: 0.627~0.803),联合检测预测AP患者预后的AUC为0.828(95%CI: 0.756~0.899),结果说明TFF3与NF-κB对AP患者预后均具有预测作用,二者可能参与AP疾病发生发展,可作为预测预后的生物标志物。

综上所述,AP患者血清TFF3及NF-κB水平与疾病严重程度密切相关,且对AP患者预后评估也具有一定预测价值,可作为评估患者病情严重程度及预后的生物标志物。

参考文献

- [1] 朱会会, 赵冰, 倪童天, 等. 心肌损伤标志物对急性胰腺炎严重程度的预测效应[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(9): 972-976.
- [2] 郑磊, 王梦君, 孙莎莎, 等. 急性胰腺炎治疗进展[J]. 肝胆外科杂志, 2024, 32(1): 74-77.
- [3] Krüger K, Schmid S, Paulsen F, et al. Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Involved in Cell Migration for Skeletal Repair[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4277-4283.
- [4] Cheng SC, Huang WC, S Pang JH, et al. Quercetin Inhibits the Production of IL-1β-Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF-κB Signaling Pathways[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 2957-2964.
- [5] 赵凯亮, 杨晓佳, 陈辰, 等. GSK-3β抑制剂对急性坏死性胰腺炎肾损伤作用机制的实验研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(6): 719-724.
- [6] 杜奕奇, 李维勤, 毛恩强. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(12): 1004-1010.
- [7] 金秋, 杨婧, 马红琳, 等. 不同评分系统预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度及预后的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2551-2557.

(下转第2111页)

妊娠期高血压和子痫前期患者HLA-I类分子的表达及与妊娠结局的关系

陆玮 朱媛媛 仇菊* 吴小妹 丁丽云

[摘要] **目的** 分析妊娠期高血压(PIH)和子痫前期患者人白细胞抗原I类分子(HLA-I)类分子的表达及其与妊娠结局的关系。**方法** 选取2019年1月至2023年1月如皋市人民医院收诊的PIH患者100例,根据是否合并子痫分为PIH组(40例),子痫前期组(60例),另选择正常到院体检孕产妇37名为对照组,采用ELISA法检测三组人可溶性白细胞抗原-I(sHLA-I)类分子,并对胎盘组织行免疫组化处理,分析患者sHLA-I类分子水平及阳性细胞率;对比PIH组、子痫早期组不良妊娠结局;并根据妊娠结局分组,采用单因素分析血压、sHLA-I类分子对不良妊娠结局的影响,对有统计学意义的指标进行Logistic回归分析,观察sHLA-I类分子与妊娠结局的关系。**结果** sHLA-I水平、HLA-E、HLA-F、HLA-G水平及阳性细胞率:子痫早期组<PIH组<对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);PIH组不良结局率低于子痫前期组,差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠结局不良组sHLA-I水平、HLA-E、HLA-F、HLA-G水平、收缩压、舒张压均显著低于妊娠结局正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Logistic多因素回归分析显示,舒张压、血清sHLA-I水平是PIH患者妊娠结局不良的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** sHLA-I类分子能准确预测PIH及子痫前期患者的妊娠结局,有利于患者尽早确诊和接受针对性治疗。

[关键词] HLA-I; 妊娠期高血压; 子痫前期; 母婴结局

Significance of the expression of HLA-class I molecules in patients with gestational hypertension and preeclampsia and its relationship with pregnancy outcome

LU Wei, ZHU Yuanyuan, QIU Ju*, WU Xiaomei, DING Liyun

(Obstetrics Department, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226599)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression of human leukocyte antigen class I molecules (HLA-I) class I molecules in patients with gestational hypertension (PIH) and preeclampsia and their relationship with pregnancy outcome. **Methods** 100 cases of PIH patients admitted to Rugao People's Hospital from January 2019 to January 2023 were selected. They were divided into two groups: the PIH group (40 cases) and the preeclampsia group (60 cases) based on whether they were combined with eclampsia. Additionally, 37 normal pregnant women who came to the hospital for a physical examination were selected as the control group. Blood was taken from the umbilical cord vein and sHLA-I molecules were detected using the ELISA method. Immunohistochemistry was performed on placental tissues to analyze the levels of sHLA-I molecules and the rate of positive cells in the patients. The study aimed to compare adverse pregnancy outcomes in the PIH group and the early eclampsia group, analyze the effects of blood pressure and sHLA-I molecules on adverse pregnancy outcomes based on pregnancy outcome grouping, and conduct logistic regression analysis on statistically significant indexes to observe the relationship between the sHLA-I molecules and pregnancy outcomes. **Results** Results showed that sHLA-I levels, HLA-E, HLA-F, and HLA-G levels, as well as the proportion of positive cells, were in the following order: early eclampsia group <PIH group <control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The rate of poor outcomes was lower in the PIH group com-

基金项目:江苏省南通市卫生和计划生育委员会科研课题(QB2020016)

作者单位:如皋市人民医院产科,江苏,如皋 226599

*通信作者:仇菊, E-mail:178416333@qq.com

pared to the pre-eclampsia group, and the difference was also statistically significant ($P<0.05$). Patients in the group with a poor pregnancy outcome exhibited lower sHLA-I levels, HLA-E, and HLA-G levels, as well as lower systolic and diastolic blood pressure, compared to those with a normal outcome. HLA-F, HLA-G levels, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were significantly lower in the group with a poor pregnancy outcome compared to those with a normal outcome, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic multifactorial regression analysis revealed that diastolic blood pressure and serum sHLA-I levels were independent influencing factors of poor pregnancy outcomes in PIH patients ($P<0.05$).

Conclusion sHLA-class I molecules can accurately predict pregnancy outcomes in patients with PIH and pre-eclampsia, facilitating early diagnosis and targeted treatment.

[KEY WORDS] HLA-I; Gestational hypertension; Preeclampsia; Maternal and infant outcomes

妊娠期高血压(pregnancy-induced hypertension, PIH)是以高血压、蛋白尿及全身功能紊乱为主要症状,可能发展为子痫前期乃至严重子痫,为了避免PIH发展引起早产、产后出血等不良妊娠结局,尽早进行识别具有必要性^[1-2]。可溶性人类白细胞抗原(soluble human leukocyte antigen I, sHLA-I)是受主要组织相容性复合体调控的一组免疫蛋白,主要分布于细胞表面。人类白细胞抗原-E(human leukocyte antigen-E, HLA-E)、人类白细胞抗原-F(human leukocyte antigen-F, HLA-F)、人类白细胞抗原-G(human leukocyte antigen-G, HLA-G)是非经典HLA-I,其中HLA-G已经被用于PIH的早期诊断和分级,是PIH的重要预后指标^[3-4]。本研究对PIH、子痫前期患者的血清sHLA-I类分子进行检测,分析相关分子水平与患者病情发展、妊娠结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年1月如皋市人民医院收诊的PIH患者100例,根据是否合并子痫^[5-6],将患者分为PIH组(40例),子痫前期组(60例),选取同期正常到院体检孕产妇37名为对照组。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①PIH组、子痫前期组符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》等诊断标准^[5-6];②单胎妊娠,孕周 ≤ 36 周;③无高血压病史;④非子宫前置等高危产妇;⑤病历完整,配合研究。排除标准:①合并心脏、肝肾疾病;②合并凝血、代谢、免疫系统疾病;③合并感染性疾病;④已进展为重度子痫者;⑤影像学检测显示胎儿发育畸形。本研究经院内医学伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 资料收集

收集入组对象的临床资料,包括人口学数据(年龄、孕次、孕前BMI)、入院时生命体征(收缩压、舒张压)、并参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[5]、《妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)》^[6],对比PIH组、子痫前期组产妇PIH相关不良结局的发生率(胎盘早剥、早产、围生儿死亡、羊水量异常、产后出血、胎儿窘迫、新生儿窒息、低出生体质量儿)等资料。

1.3.2 血清指标测定

在受试者分娩后,取其脐带静脉血5 mL,4℃静置30 min,离心10 min(3 000 r/min,离心半径6 cm),保留上层清液,以全自动生化分析仪[日立新高新技术(上海),日立7180型,国械注进20172400678]检测sHLA-I(ELISA法),试剂盒购自上海江莱生物科技。

1.3.3 免疫组化指标测定

胎盘组织sHLA-I检测取胎盘组织3 cm²,以磷酸盐缓冲液洗净,切成1 cm²备用。具体方法:①4%组织细胞固定液固定;②蒸馏水洗净;③先后经梯度酒精脱水,二甲苯透明;④石蜡包埋、切片(4 μm)、60℃烤干;⑤二甲苯脱蜡,酒精脱水;⑥磷酸缓冲盐溶液漂洗;⑦枸橼酸盐缓冲液抗原热修复2次;⑧滴入内源性过氧化物酶抑制剂(非免疫山羊血清封闭液),静置10 min后洗涤、擦干;⑨滴加鼠抗人HLA-E、HLA-F、HLA-G单克隆抗体(1:500)一抗,4℃孵育过夜磷酸盐缓冲液漂洗后滴加山羊抗鼠IgG(1:1 000)二抗,37℃温育30 min;⑩显色、复染,冲洗返蓝,脱水、透明后中性树胶封片。抗体、试剂、蛋白、试剂盒均购自艾博抗(上海)。检测时,取受试者成功制备的封片,在电子显微镜下观察,染色结果为棕色、棕黄色即阳性,并随机选取

表4 不同妊娠结局PIH患者母sHLA-I类分子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of maternal sHLA class I molecular levels at different pregnancy outcomes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HLA-E水平	HLA-F水平	HLA-G水平	sHLA-I(U/mL)
妊娠结局正常组	41	142.73±14.80	103.12±13.30	1.19±0.79	1.45±1.16	0.78±0.25	14.54±6.13
妊娠结局不良组	59	149.36±11.04	109.22±13.46	1.14±0.83	1.43±1.16	0.71±0.49	8.75±4.37
t值		2.566	2.240	0.302	0.085	0.841	5.517
P值		0.012	0.027	0.763	0.933	0.402	<0.001

表5 AMI患者预后不良危险因素的Logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in AMI patients

影响因素	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	P值	OR值	95% CI
收缩压	<152.63 mmHg=0; ≥152.63 mmHg=1	-0.010	0.023	0.174	0.677	0.990	0.946-1.037
舒张压	<117.02 mmHg=0; ≥117.02 mmHg=1	-0.138	0.041	11.134	0.001	0.872	0.804-0.945
sHLA-I	<6.98 U/mL=0; ≥6.98 U/mL=1	-0.539	0.124	18.798	0.000	0.584	0.458-0.744

等^[8]研究中,242例慢性高血压孕妇的子痫前期发生率为40.50%,子痫组围生儿死亡率为6.12%,因此,对PIH、子痫前期尽早确诊具有必要性。

刘丽丽等^[9]研究显示,sHLA-I类分子HLA-E、HLA-F、HLA-G是重要母胎免疫耐受分子,参与了PIH的病理进程。HLA-I类分子是人体细胞表面具备识别并传递抗原作用的一组免疫球蛋白,sHLA-I是其中的主要成分,其水平受HLA-E、HLA-F、HLA-G的影响,三者均与母胎界面滋养细胞相关。本次研究结果显示,sHLA-I类分子水平及阳性细胞比例:子痫早期组<PIH组<对照组,与周静等^[7]的研究结果基本一致。结果提示,随着PIH的加重,患者HLA-I类分子水平均呈现降低趋势。Patel等^[10]指出,HLA-I类分子参与了PIH的发展,母胎界面滋养细胞可同时表达HLA-E、HLA-F、HLA-G,与本研究结果具有一致性。分析认为,HLA-E来源于人绒毛外细胞滋养层细胞表面或胞浆,可特异性与CD94/NKG2结合,影响自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的功能^[7]。Liu等^[11]指出,HLA-E:CD94-NKG2A相互作用会影响NK细胞活性,阻断NKG2A或敲除HLA-E则可改变平衡,抑制母体对胎儿的免疫排斥作用。Persson等^[1]指出,HLA-F可以与NK细胞上KIRs结合,也可以与ILT2或ILT4结合,从而影响妊娠结局。HLA-G同样通过与NK细胞受体结合来抑制NK细胞活性^[10,12]。

妊娠结局对比显示,PIH组的不良妊娠结局发生率低于子痫前期组。分析认为,随着病程延长,人绒毛外细胞滋养层细胞侵入子宫内膜(浅)或子宫螺旋动脉,导致HLA-E分泌减少,NK细胞作用增强,影响胎儿的发育和预后结局,这符合Moffett

等^[13]对于HLA-E水平及NK细胞有相关性的结论。Matte-Gagné等^[14]指出,HLA-F的低表达是影响妊娠期高血压的重要诱因,其水平降低意味着对于NK细胞的抑制作用降低。

本次研究还发现,妊娠结局不良组患者sHLA-I水平、HLA-E、HLA-F、HLA-G水平、收缩压、舒张压均显著低于妊娠结局正常者。分析认为,随着病程延长,HLA-E、HLA-F在蜕膜绒毛外滋养细胞的表达受到抑制,HLA-G浸润功能降低,导致胚胎植入和子宫螺旋动脉受阻,影响妊娠结局。刘丽丽等^[9]研究指出,sHLA-I类分子与miRNA基因(miR-95-5p)均呈现负相关,这表明HLA-I类分子可能在PIH发生后与miR-95-5p介导机体免疫,降低免疫耐受性。随着妊娠期高血压病程延长,sHLA-I类分子对于NK细胞的抑制作用降低。Logisti多因素分析显示,舒张压、血清sHLA-I水平是PIH患者妊娠结局不良的影响因素。结果与刘丽丽等^[9]研究不完全一致,推测原因可能是纳入的孕产妇为子痫前期和PIH,sHLA-I水平类因子还在向恶性发展,数据统计可能发生偏倚,还需后续研究进一步验证。

综上所述,sHLA-I类分子能准确预测PIH及子痫前期患者的妊娠结局,有利于患者尽早确诊和接受针对性治疗。

参考文献

- [1] Persson G, Jrgensen N, Nilsson LL, et al. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? - ScienceDirect[J]. Hum Immunol, 2020, 81(4): 127-133.
- [2] 韩贞艳,陈建林,关红琼.海南地区妊娠期高血压疾病患者母胎LMP和HLA-DM基因共享率研究[J].中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 225-228.

- [3] 张凡,郭睿,辛德梅,等.子痫前期患者血清HLA-G、TGF- β 1、sFlt-1水平变化及预测价值分析[J].解放军医药杂志,2022,34(6):72-75.
- [4] 刘浏,王惠莹,罗加欢,等.HLA基因多态性与生殖系统疾病及不良妊娠关系的研究进展[J].医学综述,2020,26(12):2300-2304+2311.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- [6] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,中华医学会心血管病学分会高血压学组.妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J].中华心血管病杂志,2020,48(3):195-204.
- [7] 周静,欧荣英,周美茜,等.妊娠期高血压胎盘组织HLA-I类分子的表达意义及其与妊娠结局的关系[J].中华全科医学,2018,16(10):1670-1673+1698.
- [8] 谢开咪,尹海静.妊娠合并慢性高血压并发子痫前期的危险因素及妊娠结局分析[J].中国妇幼保健,2023,38(8):1464-1467.
- [9] 刘丽丽,刘静.妊娠期高血压患者HLA-I、miR-95-5p表达及与母婴不良结局相关性[J].中国计划生育学杂志,2022,30(1):172-176.
- [10] Patel K, Williams SF. Thrombocytopenia in pregnancy [J]. Top Obstet Gynecol, 2019, 39(4): 1-5.
- [11] Liu X, Song J, Zhang H, et al. Immune checkpoint HLA-E: CD94 - NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance [J]. Cancer Cell, 2023, 41(2): 272-287.e9.
- [12] Prins JR, Marissen LM, Scherjon SA, et al. Cantineau AEP. Is there an immune modulating role for follicular fluid in endometriosis? A narrative review [J]. Reproduction, 2020, 159(1): R45-R54.
- [13] Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface [J]. J Clin Invest, 2014, 124(5): 1872-9.
- [14] Matte-Gagné C, Harvey B, Stack DM. Contextual Specificity in the Relationship between Maternal Autonomy Support and Children's Socio-emotional Development: A Longitudinal Study from Preschool to Preadolescence [J]. J Youth Adolesc, 2015, 44(8): 1528-1541.

(上接第2102页)

- [10] 李皓玥,王晨林,王玉欣,等.姜黄素药代动力学及其抗乳腺癌作用的研究进展[J].中药新药与临床药理,2021,32(5):744-750.
- [11] Liu J, Pan Y, Liu Y, et al. The regulation of PTEN: Novel insights into functions as cancer biomarkers and therapeutic targets [J]. J Cell Physiol, 2023, 238(8): 1693-1715.
- [12] 相绿竹,王晔,陈文,等. miR-182-5p 调节细胞自噬促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 596-600+638.
- [13] Zhang X, Chen W, Guo D, et al. Circ_0003570 Suppresses the progression of hepatocellular carcinoma through miR-182-5p/STARD13 regulatory axis [J]. Biol Proced Online, 2022, 24(1): 14.
- [14] 陈智凯,李春涛,王晓栋,等.基于生物信息学分析研究 miR-182-5p 通过靶向调控 EP300 促进乳腺癌细胞的侵袭和转移 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(4): 421-428.
- [15] 赵月生,陶昆麟,李祖彬. PTEN 靶点检测在高 miR-182-5p 表达乳腺癌中的临床应用 [J]. 吉林医学, 2022, 43(11): 2911-2913.

(上接第2106页)

- [8] 张臣臣,刘艳玲.急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分联合血清糖化血红蛋白、乳酸脱氢酶水平评估急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的价值[J].实用临床医药杂志,2024,28(17):62-67.
- [9] 薛志刚,曹锋,李昂,等.急性胰腺炎诊疗实践的调查研究[J].中华外科杂志,2021,59(8):672-678.
- [10] 许玲,孙岩.三叶因子家族在中耳呼吸型黏膜上皮的研究进展[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2020,34(1):93-98.
- [11] 姚朝光,黄杰安,黄理,等.重症急性胰腺炎急性胃肠损伤的危险因素分析及相关预测模型的构建[J].现代消化及介入诊疗,2023,28(12):1543-1547.
- [12] 黄广文,周正,何锦雄,等.基于 lncRNA/miRNA/NF- κ B 通路探讨大黄玄明粉对急性胰腺炎大鼠全身炎症和肠道损伤的保护作用及机制 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(3): 297-301.
- [13] Su Z, Gong Y, Yang H, et al. Activation of the Nuclear Factor-kappa B Signaling Pathway Damages the Epithelial Barrier in the Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Line HPAF-II [J]. Pancreas, 2019, 48(10): 1380-1385.
- [14] 陈三洋,宋耀东,崔宗朝,等.过表达 TRIM27 通过抑制 NF κ B/MAPK 信号通路减轻小鼠重症急性胰腺炎 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(9): 1186-1192.

同源重组修复缺陷检测国家参考品

张咪 张文新 孙楠 于婷 胡泽斌 黄杰 曲守方*

[摘要] **目的** 制备同源重组修复缺陷检测(HRD)国家参考品,并建立其标准集,用于HRD体外诊断试剂产品的性能评价。**方法** 采用肿瘤组织永生化的细胞和配对白细胞永生化的细胞,制备不同DNA比例(50%,40%,30%,20%,10%)的HRD国家参考品。将其基因组DNA打断,进行全外显子测序(WES),将获得的测序数据进行分析。首先合并拷贝数变异(CNV)检测大于10 Mb区域,构建成区间树。然后将区间树拆分成最小节点,统计各节点检出频次及节点中各类型检出频次,建立等位基因特异性拷贝数(ASCNV)标准集。使用scarHRD软件建立LOH、LST及TAI标准集。**结果** ASCNV标准集包括节点检出频率 $\geq 50\%$ 的节点,且节点合并后长度 ≥ 3 Mb。建立了国家参考品的LOH、LST及TAI三个指标的标准集。**结论** HRD国家参考品和标准集,可以为同源重组修复缺陷检测试剂盒的性能评价提供技术支撑。

[关键词] 同源重组修复缺陷;聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;生物标志物;下一代测序;全外显子测序;标准集;单核苷酸多态性

National reference materials for homologous recombination deficiency detection

ZHANG Mi, ZHANG Wenxin, SUN Nan, YU Ting, HU Zebin, HUANG Jie, QU Shoufang*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To prepare national reference materials for homologous recombination repair defect detection (HRD) and establish its standard set for performance evaluation of HRD in vitro diagnostic reagent products. **Methods** Immortalized cells from tumor tissue and paired white blood cells are used to prepare HRD national reference materials with different DNA ratios (50%, 40%, 30%, 20%, 10%). The genomic DNA is then broken down, and whole exome sequencing (WES) is performed to obtain and analyze the sequencing data. The detection regions of copy number variation larger than 10Mb are merged, and an interval tree is constructed. This interval tree is then split into minimum nodes and the detection frequency of each node and the detection frequency of each type in the node are counted to establish an ASCNV standard set. The scarHRD software is used to acquire the standard set for LOH, LST, and TAI indicators. **Results** The ASCNV standard set includes nodes with a type of detection frequency of $\geq 50\%$, and a merged length of ≥ 3 Mb. The standard set is established for LOH, LST, and TAI. **Conclusion** The HRD national reference and standard set provides technical support for evaluating the performance of kits for detecting defects in homologous recombination repair.

[KEY WORDS] Homologous recombination deficiency (HRD); Poly (ADP-ribose) polymerase Inhibitor; Tumor markers; Next generation sequencing; Whole exon sequence; Standard set; Single nucleotide polymorphism

同源重组修复(Homologous recombination repair, HRR)是细胞修复DNA双链断裂(double strand break, DSB)的重要修复方式。同源重组修

复缺陷(Homologous recombination deficiency, HRD)导致肿瘤细胞对铂类化疗药物高度敏感,同时使用靶向抗肿瘤药物聚腺苷二磷酸核糖聚合

基金项目:中国食品药品检定研究院关键技术研究基金(GJJS-2022-2-1)

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京100050

*通信作者:曲守方, E-mail: qushoufang@126.com

张咪和张文新共为第一作者

酶(poly(ADP-ribose)polymerase, PARP)抑制剂可促使肿瘤细胞合成致死^[1]。目前全球已有多种PARP抑制剂获批上市,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的奥拉帕利(Olaparib)、卢卡帕利(Rucaparib)、尼拉帕利(Niraparib)和他拉唑帕利(Talazoparib)等,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的氟唑帕利(Fluzoparib)和帕米帕利(Pamiparib)等^[2],用于卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌等肿瘤治疗。因此HRD已经成为肿瘤治疗靶向药物PARP抑制剂治疗相关的重要生物标志物之一^[3]。

HRD检测是建立于基因组特征分析来预测肿瘤HRD状态及其程度的评估体系。HRD发生机制复杂,其检测方法根据分子层面的发生原因、在基因组上产生的结果及对细胞内功能的影响等角度出发,对应为HRR相关基因突变或甲基化检测、“基因组瘢痕”分析(基因组不稳定性或基因组变异特征分析)、功能性(RAD51)检测几大类^[4-5]。在这些方法中,目前临床应用中最为推荐的为基因组不稳定性分析法,通过针对结构重排等基因组不稳定性指标:基因组杂合性缺失(Loss of Heterozygosity, LOH)、端粒等位基因不平衡(Telomeric Allelic Imbalance, TAI)、大片段迁移(Large-scale-tate Transition, LST),采用下一代测序(Next Generation Sequencing, NGS)检测后得到基因组不稳定性状态的分值(HRD score),具体数值通过对细胞内单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行检测和计算得出^[6]。

国内外有多家体外诊断试剂公司在NGS平台上开发了HRD检测试剂盒(Panel),各家试剂盒的计算方法和临界值(cut-off)各不相同。HRD各个指标的定义和权重不一样、算法缺少规范以及缺少适用于中国患者的评分系统等,这是我国HRD检测需要解决的迫切问题。中国食品药品检定研究院拟建立同源重组修复缺陷检测国家参考品和标准集,用来评价HRD检测试剂盒(Panel)的性能。

1 材料与方法

1.1 样本

10对配对的永生化细胞系(HRD-01~HRD-10),每一对细胞系来源同一个病人,包含肿瘤组织永生化的细胞和配对白细胞永生化的细胞。

1.2 试剂与仪器

Hieff NGS Ultima DNA Library Prep Kit for MGI,翌圣生物科技(上海)股份有限公司生产。

TANBead全自动核酸提取仪,台湾圆点奈米技术开发有限公司生产;NanoDrop 8000分光光度计,美国Thermo Scientific公司生产;Qubit 4.0荧光定量仪,美国Invitrogen公司生产;LE220超声破碎仪,美国Covaris公司生产;Labchip GX Touch微流控毛细管电泳系统,美国PerkinElmer公司生产;DNBSeq T7测序仪,深圳华大智造科技股份有限公司生产。

1.3 方法

1.3.1 国家参考品的制备

选择10对配对细胞系,包括肿瘤组织和配对白细胞的永生化细胞系。HRD国家参考品中肿瘤细胞系包括6株肺癌、3株乳腺癌和1株黑色素瘤细胞系。利用TANBead全自动核酸提取仪从细胞系中提取基因组DNA。通过NanoDrop 8000分光光度计和Qubit 4.0荧光定量仪在260 nm(A260)和280 nm(A280)处测量吸光度来评估基因组DNA的纯度和浓度。根据ATCC官网和其他细胞系公共数据库提供的STR分型,对细胞系基因组DNA进行短串联重复序列(short tandem repeat, STR)分型鉴定,确定细胞系的背景。将细胞系提取的基因组DNA原料稀释到50 ng/ μ L。将10对细胞系(HRD-01~HRD-10)的基因组DNA按照质量比进行混合,肿瘤细胞基因组DNA所占的比例分别为100%,50%,40%,30%,20%,10%,配对白细胞基因组DNA所占的比例分别为0,50%、60%、70%、80%、90%。建立不同DNA比例的国家参考品。

1.3.2 标准集的建立

参考国内不同HRD检测试剂盒(Panel)的SNP区间,设计了国家参考品的hrdwes探针,覆盖了约19.1万SNP位点。每个细胞系DNA样本的上样量为800 ng,使用LE220超声破碎仪断裂DNA,并使用Hieff NGS Ultima DNA Library Prep Kit for MGI对打断的DNA进行末端修复、A-尾修饰和接头连接。取1 000 ng的DNA,使用定制的HRD探针进行文库捕获。然后扩增捕获的文库,使用Labchip GX Touch微流控毛细管电泳系统对DNA进行质量控制。使用Qubit 4.0荧光定量仪进行文库定量。然后使用DNBSeq T7测序仪对国家参考品进行全外显子测序(Whole-exome sequenc-

ing, WES)测序,测序深度 $\geq 1000\times$,每个样本重复检测2次。将获得的WES数据分发给6家参与单位(艾德 AmD、华大 BGI、燃石 BnR、吉因加 GnP、复旦大学 FDU、普瑞基准 PrS)进行数据分析。复旦大学 FDU 课题组使用全区间分析,其他5家单位分别截取自家HRD检测试剂盒(Panel)产品的区间分析,并回报等位基因特异性拷贝数(Allele-specific copy number, ASCNV)和标准定义下的HRD结果。

每对细胞系产生了72个WES变异集,来自六个肿瘤梯度的组合(100%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%)、每个样本的2个检测重复和六个WES(1个全区间分析和5个HRD检测试剂盒产品区间分析)途径,是基于按质量比、纯度、多倍体和常染色体CNV覆盖率过滤的可靠变异集。合并各家回报的拷贝数变异(Copy number variation, CNV)检测大于10 Mb区域,并删除黑名单区域,构建成区间树。将区间树拆分成无覆盖(overlap)最小节点,记录每个节点所有组合类型,统计区间树各节点检出频次及节点中各类型检出频次。遵循一致投票原则构建了高置信度的ASCNV标准集。然后使用修订版scarHRD软件,输出各细胞系的LOH、LST及TAI检测区间,建立三个指标的标准集。

2 结果

2.1 国家参考品细胞系STR鉴定

细胞系的STR分型结果表明配对的细胞系来源于同一个体,其中HRD-01细胞系的结果显示肿瘤细胞(HRD-01-TUMOR)和配对细胞(HRD-01-CONTROL)在TH01、D21S11、D5S818、vWA等STR位点处,出现相对应的峰。见图1。

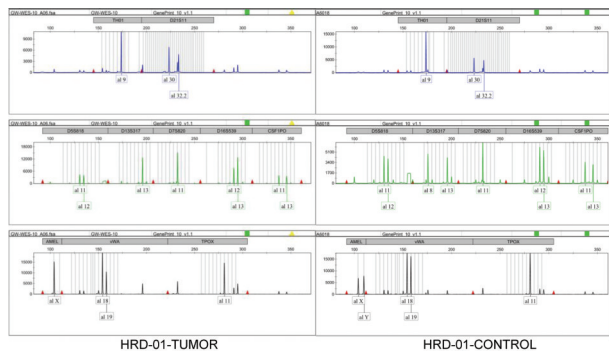
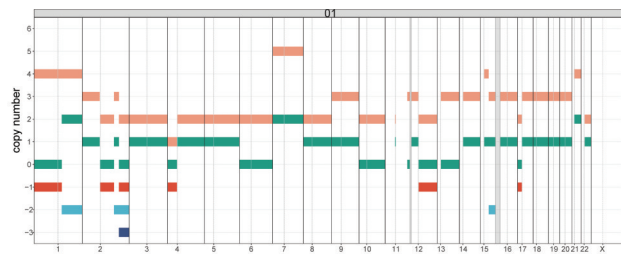


图1 国家参考品HRD-01细胞STR结果

Figure 1 STR result of HRD-01 cell in the national reference material

2.2 标准集

ASCNV标准集包括节点检出频率 $\geq 50\%$ 的节点,且节点合并后长度 ≥ 3 Mb。获得了10个细胞系的ASCNV, LOH, LST以及TAI标准集对应的相应染色体区间的拷贝数(copy number, CN),其中HRD-01细胞系的位于1号染色体的CN结果显示总CN为4,次要CN为0和2, LOH为-1, LST为-2, TAI未检测到CN。见图2。



注:1. 橘色代表总CN,绿色代表次要CN,红色代表LOH的CN,浅蓝代表LST的CN,深蓝代表TAI的CN。2. 主要CN为等位基因片段拷贝数相对较多;次要CN为等位基因片段的数相对较少的拷贝数;总CN(ASCNV)为主要CN、次要CN的和。

图2 国家参考品HRD-01细胞标准集结果

Figure 2 Standard set result of HRD-01 cell in the national reference material

3 讨论

在DNA双链断裂修复通路中,*BRCA1*和*BRCA2*基因是同源重组修复通路上的两个关键基因,*BRCA1*或*BRCA2*基因突变导致蛋白功能丧失,引起HRD。其它HRR相关基因,如*PALB2*、*CDK12*、*RAD51C*、*RAD51D*、*CHEK2*、*ATM*等发生突变或*BRCA1*基因启动子发生甲基化,以及其他暂未明确的原因等都会引起HRD,导致基因组不稳定,表现为“基因组瘢痕”,包括LOH、TAI、LST。专家共识指出^[7],对于新诊断的晚期卵巢癌患者(目前主要证据在高级别浆液性卵巢癌和高级别子宫内膜样癌),HRD状态(包括*BRCA1/2*和HRD score)有助于医师选择不同维持治疗方案以期达到最佳治疗效果。

HRD检测采用NGS方法,通常包括两个部分,*BRCA1/2*突变状态及基因组不稳定性状态的评分(genomic instability score, GIS),或称HRD评分。美国食品和药物管理局(FDA)已经批准了两个用于HRD检测的产品,Myriad myChoice CDx和FoundationFocus™ CDx BRCA LOH。Myriad myChoice CDx通过检测*BRCA*突变和三种基因组

瘢痕指标: LOH、TAI、LST进行综合评分,将分值 ≥ 42 分或BRCA突变者定义为HRD阳性^[8]。FoundationFocus™ CDx BRCA LOH可以检测卵巢癌患者的HRD状态,HRD阳性定义为合并BRCA1/2突变和/或LOH评分高($\geq 16\%$)^[9]。但是我国尚未批准用于HRD检测的伴随诊断试剂产品。国内已经有多个公司在NGS平台上开发HRD检测试剂盒(Panel),至今未进入注册检验阶段^[10]。

目前用于临床检测的HRD试剂盒使用各自产品的不同算法,为了建立标准化的评价体系和分析流程,本研究首先统一了基于基因组疤痕的HRD算法规则。HRD国家参考品首先规定了HRD指标的标准定义:LOH定义为位于一对同源染色体上的相同基因座位的两个等位基因中的一个(或其中部分核苷酸片段)发生缺失,而与之配对的染色体上仍然存在的情况;LOH score为常染色体中大于15 Mb的染色体片段,但不包含整条染色体的杂合性缺失的染色体片段数目。TAI定义为在常染色体中端粒区域的等位基因数量不均匀,TAI score为从端粒起始,不超过着丝粒,且不短于11 Mb的等位基因不平衡的染色体片段数目。LST定义为在常染色体中相邻区域之间的染色体断裂至少为10 Mb,它们之间的距离不大于3 Mb的染色体片段数目。这三个指标综合起来可以用来反映整个基因组的不稳定性。

评价HRD试剂盒(panel)的性能,需要使用统一的标准集进行比对。美国的瓶中基因组协会(Genome In A Bottle, GIAB)采用五种不同平台对美国国家标准技术研究所提供的DNA标准参考品8392(又称NA24385, HG002)进行结构变异标准集构建^[11]。本研究在前期的结构变异标准集和肿瘤突变负荷检测(TMB)标准集的基础上^[12-13],开展HRD国家参考品的标准集研究。首先用检出相对稳定的倍性来筛选可信样本集合,筛选条件:分别计算各细胞系纯度 $\geq 30\%$ 的所有样本的倍性中位数,划定中位数的 $\pm 15\%$ 为阈值,倍性满足该条件的样本纳入可信样本集。筛选对全基因组区间的拷贝数检出完整的样本,要求常染色体中可测得拷贝数的区间长度占常染色体总长度的比例不低于70%。筛选出来的可信样本集,进行ASCNV标准集构建。然后使用scarHRD软件,输出各细胞系的LOH、LST及TAI检测区间,作为三个指标的标准集,用于HRD检测试剂盒的准确性和重复性的性能评价。

研制的HRD国家参考品和标准集,可以为同源重组修复缺陷检测试剂盒的性能评价提供了技术支撑,具有重要的应用价值。开展HRD检测的相关应用技术以及标准化研究,可以为HRD检测试剂盒的注册申报奠定工作基础,推动我国HRD检测试剂盒的上市。

参考文献

- [1] 冯聪,李佳,张寅斌,等. 基于基因瘢痕评分(GSS)探索乳腺癌中的同源重组修复缺陷(HRD)[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(5): 855-860.
- [2] 高庆蕾. 卵巢癌与基因检测的规范化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(6): 605-609.
- [3] 郁俐,沈敏娜,姜惠琴,等. 同源重组缺陷检测在肿瘤临床诊疗中的研究进展与展望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 344-349.
- [4] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组,中华医学会病理学分会分子病理学组. 同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识(2021版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(4): 329-338.
- [5] 张舒洁,曹文明,胡海. 同源重组修复缺陷与乳腺癌研究回顾及评述[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(1): 2-5.
- [6] Yang F, Wei W, Li G, et al. A novel marker integrating multiple genetic alterations better predicts platinum sensitivity in ovarian cancer than HRD score [J]. Front Genet, 2023, 14:1240068.
- [7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,中华医学会病理学分会. 上皮性卵巢癌PARP抑制剂相关生物标志物检测的中国专家共识[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(10): 841-848.
- [8] Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(15): 3764-3773.
- [9] Gou R, Dong H, Lin B. Application and reflection of genomic scar assays in evaluating the efficacy of platinum salts and PARP inhibitors in cancer therapy [J]. Life Sci, 2020, 261:118434.
- [10] Zhu S, Zhao J, Nie L, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in aggressive prostatic adenocarcinoma with or without intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) [J]. BMC Med, 2022, 20(1):237.
- [11] Zook JM, Chapman B, Wang J, et al. Integrating human sequence data sets provides a resource of benchmark SNP and indel genotype calls[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(3): 246-251.
- [12] Du X, Li L, Liang F, et al. Robust Benchmark Structural Variant Calls of An Asian Using State-of-the-art Long-read Sequencing Technologies [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2022, 20(1): 192-204.
- [13] 孙楠,于婷,张文新,等. 肿瘤突变负荷位点检测准确性评价[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 345-347+351.

16S rDNA 文库构建技术辅助诊断长病程患者血流感染病原菌方面的应用

吴赓¹ 冯林² 殷荷³ 党甜甜³ 李光琪³ 赵志军^{3,4,5*}

[摘要] 目的 探讨 16S rDNA 文库构建技术在长病程患者细菌血流感染病原学诊断中的应用价值。方法 随机收集 2023 年脓毒血症患者的血浆以及静脉血样本各 20 例。利用血培养、16S rDNA 文库构建技术与 16S rDNA 高通量测序技术同时检测样本中的病原菌,比较三种方法检测结果的一致性和性能指标。进一步比较疑似混合感染组(SMIG)和单一感染组(SIG)患者的预后情况。结果 通过一致性评价和临床性能指标分析后发现,16S rDNA 文库构建技术的结果一致率为 80.00%,灵敏度为 88.24%,特异性为 33.3%。16S rDNA 高通量测序技术的结果一致率为 70.00%,灵敏度为 82.35%。通过 K-M 生存曲线分析显示,疑似混合感染组患者的住院时长以及 PCT 恢复正常时长明显高于单一感染组且差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 疑似混合细菌血流感染患者的住院时长与病程长于单一细菌血流感染患者,且利用 16S rDNA 文库构建技术能够有效辅助血培养技术诊断长病程血流感染病原菌,辅助临床医生针对长病程血流感染患者制定更加精准的诊疗方案。

[关键词] 血流感染;血培养;细菌 16S rDNA;高通量测序技术

Application of 16S rDNA library construction technology in assisting the diagnosis of pathogenic bacteria causing bloodstream infections in patients with long disease course

WU Geng¹, FENG Lin², YIN He³, DANG Tiantian³, LI Guangqi³, ZHAO Zhijun^{3,4,5*}

(1. The First Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, China, 750004; 2. Mechanical Manufacturing and Automation Laboratory, Beihang University, Beijing, China, 100000; 3. Medical Laboratory Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, China, 750004; 4. Ningxia Key Laboratory of Clinical Pathogenic Microbiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, China, 750004; 5. Medical Education Administration, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, China, 750004)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of 16S rDNA library construction technology in the etiological diagnosis of bacterial bloodstream infections in patients with long disease course. **Methods** In 2023, 20 plasma and 20 venous blood samples were randomly collected from sepsis patients. Blood culture, 16S rDNA library construction technology, and 16S rDNA high-throughput sequencing technology were used to simultaneously detect pathogens in the samples. The study aimed to compare the consistency and performance indicators of the three methods' detection results. Additionally, the prognosis of patients in the suspected mixed infection group (SMIG) was compared to those in the single infection group (SIG).

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(640103197804121859)

作者单位:1. 宁夏医科大学第一临床医学院,宁夏回族自治区,银川 750004

2. 北京航空航天大学机械制造及自动化系实验室,北京 100000

3. 宁夏医科大学总医院医学实验中心,宁夏回族自治区,银川 750004

4. 宁夏临床病原微生物重点实验室,宁夏回族自治区,银川 750004

5. 宁夏医科大学总医院医学教育管理处,宁夏回族自治区,银川 750004

*通信作者:赵志军, E-mail: z15815z@163.com

Results After conducting a consistency evaluation and analyzing the clinical performance index, it was found that the consistency rate of the 16S rDNA library construction technology was 80.00%, with a sensitivity of 88.24%, and a specificity of 33.3%. The consistency rate of the 16S rDNA high-throughput sequencing technology was 70.00%, with a sensitivity of 82.35%. Based on the K-M survival curve analysis, it was determined that the length of hospital stay and PCT recovery time in the suspected mixed infection group were significantly longer than those in the single infection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion Patients suspected of having mixed bacterial bloodstream infections experience longer hospital stays and disease durations compared to those with single bacterial bloodstream infections. The utilization of 16S rDNA library construction technology can significantly aid blood culture technology in identifying pathogens associated with prolonged bloodstream infections. This assistance enables clinical doctors to formulate more precise diagnosis and treatment strategies for patients with extended bloodstream infections.

[KEY WORDS] Bloodstream infection; Blood culture; Bacterial 16S rDNA; High-throughput sequencing

血培养(blood culture, BC)是目前诊断血流感染病原菌最直观特异性最强的金标准方法^[1-2],由于BC存在灵敏度差且诊断结果依赖检验科医生个人经验的情况,其对混合细菌血流感染病原菌的检出率较低^[3],这可能导致BC鉴定的长病程单菌血流感染患者可能存在漏诊病原菌的情况。综合性或选择性使用BC联合分子诊断技术可能是诊断混合细菌血流感染病原菌较好的办法,例如BC联合16S rDNA高通量测序技术(16S rDNA next-generation sequencing, 16S rDNA NGS)。16S rDNA文库构建技术(16S rDNA library construction technology, 16S rDNA LCT)是一种广泛应用于微生物群落研究的分子生物学技术^[4]。该技术包括了使用通用引物扩增目的序列和基因克隆两个关键步骤,从而保证了检测结果的完整性以及准确性。本研究旨在比较分析16S rDNA LCT、BC和16S rDNA NGS检测结果的差异以及比较两种分子诊断技术检测血流感染病原菌的性能指标,并进一步探讨长病程细菌血流感染患者中疑似血流混合细菌感染患者与单一细菌血流感染患者的预后差异。

1 材料和方法

1.1 标本和数据来源

利用系统抽样方法随机纳入2023年6月1日至2023年12月31日期间于宁夏医科大学总医院就诊的脓毒血症患者20例,共收集静脉血样本20份以及血浆样本20份。纳入标准为:①临床诊断:参考2016年拯救脓毒症运动指南(Sepsis-3)^[5];②患者住院时长大于或者等于7天;③临床资料完整。患者排除标准为:①患者BC结果阳性,但未出现血

流感染临床症状;②患者既往确诊自身免疫性疾病;③患者资料不完整或缺失;④患者既往确诊血液系统疾病;⑤患者中途转院。所得患者样本密封后送至实验室于-80℃冰箱保存。研究已通过院医学伦理委员会批准。患者家属已签署知情同意书。

1.2 实验方法

1.2.1 细菌组DNA提取

取EDTA抗凝管中的患者血浆,按照细菌基因组DNA提取试剂盒的操作手册逐步操作提取细菌DNA。

1.2.2 16S rDNA序列PCR扩增、纯化以及基因组文库构建和扩增核糖体DNA限制性分析

具体实验步骤详见参考文献《烧伤科内环境细菌多样性分析》^[6]。

1.2.3 检测结果解读^[7]与预后效应指标定义

如果检测到一种或者多种病原菌认为阳性结果,没有检测到病原菌认定为阴性结果。若分子诊断技术检测结果等同于BC检测结果时定义为结果完全一致,若分子诊断技术检测结果包含BC检测结果时定义为结果部分一致。若BC检测结果阴性且分子诊断技术检测结果阳性或者分子诊断技术不同/不包含BC检测结果时则定义为结果不一致。

住院时长为患者进入医院接受治疗为起始时刻,治愈出院为终点结局;PCT恢复正常时长起始时刻为第一次PCT检测异常,终点结局为第一次患者PCT检测结果恢复正常或者临床医生认为患者血流感染已被治愈。

1.2.4 16S rDNA高通量测序

测序结果由华大基因股份有限公司提供,测序过程见网站<https://www.bgi.com>。

1.2.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较行 t 检验。不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较行 Mann-Whitney U 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。用 Spearman 相关性分析方法对所有病例的预后指标进行双变量相关性分析,用 Log Rank 检验和 KM 生存曲线分析患

者预后情况,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

依据 16S rDNA LCT 诊断结果将 20 例脓毒血症患者分为疑似混合感染组 (suspected mixed infection group, SMIG) 以及单一感染组 (single infection group, SIG)。一般资料见表 1。

表 1 两组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

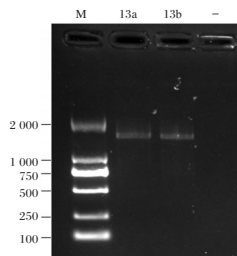
Table 1 A comparative analysis of the general information between the two groups $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

组别	疑似混合感染组 ($n=11$)	单一感染组 ($n=9$)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	55.73±17.17	46.00±17.79	-1.240	0.231
性别			0.642	0.423
男	8 (72.73)	5 (55.56)		
女	3 (27.27)	4 (44.44)		
最高体温 (°C)	39.31±1.40	38.59±0.38	-1.493	0.153
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	12.18±5.56	13.84±4.45	0.725	0.475
中性粒细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	10.49±5.80	10.51±4.00	0.006	0.995
中性粒细胞相对值 %	87.80 (74.50, 92.50)	76.90 (63.45, 87.70)	-1.216	0.224
降钙素原 (ng/mL)	9.10 (6.20, 17.00)	4.10 (2.05, 6.75)	-2.166	0.030
多器官感染			0.900	0.343
存在	6 (54.55)	3 (33.33)		
不存在	5 (45.45)	6 (66.67)		

2.2 细菌 16S rDNA 基因库构建

2.2.1 PCR 扩增及纯化

PCR 回收产物的条带集中在 1 000 bp~2 000 bp 之间,符合预期结果。部分回收结果见图 1。



注: M: DNAMarker; 13a、13b: 割胶回收后的目的序列; -: 阴性对照。目的序列分子量: 1 500±200 bp。

图 1 目的序列割胶回收结果

Figure 1 Purpose sequence cut rubber recovery results

2.2.2 扩增核糖体 DNA 限制性分析

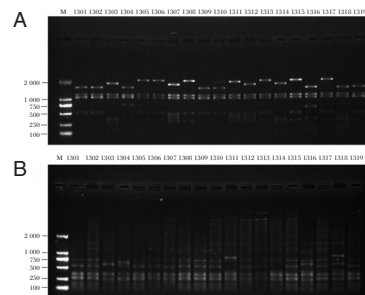
部分阳性载体 Hha I、Rsa I 酶切结果见图 2。

2.2.3 序列比对

所有序列的相似度均达到 95% 以上。

2.3 16S rDNA NGS 测序深度质检结果

随着抽样个数的上升,发现的物种数也越来越多,且曲线末端上升趋势趋于平缓,表明采样量足够且测序结果能表征样本的群落结果。物种累



注: M: DNAMarker; 1301-1319: 阳性载体酶切结果。A: Rsa I 酶切结果; B: Hha I 酶切结果。酶切前目的序列分子量: 5 500±200 bp。

图 2 双酶切图谱

Figure 2 Dual enzyme cleavage profile

计曲线见图 3。

2.4 病原菌检出情况

在排除了疑似的环境、皮肤污染菌后,20 位脓毒血症患者三种方法的病原菌诊断结果见图 4。三种方法检测同一样本的病原菌检出数见图 5。

2.5 检测结果一致性比较以及性能指标验证

以 BC 为金标准比较两种分子诊断方法检测结果的一致性和临床性能指标。见图 6。16S rDNA LCT 的结果一致率为 80.00%,灵敏度为 88.24%,特异性为 33.3%。16S rDNA NGS 的结果一致率为 70.00%,灵敏度为 82.35%。见表 2。

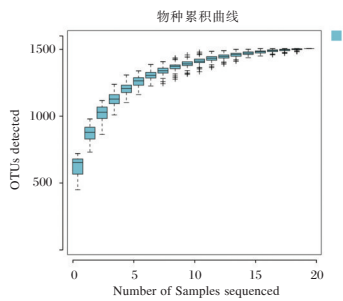
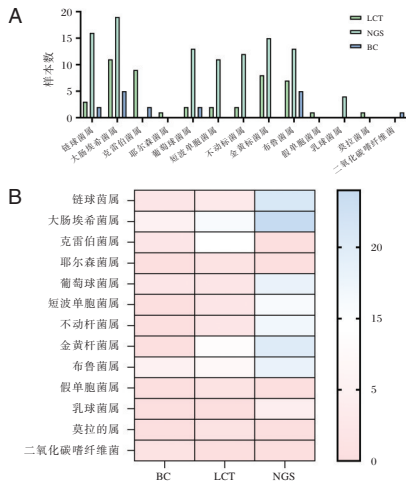


图3 物种累积曲线

Figure 3 Species cumulative curve



注:A. 病原菌检出柱状图; B. 病原菌检出组间热图。

图4 病原菌检出结果

Figure 4 Pathogen detection results

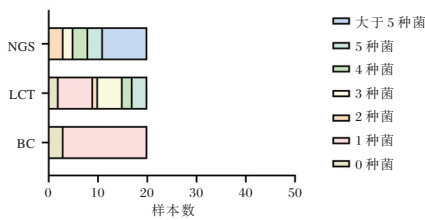


图5 病原菌检出数分布图

Figure 5 Distribution of pathogen detections

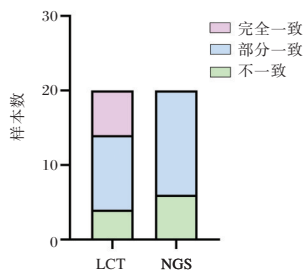


图6 分子诊断技术检测结果一致性评价

Figure 6 Consistency evaluation of test results of molecular diagnostic techniques

表2 分子诊断技术临床性能指标

Table 2 Clinical performance indicators for molecular diagnostic techniques

检测方法	BC+	BC-
LCT+	15	2
LCT-	2	1
NGS+	14	3
NGS-	3	

2.6 疑似混合细菌血流感染患者预后分析

2.6.1 预后指标差异性分析

疑似混合感染组患者的住院时长和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 恢复正常时长长于单一感染组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 预后指标差异性分析 [$M(P25, P25)$]

Table 3 Differential analysis of prognostic indicators

预后指标/组别	疑似混合感染组	单一感染组	Z值	P值
住院时长(天)	14.00(10.00, 23.00)	9.00(7.25, 13.00)	-2.114	0.034
PCT恢复正常时长(天)	9.00(7.25, 16.25)	7.00(5.00, 8.75)	-1.966	0.049

2.6.2 Spearman 相关性分析

以是否发生混合细菌血流感染作为因变量 (发生单一细菌血流感染赋值为0, 发生混合细菌血流感染赋值为1)。由 Spearman 相关性分析结果可知, 住院时长 (r 值=0.546) 与 PCT 恢复正常时长 (r 值=0.508) 与患者发生混合细菌血流感染呈正相关, 且差异有统计学意义 ($P=0.029/0.045$)。

2.6.3 KM 生存分析

两组患者预后指标 KM 生存分析结果见表4和图7。由分析结果可知, SMIG 组患者的住院时长和 PCT 恢复正常时长皆长于 SIG 组患者, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

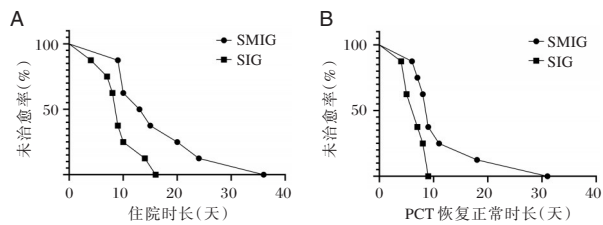
表4 Log Rank 检验分析

Table 4 Log Rank test analysis

指标	疑似混合感染组	单一感染组	χ^2 值	P值
估算住院时长中位数	13.00	9.00	4.633	0.031
估算 PCT 恢复正常时长中位数	9.00	7.00	4.162	0.041

3 讨论

目前临床上用 BC 作为诊断血流感染病原菌的金标准^[2], 然而 BC 的诊断结果大多为单一细菌, 有研究发现^[3], BC 的混合细菌血流感染检出率



注:A. 住院时长 K-M 生存分析; B. PCT 恢复正常时长 K-M 生存分析。

图 7 KM 生存分析

Figure 7 KM survival analysis

低至 5.9%。众多研究表明^[8-9],合理地运用分子诊断技术可以大幅提升混合细菌血流感染的检出率。由本研究结果可知,16S rDNA LCT 的多种细菌血流感染检出率为 55%;16S rDNA NGS 的多种细菌血流感染的检出率为 100%;BC 的混合细菌血流感染的检出率为 0%。通过分析检出菌种数的差异后发现,在大部分血液样本中,16S rDNA LCT 检出的细菌数量少于 16S rDNA NGS 检出的细菌数量。故而 16S rDNA NGS 的病原菌检出灵敏度高于 16S rDNA LCT。虽然 16S rDNA NGS 在每位患者的血液样本中都检测到多种病原菌,然而因为没有阳性诊断标准,故而无法确定这些细菌是否均为患者血流感染的致病菌,这同样也是其它高通量测序技术的痛点问题^[10-11]。

通过检测结果比较发现,16S rDNA LCT 与金标准的一致性高于 16S rDNA NGS,故而相比于 16S rDNA NGS,16S rDNA LCT 能够更准确地检出血流感染病原菌,为临床医生提供更可靠的病原菌诊断结果。通过比较两种分子诊断技术检测病原菌的性能指标发现,当以 BC 为检测金标准时,16S rDNA LCT 的检测灵敏度略高于 16S rDNA NGS 的检测灵敏度。由于在 16S rDNA NGS 的检测结果中与 BC 的一致阴性率为零,故而无法计算 16S rDNA NGS 的特异性。这是因为不同丰度阈值会导致 16S rDNA NGS 的病原菌检测结果不同,故而 16S rDNA NGS 的特异性也随着丰度阈值的改变而发生变化。

本研究发现,混合细菌血流感染患者的住院时长、PCT 恢复正常时间与单一细菌血流感染患者存在差异,且差异有统计学意义。这与多项国内外研究结果^[12]相一致,且有文献^[13]指出长期住院是发生混合感染的危险因素之一。由 KM 生存曲线分析可知混合细菌血流感染患者的病程以及

住院时长长于单一细菌血流感染患者,且差异有统计学意义。

综上所述,16S rDNA LCT 可以用于辅助 BC 检测长病程细菌血流感染患者病原菌,并提示了临床上可能存在着被 BC 忽视的长病程混合细菌血流感染患者。

参考文献

- [1] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10104): 1770-1780.
- [2] Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, et al. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 235-251.
- [3] 高媛媛,倪芳,金菲,等. 医院获得性多菌血流感染病原菌分布及耐药特征分析 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(7): 710-7144.
- [4] Ansiliero R, Gelinski J, Samistraro QL, et al. Pathogenic Microbial Profile and Antibiotic Resistance Associated with Periodontitis [J]. *Indian J Microbiol*, 2021, 61(1): 55-65.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *Jama*, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] 殷国民,赵志军,董辉,等. 烧伤科内环境细菌多样性分析 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(2): 131-2.
- [7] 王新雨,李刚,毛文健,等. 微滴数字 PCR 在重症急性胰腺炎疑似血流感染病原学诊断中的应用 [J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(1): 9-15.
- [8] Rossoff J, Chaudhury S, Soneji M, et al. Noninvasive Diagnosis of Infection Using Plasma Next-Generation Sequencing: A Single-Center Experience [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(8): ofz327
- [9] Lin K, Zhao Y, Xu B, et al. Clinical Diagnostic Performance of Droplet Digital PCR for Suspected Bloodstream Infections [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0137822.
- [10] Han D, Diao Z, Lai H, et al. Multilaboratory assessment of metagenomic next-generation sequencing for unbiased microbe detection [J]. *J Adv Res*, 2022, 38: 213-222.
- [11] Chien JY, Yu CJ, Hsueh PR. Utility of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Etiological Diagnosis of Patients with Sepsis in Intensive Care Units [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0074622.
- [12] Lee WJ, Hsu JF, Chen YN, et al. Pediatric Candida Bloodstream Infections Complicated with Mixed and Subsequent Bacteremia: The Clinical Characteristics and Impacts on Outcomes [J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(11): 1115.
- [13] Duan LW, Qu J, Wan J, et al. Effects of viral infection and microbial diversity on patients with sepsis: A retrospective study based on metagenomic next-generation sequencing [J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(1): 29-35.

肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中的作用

朱文峰 朱娜 崔蕾 李维芝*

[摘要] **目的** 探讨肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值。**方法** 选取2022年4月至2023年6月于咸阳市中心医院运动与关节科、手足外科就诊并确诊为大腿肌肉拉伤的94例患者作为研究对象。采用肌肉力量评分、关节活动度为分组依据,划分为恢复良好组、恢复不良组。比较两组一般资料、肌骨超声表现及血清CRP、MMP-3及COMP水平。使用二元Logistic回归模型分析影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素;绘制ROC曲线,计算AUC,评估肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值。**结果** 94例大腿肌肉拉伤患者中,恢复良好组为76例(80.85%)、恢复不良组为18例(19.15%),两组性别、年龄、损伤程度及部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。恢复不良组肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性较差、瘢痕/纤维化程度高占比、血清CRP、MMP-3及COMP水平显著高于恢复良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经二元Logistic回归模型,可见肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性较差、瘢痕/纤维化程度高、血清CRP、MMP-3及COMP水平升高是影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素($P<0.05$)。肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP联合评估大腿肌肉拉伤恢复的AUC(95% CI)、敏感度及特异度分别为0.934(0.857~0.972)、90.25%及92.78%,显著高于肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP单一评估的应用价值($P<0.05$)。**结论** 肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中均具有重要价值,且联合评估可更准确判断大腿肌肉拉伤的恢复状况,为临床决策提供有力支持。

[关键词] 肌骨超声; C反应蛋白; 基质金属蛋白酶-3; COMP; 大腿肌肉拉伤

The role of musculoskeletal ultrasound and serum CRP, MMP-3 and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle strain

ZHU Wenfeng, ZHU Na, CUI Lei, LI Weizhi*

(Department of Ultrasound Diagnosis, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shaanxi, China, 712000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of musculoskeletal ultrasound and serum CRP, MMP-3 and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle injury. **Methods** From April 2022 to June 2023, 94 patients diagnosed with thigh muscle strain were selected as the research subjects. They were divided into two groups based on their muscle strength score and joint mobility: the good recovery group and the poor recovery group. General data, musculoskeletal ultrasound findings and serum CRP, MMP-3 and COMP levels were compared between the two groups. A binary logistic regression model was used to analyze the risk factors affecting the poor recovery of thigh muscle strain. An ROC curve was drawn, the AUC was calculated, and the value of musculoskeletal ultrasound and serum CRP, MMP-3, and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle injury was assessed. **Results** Among the 94 patients with thigh muscle strain, 76 cases (80.85%) were in the good recovery group, while 18 cases (19.15%) were in the poor recovery group. There was no significant difference in gender, age, degree of injury and location between the two groups ($P>0.05$). The muscle texture blur, poor muscle fiber continuity, high proportion of scar/fibrosis degree, serum CRP,

基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2017-ZDYF-YBXM-SF-0541)

作者单位:咸阳市中心医院超声诊断科,陕西,咸阳 712000

*通信作者:李维芝, E-mail:liweizhi0915005@163.com

MMP-3, and COMP levels in the poor recovery group were significantly higher than those in the good recovery group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The binary logistic regression model showed that blurred muscle texture, poor continuity of muscle fibers, high degree of scar/fibrosis, and elevated serum CRP, MMP-3, and COMP levels were risk factors for poor recovery of thigh muscle injury ($P < 0.05$). The AUC (95%CI), sensitivity and specificity of musculoskeletal ultrasound combined with serum CRP, MMP-3, and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle injury were 0.934 (0.857~0.972), 90.25% and 92.78%, respectively, which were significantly higher than those of musculoskeletal ultrasound combined with serum CRP, MMP-3, and COMP ($P < 0.05$). **Conclusion** Musculoskeletal ultrasound, serum CRP, MMP-3, and COMP are of great value for evaluating the recovery of thigh muscle injuries. The combined evaluation can more accurately assess the recovery of thigh muscle injuries and provide strong support for clinical decision-making.

[KEY WORDS] Musculoskeletal ultrasound; C-reactive protein; Matrix metalloproteinase-3; COMP; Thigh muscle strain

大腿肌肉拉伤是运动医学与康复科中的常见损伤,其恢复涉及复杂的生理机制,包括炎症、修复、再生与重塑等阶段^[1]。准确评估拉伤恢复程度对制定康复方案、预测恢复时间及预防再伤至关重要。近年来,医学影像与生物标志物研究取得较大进展,肌骨超声、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶-3(Matrix Metalloproteinase-3, MMP-3)及软骨寡聚基质蛋白(Cartilage Oligomeric Matrix Protein, COMP)等检测逐渐应用于肌肉损伤评估。肌骨超声作为一种便捷、安全的检查手段,能清晰显示软组织结构及其病变,为早期诊断和恢复评估提供依据^[2]。血清CRP作为急性时相反应蛋白,可反映机体炎症反应与组织损伤程度。MMP-3参与细胞外基质重构与降解,而COMP在软组织损伤修复中起重要作用^[3-4]。本文旨在探讨上述指标在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值,为临床康复提供新思路和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年4月至2023年6月于咸阳市中心医院运动与关节科、手足外科就诊并确诊为大腿肌肉拉伤的94例患者作为研究对象。其中男62例,女32例;年龄18~58岁,平均年龄(33.45±4.08)岁;损伤程度:轻度34例,中度36例,重度24例;损伤部位:股四头肌拉伤58例,股二头肌拉伤24例,半膜肌及其他肌肉拉伤12例。本研究经本院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①在本院运动与关节科、手足外科通过病史询问、体格检查及影像学检查,确诊为大

腿肌肉拉伤^[5];②患者及其家属需充分了解研究目的、方法、潜在风险及利益,并签署知情同意书;③无精神、心理障碍;④能提供完整的临床资料、影像学资料及血液样本;⑤所有患者均接受统一且标准化的治疗方案,肌肉缝合术;排除标准:①由骨折、关节脱位、神经损伤等其他原因引起的大腿疼痛或功能障碍的患者;②合并其他严重疾病,如心血管疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等;③近期一个月内使用过可能影响肌肉代谢、炎症反应或结缔组织修复的药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 肌骨超声检查

治疗后8周,使用Philips EPIQ 5超声仪(eL18-4探头,4~18 MHz)检查。患者仰卧或侧卧,放松。调整增益、深度及聚焦,确保ROI清晰,避免噪声。定位拉伤部位,观察肌肉形态、纹理清晰度、回声均匀性,检查血肿、积液,并重点关注肌肉纤维连续性及其瘢痕形成。

1.2.2 血清CRP、MMP-3及COMP检测

治疗后8周,使用一次性无菌采血针和真空采血管采集患者空腹静脉血样本5 mL。确保采血过程遵循无菌操作原则,避免污染。将采集的血液样本轻轻颠倒混匀,避免剧烈振荡导致溶血。用离心机以3 000~4 000 r/m的速度离心10~15 min,离心半径8 cm,分离血清,转移至干净的试管中,-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清CRP、MMP-3,采用化学发光法测定COMP,试剂盒均来自武汉菲越生物科技有限公司。

1.2.3 分组方法^[6]

依据肌肉力量(0~5级,评估肌肉收缩至抗最

大阻力能力)和关节活动度(测量髌、膝关节主动/被动范围,如髌 0° ~ 120° 屈、膝 0° ~ 135° 屈)分组。恢复良好组:肌肉力量 ≥ 4 级,关节活动度接近正常;恢复不良组:肌肉力量 < 4 级,活动度明显受限。

1.3 统计学方法

运用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据,对于连续变量的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;使用二元 Logistic 回归模型分析影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素;绘制 ROC 曲线,计算 AUC,评估肌骨超声与血清 CRP、MMP-3 及 COMP 在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

94 例大腿肌肉拉伤患者中,恢复良好组为 76 例(80.85%)、恢复不良组为 18 例(19.15%),两组性别、年龄、损伤程度及部位比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of general data between the two groups [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

类别	恢复良好组 ($n=76$)	恢复不良组 ($n=18$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.232	0.629
男	51(67.11)	11(61.11)		
女	25(32.89)	7(38.89)		
年龄(岁)	33.58 \pm 4.13	33.20 \pm 4.07	0.351	0.725
损伤程度			2.132	0.344
轻度	29(38.16)	5(27.78)		
中度	30(39.47)	6(33.33)		
重度	17(22.37)	7(38.89)		
损伤部位			3.164	0.205
股四头肌拉伤	50(65.79)	8(44.45)		
股二头肌拉伤	18(23.68)	6(33.33)		
半膜肌及其他 肌肉拉伤	8(10.53)	4(22.22)		

表 4 影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors affecting poor recovery of thigh muscle strain

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)值
肌肉纹理	清晰=0,模糊=1	0.567	0.128	11.256	< 0.001	1.754 (1.382-2.234)
肌肉纤维连续性	良好=0,较差=1	0.821	0.156	10.934	< 0.001	2.270 (1.691-3.063)
瘢痕/纤维化程度	低=0,高=1	0.690	0.137	12.710	< 0.001	1.994(1.530-12.598)
CRP(mg/L)	下降=0,升高=1	0.388	0.106	10.376	< 0.001	1.465 (1.183-1.829)
MMP-3(ng/mL)	下降=0,升高=1	0.712	0.147	12.669	< 0.001	2.048 (1.547-2.705)
COMP(μ g/mL)	下降=0,升高=1	0.299	0.096	10.235	< 0.001	1.347 (1.112-1.616)

2.2 两组肌骨超声表现比较

恢复不良组肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性较差、瘢痕/纤维化程度高占比显著高于恢复良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组肌骨超声表现比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of musculoskeletal ultrasound findings between the two groups [$n(\%)$]

肌骨超声表现	恢复良好组 ($n=76$)	恢复不良组 ($n=18$)	χ^2 值	P 值
肌肉纹理			11.854	< 0.001
清晰	68(89.47)	10(55.56)		
模糊	8(10.53)	8(44.44)		
肌肉纤维连续性			8.456	0.003
良好	70(92.10)	12(66.67)		
较差	6(7.90)	6(33.33)		
水肿面积			5.375	0.204
减少	72(94.74)	14(77.78)		
不变或增大	4(5.26)	4(22.22)		
瘢痕/纤维化程度			31.602	< 0.001
低	74(97.37)	9(50.00)		
高	2(2.63)	9(50.00)		

2.3 两组血清 CRP、MMP-3 及 COMP 水平比较

恢复不良组血清 CRP、MMP-3 及 COMP 水平显著高于恢复良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 CRP、MMP-3 及 COMP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum CRP, MMP-3 and COMP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP (mg/L)	MMP-3 (ng/mL)	COMP (μ g/mL)
恢复良好组	76	3.27 \pm 1.15	45.88 \pm 10.09	6.55 \pm 1.68
恢复不良组	18	6.84 \pm 2.06	72.49 \pm 11.83	9.20 \pm 2.26
t 值		9.979	9.729	5.612
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.4 影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素分析

经二元 Logistic 回归模型,可见肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性较差、瘢痕/纤维化程度高、血清 CRP、MMP-3 及 COMP 水平升高是影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值

肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP联合评估大腿肌肉拉伤恢复的AUC(95% CI)、敏感度及特异度分别为0.934(0.857~0.972)、90.25%及92.78%，显著高于肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP单一评估的应用价值($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中的应用价值

Table 5 Application value of musculoskeletal ultrasound and serum CRP, MMP-3 and COMP in evaluating the recovery of thigh muscle injury

检查方法	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
肌骨超声	0.754	0.725~0.797	70.78	72.28	<0.001
CRP	0.626	0.608~0.702	65.77	66.35	<0.001
MMP-3	0.680	0.655~0.731	68.30	70.10	<0.001
COMP	0.609	0.600~0.698	63.65	63.80	<0.001
联合	0.934	0.857~0.972	90.25	92.78	<0.001

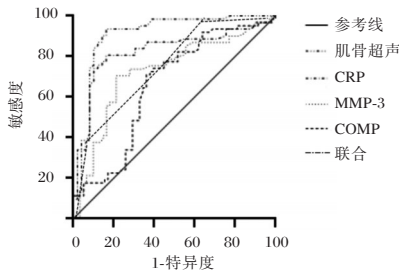


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

肌骨超声是无创、实时、高分辨率成像技术，能清晰展示肌肉、肌腱、韧带等软组织结构，可为大腿肌肉拉伤早期诊断、损伤评估及康复监测提供重要依据^[7]。研究表明^[8]，肌骨超声识别的肌肉撕裂程度与MRI结果高度一致。CRP在炎症和组织损伤时迅速升高，与疼痛程度和恢复时间呈正相关关系。MMP-3可反映肌肉组织修复过程，对评估恢复质量具有重要作用^[9-10]。在大腿肌肉拉伤恢复期间，COMP水平变化可以反映肌肉及周围组织的损伤程度和修复状态，为评估恢复效果提供参考^[11]。本次研究发现，恢复不良组肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性差、瘢痕/纤维化程度高占比及血清CRP、MMP-3、COMP水平均显著高于恢复良好组，与国内外研究结果基本一致^[10-11]。说

明恢复不良组在肌肉拉伤后，炎症持续、基质降解与重建失衡、细胞外基质修复受损，阻碍恢复进程。原因包括：①肌肉纹理模糊与纤维连续性差，或因拉伤重、修复紊乱或再生不良，影响结构与功能。②高瘢痕/纤维化，可能源于炎症过度、细胞功能异常或应力不当，限制功能恢复。③血清CRP、MMP-3及COMP水平高，证实炎症持续、基质降解重塑失衡及细胞外基质修复障碍，共同导致恢复不佳。

本研究进一步二元Logistic回归模型分析显示，肌肉纹理模糊、肌肉纤维连续性较差、瘢痕/纤维化程度高、血清CRP、MMP-3及COMP水平升高是影响大腿肌肉拉伤恢复不良的危险因素，与既往国外研究一致^[12-13]，均强调炎症反应、基质重构和细胞外基质损伤修复在恢复过程中的重要性。有学者认为，单独使用肌骨超声虽可直观展示肌肉纹理模糊、纤维连续性差及水肿等结构变化，但评估炎症反应和基质重构等生化过程具有局限性^[14]。单一依赖血清指标难以全面评估大腿肌肉拉伤恢复状况，因其缺乏直观形态学信息。本研究显示，肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP联合评估的AUC达0.934(95% CI: 0.857~0.972)，敏感度90.25%，特异度92.78%，均优于单一方法，提示联合评估能显著提高评估准确性，减少误诊和漏诊，为患者提供更可靠诊断。

综上，肌骨超声与血清CRP、MMP-3及COMP在评估大腿肌肉拉伤恢复中均具有重要价值，且联合评估可更准确判断大腿肌肉拉伤的恢复状况，为临床决策提供有力支持。

参考文献

- [1] 林迈, 蒋笑, 谢光辉, 等. 射频、强脉冲光和长脉宽1064nm激光在面部年轻化中的应用[J]. 感染、炎症、修复, 2023, 24(1): 54-58.
- [2] 王朝歆, 杨玲, 李文华, 等. 肌骨超声半定量分级评价类风湿关节炎患者关节活动性的临床价值[J]. 中国医药导报, 2021, 18(34): 148-151.
- [3] 李倩, 聂沛盈, 徐文雨, 等. MMP-3在评估痛性关节炎骨侵蚀中的临床应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(11): 1853-1858.
- [4] 马继登, 李子安, 李德琴, 等. 血清基质金属蛋白酶-3诊断类风湿关节炎活动度的病例对照研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(15): 2268-2271.

原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗对晚期癌症患者生存预后及肿瘤标志物的影响

李丹 阳雄文 陈丹君 付成效 阳波*

[摘要] **目的** 探讨原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗对晚期癌症患者生存预后及肿瘤标志物的影响。**方法** 以2022年1月至2023年4月在华南大学第一附属医院就诊的107例晚期癌症患者为研究对象,按不同化疗方案分为观察组($n=41$ 例)和对照组($n=66$ 例)。观察组:原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下进行化疗;对照组:接受FOLFOX4(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)方案化疗,随访12个月。比较两组完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定性疾病(SD)、病情进展(PD),计算有效缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR);比较两组肿瘤标志物[鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、细胞角蛋白片段19(CYFRA21-1)];采用Kaplan-Meier生命曲线进行生存分析。**结果** 观察组ORR率与DCR率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经治疗,两组血清SCC、CEA、CA125与CYFRA21-1水平均相应下降($P<0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier生命曲线分析结果显示,观察组PFS、OS与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗晚期癌症,改善患者预后,对癌症晚期个体化治疗方案具有一定的指导价值。

[关键词] 原代肿瘤细胞;化疗药物敏感性;晚期癌症;生存预后;肿瘤标志物

Effects of primary tumor cell chemotherapeutic drug sensitivity detection guided treatment on survival prognosis and tumor markers in advanced cancer patients

LI Dan, YANG Xiongwen, CHEN Danjun, FU Chengfang, YANG Bo*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan, China, 421001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of primary tumor cell chemotherapy drug sensitivity detection on survival prognosis and tumor markers in advanced cancer patients. **Methods** A total of 107 patients with advanced cancer were treated at the First Affiliated Hospital of South China University from January 2022 to April 2023. They were divided into an observation group and a control group based on different chemotherapy regimens. The observation group consisted of 41 cases, where primary tumor cells were subjected to chemotherapy drug sensitivity detection under the guidance of chemotherapy. The control group included 66 patients who received the FOLFOX4 regimen (oxaliplatin + 5-fluorouracil + calcium folinate) and were followed up for 12 months. The study observed the complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and disease progression (PD) of both groups. It also calculated and compared the effective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). Additionally, tumor markers (squamous cell carcinoma antigen (SCC), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1) were compared between the two groups. Kaplan-Meier life curve was used for survival

基金项目:湖南省临床医疗技术创新引导项目(2021SK51806);湖南省自然科学基金科药联合基金(2023JJ60494);
衡阳市科技创新计划项目(202330046504)

作者单位:南华大学附属第一医院药学部,湖南,衡阳421001

*通信作者:阳波, E-mail: yangbo1112024@163.com

analysis. **Results** The ORR rate and DCR rate in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, serum levels of SCC, CEA, CA125, and CYFRA21-1 decreased in both groups ($P<0.05$), with the observation group showing lower levels than the control group ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that PFS and OS in the observation group were significantly different from those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of advanced cancer guided by primary tumor cell chemotherapy drug sensitivity detection, can improve patients' prognosis and has a certain value in guiding individualized treatment for advanced cancer.

[KEY WORDS] Primary tumor cells; Chemotherapy drug sensitivity; Advanced cancer; Survival prognosis; Tumor marker

化疗通常是晚期或转移性癌症的常规二线治疗方法^[1]。氟尿嘧啶联合铂是局部终末期或转移性癌症的首选治疗方法^[2]。常用的二线药物有紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康等,然而,这些药物可引起白细胞减少、中性粒细胞减少和神经毒性^[3]。因此,迫切需要寻找能够改善晚期或转移性癌预后的二线化疗药物。高通量测序广泛应用于临床上精准治疗之中,然而由于药物的优化和临床模型的炎症,缺乏特异性基因改变的患者对基于基因检测的癌症精确化疗提出了更高的要求。因此,体外药物敏感性检测可以直接判断患者肿瘤细胞对药物的敏感性,指导精确治疗,是一种具有临床实用性和疗效的重要治疗方法^[4]。原代培养的肿瘤细胞指的是从供体肿瘤组织离体后进行的首次体外培养的肿瘤细胞,由于其刚刚离体,生物学特性变化不大,保留了原有的二倍体遗传力,保留了90%以上的基因,常用于药敏试验,在肿瘤的治疗与研究中发挥着重要作用。本研究探讨原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗对晚期癌症患者生存预后及肿瘤标志物的影响,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2022年1月至2023年4月在华南大学第一附属医院就诊的107例晚期癌症患者为研究对象,按不同化疗方案分为观察组($n=41$ 例)和对照组($n=66$ 例)。纳入标准:①均通过临床病理学分析,确诊为癌症,肿瘤TNM分期(tumor node metastasis, TNM)分期为Ⅲ期~Ⅳ期^[5];②均接受化疗治疗;③临床资料完整;④均对本研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①存在免疫性疾病与传染性疾病者;②存在其他躯体性疾病患者;③合并严重的心、肝、肾等重要器官功能异常者;

④存在精神异常无法配合本研究者。2组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已通过南华大学附属第一医院伦理委员会审核。

表1 两组一般资料比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of general data between the two groups [$n(\%)$]

项目	观察组 ($n=41$)	对照组 ($n=66$)	χ^2 值	P 值	
年龄(岁)	<60	23(56.10)	30(45.45)	3.192	0.203
	60~75	15(36.59)	23(34.85)		
	>75	3(7.32)	13(19.70)		
性别	男	29(70.73)	42(63.64)	0.570	0.450
	女	12(29.27)	24(36.36)		
原发肿瘤部位	胃癌	3(7.32)	14(21.21)	4.314	0.505
	胰腺癌	1(2.44)	3(4.55)		
	结肠癌	8(19.51)	10(15.15)		
	食管癌	25(60.98)	33(50.00)		
	直肠癌	3(7.32)	4(6.06)		
	其他	1(2.44)	2(3.03)		
阶段	局部晚期	9(21.95)	14(21.12)	0.008	0.929
	转移性	32(78.05)	52(78.79)		
转移部位	远处淋巴结	32(78.05)	42(63.64)	2.463	0.117
	肺	13(31.71)	21(31.82)		
	骨	5(12.20)	7(10.61)		
	肾上腺	3(7.32)	7(10.61)		
	腹腔	9(21.95)	17(25.76)		
TNM分期	Ⅲ期	8(19.51)	14(21.21)	0.045	0.832
	Ⅳ期	33(80.49)	52(78.79)		
操作	未手术	25(60.98)	49(74.24)	2.087	0.149
	术后复发	16(39.02)	17(25.76)		
并发症	有	28(68.29)	38(57.58)	1.229	0.268
	无	13(31.71)	28(42.42)		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:采用FOLFOX4化疗方案进行治疗,第1d:使用注射用奥沙利铂[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20093168,0.1g],85mg/m²静脉滴注2h;第1~2d:使用5-氟尿嘧啶(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字H12020959,10mL:0.25g),600

mg/m² 静脉滴注,持续 22 h;使用亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000584,10 mL:0.1g),200 mg/m² 静脉滴注 2 h。以上,2周1次,4周为1个周期,共治疗3个周期。

观察组:①样本收集:原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下进行化疗。采集患者新鲜癌组织,取直径约为0.5~1.0 cm,剩余则用于病理;取材后用生理盐水冲洗,置于无菌 Dhank's 液中保存,30 min 内进行分离培养。②培养纯化:Dhank's 液漂洗 2~3 次,剪碎呈糊状,采用消化培养法进行原代培养,采用肿瘤细胞的选择性培养基,在 37℃、5% CO₂ 的饱和湿度培养箱内进行纯化培养。③药敏试验:采用 MTT 法进行。培养得到的原代肿瘤细胞制成混悬液,调制为 106/mL;加样分为治疗实验组(细胞混悬液 100 μL/孔+化疗药物 10 μL/孔+选择性培养基 90 μL/孔)、阴性对照组(细胞混悬液 100 μL/孔+选择性培养基 100 μL/孔)、空白对照组(肿瘤细胞选择性培养基 200 μL/孔),于相应条件的培养箱中培养 48 h 后,加入 MTT 溶液,再培养 4 h,离心取下层,再加入甲臞溶剂三联液 100 μL,37℃ 下过夜,酶标仪上色,测出吸光度 A 值。抑制率=[1-(治疗实验组 A 值/阴性对照组 A 值)]×100%;高度敏感:抑制率>50%,中度敏感:抑制率 30~50%,耐药:抑制率<30%^[6]。依据药物敏感性检测结果选择最佳的化疗治疗方案,进行一、二、三线的化学治疗。治疗 3 个化疗周期。

1.2.2 肿瘤标志物检测

肿瘤标志物检测:采用全自动酶标仪(山东恒美电子科技有限公司,型号:HM-96A)通过酶联免疫吸附法检测鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、细胞角蛋白片段 19(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)水平,试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司。

1.3 观察指标

观察两组完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定性疾病(stable disease, SD)、病情进展(progressive disease, PD),计算有效缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR),并进行比较,评估标准参考文献^[7];比较两组肿瘤标志物;采用 Kaplan-Meier 生命曲线进行生存分析。

疗效评估:参照实体肿瘤疗效评价标准^[8]:CR 是持续一个月以上的、病灶被完全消除;PR 是通过稳定疾病和消除超过 50% 的病变超过一个月。SD 是无新病灶持续一个月以上,病灶缩小 25% 以上;PD 是病灶缩小或增大 25% 以上。ORR=(CR+PR)/总病例×100%;DCR=(CR+PR+SD)/总病例×100%。

随访及生存预后:所纳入患者治疗 3 个周期后进行随访,随访方式分别为电话随访或门诊复查等,每 3 个月随访 1 次,以死亡为随访终点,随访截止日期为 2024 年 6 月 30 日,记录患者总生存期(overall survival, OS)与无进展生存期(progression free survival, PFS)。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较用 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 生命曲线分析,Log-Rank χ^2 检验各组生存率。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组客观疗效比较

观察组 ORR 率与 DCR 率均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

经治疗,两组水平均相应下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 两组客观疗效比较 [*n*(%)]

Table 2 Comparison of objective efficacy between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	41	4(9.76)	10(24.39)	19(46.34)	8(19.51)	14(34.15)	33(80.49)
对照组	66	1(1.52)	6(9.09)	27(40.91)	32(48.48)	7(10.61)	34(51.52)
χ^2 值						8.884	9.069
<i>P</i> 值						0.003	0.003

表3 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum tumor markers before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SCC (ng/mL)		CEA (ng/mL)		CA125 (U/mL)		CYFRA21-1 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	6.83±2.02	3.21±1.23 ^a	9.13±2.11	3.76±1.02 ^a	271.38±18.64	49.63±5.58 ^a	12.26±3.34	6.34±2.35 ^a
对照组	66	6.91±2.05	3.95±1.68 ^a	9.20±2.18	5.43±1.13 ^a	273.52±19.58	72.51±6.17 ^a	13.29±3.37	7.78±3.14 ^a
t值		0.197	2.441	0.134	7.709	0.560	19.331	1.542	2.528
P值		0.844	0.016	0.871	0.000	0.577	0.000	0.126	0.013

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 两组生存分析

观察组中位PFS为9(95%CI:7.43~10.57)个月,无复发生存率为21.95%(9/41),对照组中位PFS为5(95%CI:3.16~6.84)个月,无复发生存率为4.55%(3/66);两组比较具有显著差异(Log-Rank $\chi^2=14.554, P=0.000$);观察组中位OS为10(95%CI:8.43~11.57)个月,总生存率为29.27%(12/41),对照组中位OS为6(95%CI:4.16~7.84)个月,总生存率为10.61%(7/66),两组比较差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=12.924, P=0.000$)。见图1。

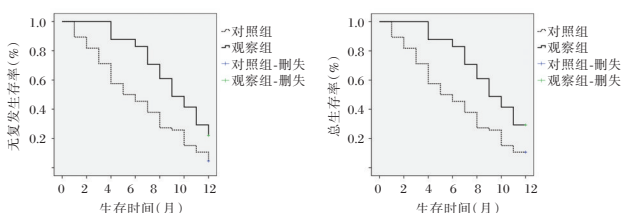


图1 两组Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of the two groups

3 讨论

当前,化疗是治疗晚期癌症的主要治疗方法,然而,肿瘤异质性和对化疗药物的多重耐药性往往导致化疗反应失效^[9]。本研究中,对照组应用FOLFOX4方案治疗,其中奥沙利铂中的铂离子可与DNA交叉联结,对复制与转录具有拮抗作用,5-氟尿嘧啶可干扰DNA与RNA的合成,减缓细胞分裂,亚叶酸钙提供活化形式的叶酸,提高奥沙利铂与5-氟尿嘧啶的活性,三者协同作用,具有良好的抗肿瘤作用。但该方案毒副反应较多,且对患者的免疫功能具有一定的负面影响,引起机体对药物的耐药性。

本研究结果显示,经过治疗后观察组SCC、CEA、CA125、CYFRA21-1水平显著低于对照组。SCC作为一种角蛋白,癌细胞的过度产生和释放其抗原导致其呈现高表达^[10];CEA则为一种让蛋

白,在癌症患者中亦呈中、高表达,其基因在癌细胞中的异常表达导致大量的抗原在患者体内积累,同时肿瘤细胞的增殖、侵袭等能促进癌症胚胎抗原的表达^[11];CA125属于一种粘液性蛋白,是一种高分子蛋白,多分泌于胚胎期的上皮细胞,其水平的升高受到肿瘤细胞的活跃情况影响^[12];CYFRA21-1一种细胞角蛋白类的肿瘤标志物,在上皮细胞结构完整性上具有重要作用,细胞癌变时细胞坏死溶解释放CYFRA21-1,使血清CYFRA21-1水平增高^[13]。由此可见,与常规的化疗治疗相比较,原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗可有效降低相关肿瘤标志物,提示该治疗方案可提高治疗效果,本研究两组的客观疗效比较显示观察组ORR率与DCR率均显著高于对照组即可表明。

本研究结果显示,观察组PFS与OS均显著高于对照组,可见原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗晚期癌症患者,可延长其生存期,改善生存预后。原代肿瘤细胞可反映肿瘤细胞在体内情况,其中2015年已有学者报道通过脱落于循环系统内的原代肿瘤细胞或转移肿瘤组织进行体外培养,并应用于药物敏感性的个体化检验,应用于肿瘤的精准治疗中,其无创性与可重复性为临床的治疗提供了更多的依据^[14]。患者对化疗药物的耐药性产生,不但影响化疗的效果,同时还可能导致癌症的转移与复发,因此增强患者对药物的敏感性,对改善癌症患者预后具有重要意义^[15]。本研究中通过对原代肿瘤细胞的培养,模拟出与患者肿瘤细胞相近的细胞进行药敏研究,进一步优化患者的治疗方案,为后线治疗延长生存期提供更多的可能性。

综上所述,原代肿瘤细胞化疗药物敏感性检测指导下治疗晚期癌症,可降低相关肿瘤标志物,有效提高近期疗效,延长生存期,对癌症晚期个体化治疗方案具有一定的指导价值,值得进一步推广。

参考文献

- [1] de Klerk LK, Patel AK, Derks S, et al. Phase II study of pembrolizumab in refractory esophageal cancer with correlates of response and survival [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9):e002472.
- [2] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7):855-883.
- [3] Wang Y, Yang Q, Liu J, et al. Comprehensive Curative Effect of Targeting PD-1 or Traditional Single-Agent Chemotherapy in Second-Line Therapy for Terminal or Metastatic Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Oncol*, 2022, 2022:4033863.
- [4] 胡嘉华, 王海涛, 刘志安, 等. 非小细胞肺癌胸水原代肿瘤细胞系建立及其药敏试验的临床应用价值 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(2):133-136.
- [5] 张梅, 罗艳艳, 郭华, 等. 晚期癌症患者安宁疗护态度潜在类别及影响因素分析 [J]. *护理学杂志*, 2024, 39(6):94-99.
- [6] 李恒善, 云耀峰, 梁润, 等. 应用 MTT 法对恶性肿瘤原代细胞培养进行规范化体外药敏试验的研究 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(3):197-198.
- [7] Wang Y, Zhao J, Yu H, et al. Efficacy and safety of sintilimab-based regimens against advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(5):1234-1240.
- [8] Wang Y, Zhao J, Yu H, et al. Efficacy and safety of sintilimab-based regimens against advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(5):1234-1240.
- [9] Chen Y, Zhu M, Shen J, et al. Chemosensitivity Evaluation using Circulating Tumor Cells Predicts Chemotherapy Outcomes in Patients with Advanced Cancer [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(1).
- [10] Bi H, Yin L, Fang W, et al. Association of CEA, NSE, CYFRA 21-1, SCC-Ag, and ProGRP with Clinicopathological Characteristics and Chemotherapeutic Outcomes of Lung Cancer [J]. *Lab Med*, 2023, 54(4):372-379.
- [11] Cheng C, Yang Y, Yang W, et al. The diagnostic value of CEA for lung cancer-related malignant pleural effusion in China: a meta-analysis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(1):99-108.
- [12] 郭春霞, 高明, 石岩. 肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR、NSE、IL-6、TNF- α 表达及与病理和预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(4):665-669.
- [13] 何宏海, 张惠惠, 吴华, 等. 血清 CEA、CYFRA21-1 和 CA125 检测在非小细胞肺癌机会性筛查中应用价值的荟萃分析 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2024, 18(4):254-262.
- [14] 寇晓霞, 郭玲玲, 仇金荣. 循环肿瘤细胞药物敏感性指导的化学治疗在晚期胆系肿瘤中的临床疗效 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(10):1098-1106.
- [15] 张鹰, 蒋先训, 万朝辉. TPX2 基因沉默对膀胱癌耐药细胞株 T24/DDP 顺铂化疗敏感性的增强作用及其机制 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(2):346-354.

(上接第 2124 页)

- [5] 吴红艳, 木尼热·吾不力, 高英, 等. 血清 Adropin, H-FABP, ANGPTL3 与冠心病慢性心力衰竭患者心肌重构的关系 [J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(12):76-81.
- [6] 董海燕, 曾鸽, 蒋俊杰, 等. 类风湿性关节炎患者超声造影与血清 RF, MMP-3 水平的相关性 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(12):1464-1467.
- [7] 陈晓涛, 郑峰, 谢守宁, 等. IL-37 水平与骨关节炎疾病活动度及炎性介质 TNF- α 、IL-1 β 、CXCL8、MMP-3 的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(24):2663-2667.
- [8] 李文桂, 欧兴坤, 何爱琳. 乳酸乳球菌介导的细粒棘球绦虫重组 LL-Eg95 疫苗的构建, 鉴定及表达 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6):1154-1158.
- [9] 韩金玲, 陈燕婷, 陈恩悦, 等. 重症肌无力患者免疫学指标和血清细胞因子的检测及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8):1410-1413.
- [10] 刘丽, 韩斌, 迟晓云, 等. 2 例 CisAB/B 亚型的血清学和分子生物学研究 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(1):47-50.
- [11] 李晓云, 沈正祥, 杨丹. 膝骨关节炎患者关节滑液中骨桥蛋白和软骨寡聚基质蛋白水平与疾病严重程度相关性 [J]. *中国骨伤*, 2022, 35(7):655-660.
- [12] Chianca V, Di Pietto F, Zappia M, et al. Musculoskeletal Ultrasound in the Emergency Department [J]. *Semin Musculoskeletal Radiol*, 2020, 24(2):167-174.
- [13] Hall MM, Allen GM, Allison S, et al. Sconfienza LM, Smith J, Tagliafico A. Recommended Musculoskeletal and Sports Ultrasound Terminology: A Delphi-Based Consensus Statement [J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(10):2395-2412.
- [14] Sapundzhieva TL, Karalilova R, Batalov A. Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology - New Horizons [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(1):7-16.

急性心肌梗死 PCI 术后 HF 患者外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 的表达及意义

付振强¹ 安松涛² 孙国举³ 吴帆^{4*}

[摘要] **目的** 探讨急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心力衰竭(HF)患者外周血核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3(*NLRP3*)、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1(*Caspase-1*)、白细胞介素-1 β (*IL-1 β*)的表达及意义。**方法** 选取许昌医院2018年5月至2023年5月收治的82例接受PCI术的AMI患者,根据术后是否发生HF将其分为HF组(33例)与非HF组(49例)。比较两组外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 的mRNA表达水平以及超声心动图指标[左心室射血分数(LVEF)、左室峰射血率时间(LVT-PER)、左室峰射血率(LVPER)]、心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTn I)、肌红蛋白(Mb)]。分析外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 表达水平与超声心动图指标、心肌损伤标志物的相关性,以及对AMI患者PCI术后HF发生的预测价值。**结果** HF组外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 的mRNA水平均高于非HF组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI患者外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 水平之间均存在显著正相关性($P<0.05$)。HF组LVEF、LVT-PER均低于非HF组,LVPER、CK-MB、cTn I、Mb均高于非HF组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI患者外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 水平与LVEF、LVT-PER存在显著负相关性,与LVPER、CK-MB、cTn I、Mb存在显著正相关性($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 以及联合对AMI患者PCI术后HF发生均有预测效能($P<0.05$),其AUC分别为0.800、0.930、0.978、0.994,其中联合效能最高,敏感性为96.97%,特异性为95.92%。**结论** PCI术后发生HF的AMI患者外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 表达增加,三指标可预测术后HF发生,且联合预测效能最高。

[关键词] 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;心力衰竭;核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3;半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1;白细胞介素-1 β

Expression and significance of *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1 β* in peripheral blood of HF patients with acute myocardial infarction after PCI

FU Zhenqiang¹, AN Songtao², SUN Guojun³, WU Fan^{4*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Xuchang Hospital, Xuchang, Henan, China, 461001; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 451450; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 4. Department of Cardiovascular Medicine, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461001)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and significance of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (*NLRP3*), cysteine aspartate proteolytic enzyme-1 (*Caspase-1*) and interleukin-1 β (*IL-1 β*) in peripheral blood of patients with heart failure after percutaneous coronary intervention

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191389)

作者单位:1. 许昌医院心血管内科,河南,许昌 461001

2. 阜外华中心血管病医院心血管内科,河南,郑州 451450

3. 郑州大学第一附属医院心血管内科,河南,郑州 450000

4. 许昌市中心医院心血管内科,河南,许昌 461001

*通信作者:吴帆, E-mail: wufan1295@163.com

(PCI) for acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 82 patients with AMI who underwent PCI at Xuchang Hospital from May 2018 to May 2023 were selected. They were divided into two groups: the HF group (33 cases) and the non-HF group (49 cases) based on whether HF occurred after surgery. The mRNA expression levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1 β* as well as echocardiographic indicators (left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular time to peak ejection rate (LVT-PER), left ventricular peak ejection rate (LVPER) and myocardial injury markers creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin (cTnI), myoglobin (Mb) were compared between both groups. The correlation between the expression levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1 β* and echocardiographic indicators and myocardial injury markers, as well as the predictive value for the occurrence of HF in patients with AMI after PCI were analyzed. **Results** The mRNA levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1*, and *IL-1 β* in the HF group were higher than those in the non-HF group ($P<0.05$). There was a significant positive correlation among the levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1*, and *IL-1 β* in patients with AMI ($P<0.05$). LVEF and LVT-PER in the HF group were lower than those in the non-HF group while LVPER, CK-MB, cTnI, and Mb were higher than those in the non-HF group ($P<0.05$). The levels of *NLRP3*, *Caspase-1*, and *IL-1 β* in the peripheral blood of patients with AMI were significantly negatively correlated with LVEF and LVT-PER, and significantly positively correlated with LVPER, CK-MB, cTnI, and Mb ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1*, *IL-1 β* , and their combination had predictive efficiency on HF occurrence after PCI in AMI patients ($P<0.05$), with AUCs of 0.800, 0.930, 0.978 and 0.994 respectively. The combination had the highest efficiency, with a sensitivity and specificity of 96.97% and 95.92%. **Conclusion** The levels of *NLRP3*, *Caspase-1*, and *IL-1 β* in the peripheral blood of AMI patients with HF increase after PCI. These three indicators can predict the occurrence of postoperative HF, and when combined, they have the highest predictive efficiency.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Heart failure; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; Cysteine aspartate proteolytic enzyme-1; Interleukin-1 β

心力衰竭(heart failure, HF)是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后常见并发症之一,患者多在术后数周甚至数年内进展为HF,不仅会增加住院率,还会增加病死率^[1]。研究表明^[2],HF的发生与机体炎症反应密切相关。核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是一种大分子蛋白复合体,可识别危险相关分子模式并激活炎性因子,还能通过半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)依赖性方式诱导细胞凋亡^[3]。*NLRP3*的形成可诱导*Caspase-1*的活化,而*Caspase-1*活化又进一步诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的成熟与分泌^[4]。*IL-1 β* 不仅是一种具有多种生物活性的前炎性因子,也是一种强有力的致动脉粥样硬化细胞因子^[5]。*IL-1 β* 通过激活炎性因子与诱导细胞凋亡而引起心肌细胞损伤与收缩储备减少,从而促进HF的发展。本研究将探讨AMI行PCI术后HF患者外周血*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 表达及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取许昌医院2018年5月至2023年5月收治的82例接受PCI术的AMI患者。纳入标准:①符合AMI诊断标准^[6],且首次发病;②行PCI术治疗;③临床资料完整。排除标准:①死亡、失联者;②患恶性肿瘤者;③合并心脏病、风湿性心脏病等;④患血液、免疫、感染性疾病;⑤既往有HF病史。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者均签署知情同意书。

HF诊断标准^[7]:①患者出现呼吸困难、活动无耐力等症状;②患者出现肺部啰音、肝大、水肿、瓣膜区杂音等体征;③经影像学检查可发现肺门血管影增强、上肺血管影增多、心影增大等;④超声心动图检查左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<50\%$ 。根据术后是否发生HF将其分为HF组(33例)与非HF组(49例)。HF组男20例,女13例,年龄45~79岁,平均(65.57 \pm 7.15)岁;高血压19例,糖尿病7例,吸烟史26例。非HF组男30例,女19例,年龄44~78岁,平均(64.06 \pm

8.21)岁;高血压23例,糖尿病11例,吸烟史31例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

术前抽取AMI患者空腹外周静脉血10 mL,分为两份,每份5 mL。其一5 mL外周血置于含有促凝剂的采血管中,采用心肌标志物检测仪(Roche公司,cobas h 232型号)检测肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、肌红蛋白(cardiac troponin I, Mb)水平。

另一5 mL外周血置于抗凝管中,采用离心机(上海能共实业,BXTGL16M型号)以3 000 rpm、离心半径10 cm离心10 min,分离下层余血并置于离心管中,按1:1比例加入磷酸盐缓冲(Phosphate buffer, PBS)溶液混匀,并加入至5 mL淋巴细胞分离液Ficoll-Hypaque(美景生物,IAE-1型号)上,4℃、2 000 rpm、10 cm离心30 min,吸取上、中层间的白膜层于新离心管中,为外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMCs),并向其中加入10 mL PBS液混匀,后再次常温、1 500 rpm、10 cm离心10 min,弃上清液,加入PBS液混匀,转入2支离心管中,再次离心获得PBMCs,保存至-80℃条件下,待后续检测。

1.2.2 荧光定量PCR

采用TRIzol试剂(上海邦景实业)提取PBMCs细胞中的总RNA,并与随机引物、三磷酸脱氧核糖核苷、Rnase-free水、M-mLV反转录酶、RNA酶抑制剂等混合后,将总RNA逆转录成cDNA。2%琼脂糖凝胶110 V凝胶电泳30 min,与SGYR super Mix、上下游引物、双蒸馏水、核酸染料SYBR Green I(北京冬璞泰和)95℃预变性3 min。94℃反应30 s,61℃反应30 s,72℃反应60 s,共循环40次,采用MA-6000荧光定量PCR仪(济南泰医生物)按照2- $\Delta\Delta$ Ct方法分析以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参时NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的

相对mRNA表达,设计上下游具体引物。见表1。

1.2.3 超声心动图指标检测

术前采用心脏超声诊断仪(Mindray, DC-26型号),在全容积图像模式下探头以1.5~3.5 MHz频率获取心尖四腔3个心动周期影像资料,并获取AMI患者LVEF、左室峰射血率时间(left ventricular time to peak ejection rate, LVT-PER)、左室峰射血率(left ventricular peak ejection rate, LVPER)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件统计分析数据,计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据经检验均呈正态分布,两组间比较采用t检验;采用Pearson相关性分析外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达水平与超声心动图指标、心肌损伤标志物的相关性;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达水平对AMI患者PCI术后HF发生的预测价值;以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的mRNA表达比较

HF组外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的mRNA表达水平均高于非HF组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.2 外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的mRNA表达水平之间的相关性

Pearson相关性分析发现,患者外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的mRNA表达水平之间均存在显著正相关性(P<0.05)。见表3。

2.3 两组超声心动图指标、心肌损伤标志物比较

HF组LVEF、LVT-PER均低于非HF组, LVPER、CK-MB、cTn I、Mb均高于非HF组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表1 上下游引物序列

Table 1 Upstream and downstream primer sequences

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
NLRP3	CACGCTAATGATCGACTTCAATG	TCGAAACACGTGCATTATCTGAAC
Caspase-1	CCGAAGGTGATCATCATCCA	ATAGCATCATCCTCAAACCTCTTCTG
IL-1 β	ACAGATGAAGTGCTCCTCCAG	CAGCATCTTCTCAGCTTGTC
GAPDH	CAAGGTCATCCATGACAACCTTG	GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG

表2 两组外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of mRNA expressions of *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1β* in peripheral blood between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>NLRP3</i>	<i>Caspase-1</i>	<i>IL-1β</i>
HF组	33	4.11±1.13	3.76±0.98	4.54±1.11
非HF组	49	2.92±0.82	2.17±0.57	2.31±0.61
<i>t</i> 值		5.542	9.269	11.706
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平之间的相关性

Table 3 Correlation among mRNA expression levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1β*

指标	<i>NLRP3</i>		<i>Caspase-1</i>		<i>IL-1β</i>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
<i>NLRP3</i>			0.407	<0.001	0.479	<0.001
<i>Caspase-1</i>	0.407	<0.001			0.612	<0.001
<i>IL-1β</i>	0.479	<0.001	0.612	<0.001		

2.4 外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平与超声心动图指标、心肌损伤标志物的相关性

Pearson 相关性分析发现,患者外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 表达水平与 LVEF、LVT-PER 存在显著负相关性,与 LVPER、CK-MB、cTn I、Mb 存在显著正相关性($P<0.05$)。见表5。

2.5 外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平对 AMI 患者 PCI 术后 HF 发生的预测价值

ROC 曲线分析显示,外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 以及联合对 AMI 患者 PCI 术后 HF 发生均有

表5 外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平与超声心动图指标、心肌损伤标志物的相关性

Table 5 Correlation between mRNA expression levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1β* and echocardiographic indicators and myocardial injury markers

指标	<i>NLRP3</i>		<i>Caspase-1</i>		<i>IL-1β</i>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
LVEF	-0.347	0.001	-0.635	<0.001	-0.600	<0.001
LVT-PER	-0.452	<0.001	-0.648	<0.001	-0.760	<0.001
LVPER	0.375	0.001	0.577	<0.001	0.665	<0.001
CK-MB	0.372	0.001	0.289	0.008	0.465	<0.001
cTn I	0.355	0.001	0.332	0.002	0.300	<0.001
Mb	0.490	<0.001	0.688	<0.001	0.771	<0.001

预测效能($P<0.05$),其 AUC 分别为 0.800、0.930、0.978、0.994,其中联合效能最高,敏感性为 96.97%,特异性为 95.92%。见表6、图1。

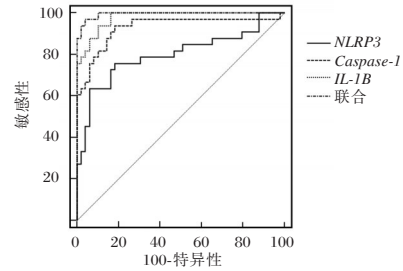


图1 ROC 曲线图

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

NLRP3 炎症小体的激活可导致靶向细胞损伤,并导致急性、慢性炎症反应发生,参与 HF、动脉粥样硬化等多种疾病进程。Cai 等^[8]研究提出,

表4 两组超声心动图指标、心肌损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of echocardiographic indicators and myocardial injury markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVT-PER(EDV·s ⁻¹)	LVPER(ms)	CK-MB(ng·mL ⁻¹)	cTn I(ng·mL ⁻¹)	Mb(ng·mL ⁻¹)
HF组	33	43.32±5.33	1.70±0.08	218.32±15.62	37.35±7.33	4.97±1.80	205.23±2.19
非HF组	49	56.03±2.98	2.58±0.20	184.79±11.29	30.54±6.38	3.66±0.99	153.83±11.65
<i>t</i> 值		13.820	23.790	11.281	4.466	4.242	25.002
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表6 外周血 *NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平对 AMI 患者 PCI 术后 HF 发生的预测价值

Table 6 Predictive value of mRNA expression levels of peripheral blood *NLRP3*, *Caspase-1* and *IL-1β* on occurrence of HF in patients with AMI after PCI

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	95% CI	敏感性(%)	特异性(%)	Z值	<i>P</i> 值
<i>NLRP3</i>	4.004	0.575	0.800	0.697~0.880	63.64	93.88	5.390	<0.001
<i>Caspase-1</i>	2.594	0.756	0.930	0.852~0.975	93.94	81.63	12.870	<0.001
<i>IL-1β</i>	3.091	0.837	0.978	0.919~0.998	93.94	89.80	41.918	<0.001
联合		0.929	0.994	0.945~1.000	96.97	95.92	111.702	<0.001

NLRP3 可通过介导分子凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 寡聚化, 从而激活尿酸盐、三磷酸腺苷等多种危险信号。而 Ralston 等^[9]提出, NLRP3 和 ASC 诱导半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1, 形成炎症小体的 Caspase-1 激活平台。而 Caspase-1 的激活又可以介导 IL-1 β 前体水解, 裂解为成熟形式 IL-1 β , 进而导致循环诱导型一氧化氮合酶表达增加, 引起心肌细胞凋亡, 并导致心室重塑发生^[10]。IL-1 β 在 HF 时升高, 且与运动耐量差和缺血-再灌注损伤后的心室重构密切相关; 通过对 IL-1 β 调控, 可以缓解心肌增大以及心室功能障碍^[11]。本次实验发现, NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 在 HF 组中表达显著高于非 HF 组, 且三指标表达水平之间均存在显著正相关性。这一结果肯定了炎症反应、细胞凋亡在 HF 病程进展中的重要作用。推测原因可能为: HF 患者心脏功能和结构异常, 与 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 诱导炎症活化、心肌细胞凋亡有关。

本次研究结果还显示, HF 组 LVEF、LVT-PER 均低于非 HF 组, LVPER、CK-MB、cTn I、Mb 均高于非 HF 组, 且外周血 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达水平与 LVEF、LVT-PER 存在显著负相关性, 与 LVPER、CK-MB、cTn I、Mb 存在显著正相关性。提示 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 参与 AMI 后 HF 的发生以及 HF 介导的左心室收缩功能下降和心肌损伤。NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达增强, 对 HF 患者炎症反应与细胞凋亡诱导作用越强, 且心肌损害程度与心室功能损害程度有关。NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 均参与 HF 患者炎症反应激活过程, 使其处于慢性炎症状态, 对心室功能产生危害。IL-1 β 还可通过干扰细胞增殖、分化和凋亡, 影响心肌细胞, 对心脏功能产生危害。

进一步 ROC 曲线分析显示, 外周血 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 单独以及联合对 AMI 患者 PCI 术后 HF 发生均有预测效能, 其中联合效能最高, 敏感性为 96.97%, 特异性为 95.92%, AUC 为 0.994。近些年研究发现^[12], 无菌性炎症、心肌损伤是 HF 发生发展的重要病理机制, 外周血 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达增加会加剧炎症反应与细胞凋亡, 进一步加剧 HF 病情加重, 影响 HF 患者心功能甚至引发死亡。故联合检验 AMI 患者外周

血 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达水平, 可早期识别、防治 HF, 此结果对临床医师尽早预测 PCI 术后发生 HF 有非常重要的意义。

综上所述, PCI 术后发生 HF 的 AMI 患者外周血 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达增加, 且三指标与 LVEF、LVT-PER 呈负相关, 与 LVPER、CK-MB、cTn I、Mb 呈正相关, 对术后 HF 发生具有较高的预测效能, 且联合预测效能最高。

参考文献

- [1] 辛国勇, 郑高梅, 唐伟. Cys-C、RBP 联合 UA 对老年急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(5): 73-77.
- [2] 于坚, 王小红, 王江涛, 等. 慢性心力衰竭患者血清胆汁酸与炎症因子及心功能指标的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(1): 22-26.
- [3] 左文霞, 刘彬, 黄园琴, 等. 外周血清 NLRP3、HMGB1 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后缺血再灌注损伤的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 683-688+699.
- [4] 朱飞宇. NLRP3-ASC-Caspase-1 信号通路在慢性心力衰竭患者外周血单个核细胞中的表达[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.
- [5] 李蓓蓓. NLRP3 炎症小体表达水平与 NSTEMI 患者 PCI 术后相关性的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
- [8] Cai C, Zhu X, Li P, et al. NLRP3 Deletion Inhibits the Non-alcoholic Steatohepatitis Development and Inflammation in Kupffer Cells Induced by Palmitic Acid [J]. Inflammation, 2017, 40(6): 1875-1883.
- [9] Ralston JC, Lyons CL, Kennedy EB, et al. Fatty Acids and NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Metabolic Tissues [J]. Annu Rev Nutr, 2017, 21(37): 77-102.
- [10] 陈者旭. NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 在慢性心力衰竭中表达的相关性研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2022.
- [11] Diaz-Cañestro C, Reiner MF, Bonetti NR, et al. AP-1 (Activated Protein-1) Transcription Factor JunD Regulates Ischemia/Reperfusion Brain Damage via IL-1 β (Interleukin-1 β) [J]. Stroke, 2019, 50(2): 469-477.
- [12] 郭丽, 邓萌, 王露露, 等. 心力衰竭大鼠氧化应激水平与炎症因子、细胞凋亡因子间的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(5): 495-498.

NSCLC 化疗患者消化道症状群调查及风险 Nomogram 模型的构建

王雯* 樊国霞 崔可鑫 张彤

[摘要] **目的** 探究晚期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗患者的消化道症状群和前哨症状,并基于前哨症状的困扰风险进行 Nomogram 模型的构建。**方法** 纳入2020年11月至2024年1月在北京大学人民医院接受化疗的102例晚期 NSCLC 患者作为研究对象。收集患者的一般资料和疾病特征,并采用安德森症状评估量表肺癌特异性模块(MDASI-LC)和探索性因子分析法提取晚期 NSCLC 化疗患者的消化道症状群,基于 Apriori 算法判断该症状群内的前哨症状。根据化疗过程中患者的恶心严重程度将患者分为高症状组(71例)和低症状组(31例),采用单因素和二元 logistics 回归分析筛选晚期 NSCLC 患者化疗期间出现高恶心症状的困扰因素,并构建 Nomogram 预测模型。**结果** 晚期 NSCLC 化疗患者消化道症状群为恶心、呕吐、便秘和缺乏食欲,恶心为该症状群内的前哨症状。单因素分析及二元 logistics 回归多因素分析结果显示,年龄、无饮酒史、SOC 评分以及含铂类化疗药物是晚期 NSCLC 化疗患者出现高程度恶心症状的困扰因素($P<0.05$)。**结论** 建议医护人员在临床实践中将恶心作为评估晚期 NSCLC 化疗患者消化道症状群的切入点,并进行提前干预。

[关键词] 非小细胞肺癌;晚期;消化道;症状群;前哨症状;预测模型

Survey of gastrointestinal symptom cluster and risk factors in NSCLC chemotherapy patients and construction of nomogram model

WANG Wen*, FAN Guoxia, CUI Kexin, ZHANG Tong

(Department of Internal Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing, China, 100044)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the gastrointestinal symptom cluster and sentinel symptom in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy, and to perform Nomogram modeling based on the risk factors of sentinel symptom. **Methods** A total of 102 patients with advanced NSCLC who received chemotherapy at the People's Hospital of Peking University from November 2020 to January 2024 were included as study subjects. General information and disease characteristics of the patients were collected. The gastrointestinal symptom cluster of advanced NSCLC chemotherapy patients was extracted using the lung cancer-specific module of the M. D. Anderson Symptom Inventory-lung Cancer (MDASI-LC) and exploratory factor analysis. The sentinel symptom within this symptom cluster was determined based on the Apriori algorithm. Patients were divided into a high symptom group (71 cases) and a low symptom group (31 cases) according to the severity of nausea during chemotherapy. Univariate and binary logistic regression analyses were used to screen for troubling factors for high nausea symptoms during chemotherapy in patients with advanced NSCLC, and to construct a Nomogram prediction model. **Results** The gastrointestinal symptom cluster in patients undergoing chemotherapy for advanced NSCLC includes nausea, vomiting, constipation, and lack of appetite, with nausea being a key sentinel symptom within this cluster. Univariate and binary logistic regression multivariate analyses showed that age, lack of alcohol consumption history, sense of coherence (SOC) scale scores, and the use of platinum-containing chemotherapeutic agents were troubling factors for the

基金项目:北京大学人民医院研究与发展基金项目(RDJ2022-15)

作者单位:北京大学人民医院内科,北京 100044

*通信作者:王雯, E-mail:xiuyuan0530@126.com

high degree of nausea symptoms in these patients undergoing chemotherapy for advanced NSCLC ($P < 0.05$).

Conclusion Healthcare professionals are advised to use nausea as a starting point for assessing gastrointestinal symptom clusters in patients receiving chemotherapy for advanced NSCLC. It is important to intervene proactively in their clinical practice.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Advanced stage; Gastrointestinal tract; Symptom clusters; Sentinel symptoms; Predictive modeling

症状群这一概念是由Dodd等^[1]于2001年首次提出,具体指化疗过程中出现的互相影响、互相关联的三个或多个不良反应。这些不良反应可能是原发肿瘤和化疗药物在呼吸系统、造血系统和胃肠道系统中引发的^[2]。前哨症状是指示症状群存在的标志症状,能够提示特定症状群内相关联症状的发生^[3]。肺癌是全球高发的恶性肿瘤之一,致死率高,其类型主要为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)^[4]。有约20%的患者在初次确诊NSCLC时发现肿瘤已发展至Ⅲ级,存在可能转移至纵隔淋巴结或累及局部淋巴结的情况^[5]。化疗所致的症状群中以消化道症状群最为常见,若不及时对患者消化道症状群进行干预,患者的治疗依从性会严重下降,极大影响患者的化疗进程^[6]。本研究探讨晚期NSCLC化疗患者的消化道症状群和前哨症状,分析其困扰风险并构建Nomogram预测模型,旨在为临床医务人员给予合适的干预措施提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年11月至2024年1月在北京大学人民医院接受化疗的晚期NSCLC患者102例。其中,女性39例,男性63例;年龄39~72岁,平均年龄(56.09±6.43)岁。纳入标准:①根据《中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020版)》中的标准^[7]确诊为晚期NSCLC;②首次接受化疗,化疗周期在1周及以上;③预期生存时间大于6个月;④按期接受随访。排除标准:①具有精神类疾病或意识不清醒,无法独立沟通;②化疗期间存在大于1周的中断间隙;③临床资料不完整;④合并严重胃肠道功能障碍;⑤合并其他恶性肿瘤。所有患者均已签署知情同意书,该研究已获得北京大学人民医院伦理委员会的审批同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

研究人员自行设计资料调查问卷,分为一般资料和疾病特征两个模块。一般资料包括年龄、

性别、文化程度、吸烟史、饮酒史和心理一致感(Sense of coherence, SOC)量表^[8]评分。疾病特征包括化疗周期、化疗药物(是否含铂类)和病理亚型。研究人员于患者入组后第一天通过查阅病历系统、询问患者等方式完成该问卷一般资料以及病理亚型的填写,并在患者化疗结束后完成化疗周期和化疗药物的资料收集。采用安德森症状评估量表肺癌特异性模块(M. D. Anderson symptom inventory-lung cancer, MDASI-LC)^[9]收集记录患者症候群。该量表包含肺癌特异性症状共19个条目,Cronbach α 系数为0.773,效度0.944。研究人员于化疗周期的最后一天进行资料收集。整理完毕后提取消化道症状群的症状数据进行分析。经Apriori算法分析后,根据前哨症状的判定标准^[10],判断恶心为晚期NSCLC化疗患者消化道症状群内前哨症状。

1.2.2 随访终点

以患者全部化疗疗程结束时为随访终点,并于终点时对患者的恶心严重程度进行调查分级,分级标准^[11]:无恶心症状为0级;轻度食欲下降为1级;明显恶心,影响日常进食习惯,需进行小于24小时的静脉补液记为2级;严重恶心,经口进食明显减少,需进行24小时以上的静脉补液记为3级。将患者按该标准分为恶心低症状组(0~1级)和高症状组(2~3级)。

1.2.3 统计学处理

采用SPSS25.0处理分析收集的数据。剔除发病率低于20%的病症,应用探索性因子分析法识别晚期NSCLC化疗患者消化道症状群,要求因子特征值大于1。计数资料以 $n(\%)$ 描述,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,分别采用 χ^2 检验和 t 检验进行组间比较。采用二元logistics回归分析筛选晚期NSCLC化疗患者恶心的困扰因素,获得预测公式并构建Nomogram预测模型。采用Bootstrap法对模型的预测效能进行内部验证并绘制受试者工作特征(ROC)曲线;采用rms程序包计算一致性指数。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 消化道症状群现状

通过探索性因子分析,提取出晚期 NSCLC 化疗患者消化道症状群为恶心、呕吐、缺乏食欲和便秘。见表 1、2。

表 1 晚期 NSCLC 化疗患者症状群因子分析结果 (n=102)

症状	因子 1	因子 2	因子 3	因子 4
恶心	0.717	0.116	0.173	0.174
呕吐	0.668	0.249	0.209	0.153
缺乏食欲	0.793	0.235	0.216	0.145
便秘	0.742	0.107	0.204	0.135
咳痰	0.251	0.765	0.301	0.129
咳嗽	0.304	0.804	0.261	0.134
气短	0.362	0.743	0.214	0.162
悲伤感	0.053	0.265	0.705	0.140
苦恼	0.049	0.139	0.687	0.148
疼痛	0.078	0.142	0.207	0.681
嗜睡	0.033	0.197	0.209	0.628
麻木感	0.269	0.143	0.216	0.647
疲劳	0.415	0.102	0.193	0.673

注:因子 1 为消化道症状群;因子 2 为呼吸道症状群;因子 3 为情绪心理症状群;因子 4 为躯体症状群。

表 2 晚期 NSCLC 化疗患者消化道症状群内 Apriori 算法分析结果 (n=102, %)

前项	后项	支持度	置信度
恶心	呕吐	72.6	80.9
恶心	便秘	52.4	61.8
恶心	缺乏食欲	67.3	70.8
呕吐	缺乏食欲	76.1	78.7
缺乏食欲	呕吐	56.2	68.4

2.2 两组晚期 NSCLC 化疗患者调查资料单因素分析

单因素分析结果显示,低症状组的年龄、SOC 评分、具饮酒史人数占比以及采用不含铂类化疗药物人数占比均高于高症状组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的性别、文化程度、吸烟史、化疗周期和 NSCLC 病理亚型之间对比,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 二元 logistics 回归多因素分析及 Nomogram 模型的构建

以不同症状表现 (低症状=0,高症状=1)作为

表 3 单因素分析结果 [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]

Table 3 Results of single factor analysis [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]

项目	低症状组 (n=31)	高症状组 (n=71)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	24/7	51/20	0.346	0.556
年龄(岁)	61.71±5.25	54.07±5.59	6.464	<0.001
文化程度			0.701	0.736
小学及以下	18(58.06)	37(52.11)		
中学	12(38.71)	29(40.85)		
大学及以上	1(3.23)	5(7.04)		
吸烟史(有/无)	20/7	60/15	1.467	0.226
饮酒史(有/无)	23/4	46/29	5.227	0.022
SOC 评分(分)	73.68±6.61	58.76±8.84	8.417	<0.001
化疗周期(个)	4.96±0.90	4.89±0.87	0.370	0.712
化疗药物			28.656	<0.001
含铂类	4(12.90)	50(70.42)		
不含铂类	27(87.10)	21(29.58)		
病理亚型			2.657	0.643
腺癌	12(38.71)	27(38.03)		
腺鳞癌	6(19.35)	20(28.17)		
鳞状细胞癌	9(29.03)	16(22.54)		
大细胞癌	1(3.23)	5(7.04)		
其他	3(9.68)	3(9.68)		

因变量,采用二元 logistics 回归分析对有统计学意义的单因素筛选,获得用于评估晚期 NSCLC 化疗患者出现高程度恶心症状的预测公式: $Z = -4.187 - 1.187 \times \text{年龄} - 0.513 \times \text{饮酒史} - 1.187 \times \text{SOC 评分} + 1.616 \times \text{含铂类/蒽环类化疗药物}$ 。其中饮酒史和化疗药物的变量赋值为:有饮酒史=1,无饮酒史=0;化疗药物含铂类=1,不含铂类=0。见表 4。基于该 4 项困扰因素建立 Nomogram 预测模型,饮酒史和化疗药物的右端点分别对应 38 分和 71 分。见图 1。训练集的一致性指数为 0.854 (95% CI: 0.776~0.861)。见图 2。ROC 曲线下面积为 0.805 (95% CI: 0.755~0.853)。见图 3。

表 4 二元 logistics 回归分析

Table 4 Binary logistics regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
常量	-4.187	0.586	51.052		
年龄	-1.187	0.593	4.007	0.305(0.976, 0.095)	0.045
有饮酒史	-0.513	0.238	4.646	0.599(0.955, 0.376)	0.031
SOC 评分	-1.187	0.346	11.769	0.305(0.601, 0.155)	<0.001
含铂类化疗药物	1.616	0.275	34.532	5.033(8.628, 2.936)	<0.001

3 讨论

此前有研究分析得^[9],肺癌术后化疗患者中存在消化道症状群、呼吸道症状群、情绪心理症状群以及躯体症状群。消化道症状群可影响患者的营

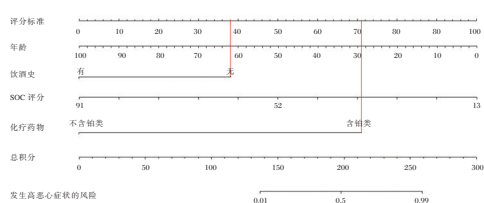


图1 晚期NSCLC化疗患者出现高恶心症状的Nomogram预测模型

Figure 1 Nomogram prediction model for advanced NSCLC chemotherapy patients presenting with high nausea symptom

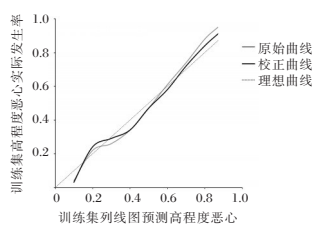


图2 Nomogram模型的校正曲线验证图

Figure 2 Calibration curve verification of Nomogram model

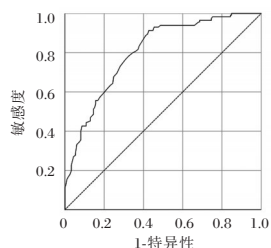


图3 Nomogram模型的ROC曲线验证图

Figure 3 ROC curve verification of Nomogram model

养摄入而严重影响晚期肺癌患者的治疗效果,加重其症状负荷^[6]。

本研究结果表明,晚期NSCLC化疗患者的消化道症状群包含恶心、便秘、呕吐、缺乏食欲,其中,恶心为该症状群内前哨症状。恶心呕吐的病理生理机制被认为是相似的,化疗药物通过激活胃肠道中的化学感受器,诱导5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、乙酰胆碱等多种介质的释放而刺激迷走神经通路,信号传导至呕吐中枢诱发恶心呕吐^[12]。除药物外,患者感官或场景亦可能直接刺激大脑皮层传入冲动而触发恶心呕吐^[13]。但值得注意的是,严重恶心而不伴有呕吐的情况偶有发生,但呕吐而不伴有恶心的情况却较为少见^[14]。临床常采用止吐药应对化疗期间的恶心呕吐症状。止吐药多为5-HT受体或自然杀伤细胞-1(Natural killer cell, NK-1)受体的拮抗剂,这些药物通过抑制胃肠蠕动来达到止吐目的,但

同时亦会导致患者便秘^[14]。此外,恶心能显著导致患者胃部紧张加剧,胃蠕动明显减弱,进而引发食欲明显下降,影响正常营养摄入^[3]。本研究结果显示,较低的年龄和SOC评分、无饮酒史以及含铂类化疗药物的使用均为晚期NSCLC化疗患者出现高程度恶心症状的困扰因素。张小娜等^[15]的研究进一步表明,高于55岁的老年患者在接受化疗时发生恶心的风险相对较低。这可能是因为老年患者的神经系统和胃肠道器官功能退化,导致胃肠道感受器对化疗药物刺激的敏感性减弱,进而减少儿茶酚胺、5-羟色胺等神经递质的分泌,降低传入呕吐中枢的神经冲动,从而使恶心发生的风险下降。长期习惯性饮酒而积累的代谢产物能够促进神经递质代谢并削弱催吐刺激信号向神经受体传导的敏感性而对恶心发生有一定的抵御作用^[15]。杨群等^[16]则发现,在习惯性饮酒和非习惯性饮酒的化疗患者中,乙醇代谢产物乙醛氧化的关键限速酶——乙醛脱氢酶2基因(rs671位点)的多态性存在差异,且这一基因位点的突变是导致化疗患者出现恶心的影响因素。SOC能代表患者的自信心和对压力的正确评估程度,癌症和化疗对晚期NSCLC化疗患者而言是巨大的压力源,患者可能顾及家庭、经济而不能正确看待该压力,对自身恢复健康的信心下降,因此表现为SOC评分越低,出现严重症状的风险越高^[17]。

综上所述,晚期NSCLC化疗患者的消化道症状群主要包含恶心、呕吐、便秘、食欲下降等症状,其中恶心为该症状群内前哨症状。基于该症状构建的Nomogram预测模型提示,临床应关注年龄偏低、SOC评分较低、无饮酒习惯或采用铂类化疗药物的晚期NSCLC化疗患者,以尽早给予合适的干预措施预防或减轻消化道不良反应。

参考文献

- [1] 刘小玮,林祎楠,贾泽弦,等. 妊娠晚期孕妇症状群发生现状及相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(8): 989-993.
- [2] Liu J, Liu X, Dong M, et al. Symptom trajectories during chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and the function of prolonging low dose dexamethasone in promoting enhanced recovery after chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(6): 783-795.
- [3] 马景双,许辉,刘姗,等. 肺癌术后病人化疗初期症状群内前哨症状的调查[J]. 护理研究, 2022, 36(19): 3528-3533.

子宫内膜异位症患者外周血中 *miR-214* 和 TGF- β 水平变化及临床意义

布海切木·卡德尔 陈立乔 陈志芳*

[摘要] 目的 探究子宫内膜异位症(EMS)患者外周血中微小核糖核酸(miR)-214 和转化生长因子- β (TGF- β)水平变化及临床意义。方法 选取2022年1月到2023年6月期间中国新疆医科大学第一附属医院收治的116例有生育需求的EMS患者,设为EMS组,根据美国生殖医学会分期标准(r-AFS)分为轻度组($n=42$)、中度组($n=44$)和重度组($n=30$),另选取同期于本院体检的健康女性为健康组($n=40$),比较4组外周血 *miR-214* 和 TGF- β 水平;采用 Spearman 法分析外周血 *miR-214*、TGF- β 水平与 EMS 严重程度的相关性。另根据 EMS 患者治疗出院后自然妊娠结局随访分为自然妊娠成功组($n=76$)和自然妊娠失败组($n=40$),采用多因素 Logistic 分析外周血 *miR-214* 和 TGF- β 水平与 EMS 患者自然妊娠失败的关系,并以受试者工作特性曲线(ROC)分析外周血 *miR-214* 和 TGF- β 水平对 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能。结果 *miR-214* 表达比较,健康组>轻度组>中度组>重度组($F=14.894$,均 $P<0.001$); TGF- β 表达情比较,健康组<轻度组<中度组<重度组($F=11.863$,均 $P<0.001$); Spearman 相关分析显示,EMS 严重程度与外周血 *miR-214* 水平呈负相关($r=-0.481$, $P<0.001$),与 TGF- β 水平呈正相关($r=0.532$, $P<0.001$);多因素回归分析显示,r-AFS 为 III~IV 期,外周血 *miR-214* 水平降低、TGF- β 水平升高均为 EMS 患者自然妊娠失败的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,*miR-214*、TGF- β 以及二者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.839、0.790 以及 0.900,且联合检测预测价值最佳。结论 EMS 患者外周血中 *miR-214* 和 TGF- β 水平均出现明显的表达紊乱,并均与 EMS 患者病情进展密切相关,且二者联合检测 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能较高。

[关键词] 子宫内膜异位症; 临床意义; 转化生长因子- β ; 自然妊娠; 微小核糖核酸-214

Changes of *miR-214* and TGF- β levels in peripheral blood of patients with endometriosis and their clinical significance

BUHAIQIEMU Kadeer, CHEN Liqiao, CHEN Zhifang*

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of microRNAs (Mir - 214) and transforming growth factor- β (TGF- β) levels in peripheral blood of patients with endometriosis (EMS) and their clinical significance. **Methods** A total of 116 EMS patients with fertility needs admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University in China from January 2022 to June 2023 were selected for the EMS group. They were divided into three groups based on severity: mild ($n=42$), moderate ($n=44$) and severe ($n=30$) according to the staging criteria (r-AFS) set by the American Society for Reproductive Medicine. Healthy women who underwent physical examinations at our hospital during the same period were chosen as the healthy group ($n=40$). The levels of *miR-214* and TGF- β in peripheral blood were compared among the 4 groups. The Spearman method was used to analyze the correlation between *miR-214* and TGF- β levels in peripheral blood and the severity of EMS. In addition, EMS patients were categorized into two groups based on natural preg-

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C185)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院妇科,新疆,乌鲁木齐 830054

*通信作者:陈志芳, E-mail:645286940@qq.com

nancy outcomes post-discharge: the natural pregnancy success group ($n=76$) and the natural pregnancy failure group ($n=40$). Multivariate logistic analysis was conducted to explore the relationship between *miR-214* and TGF- β levels in peripheral blood and natural pregnancy failure in EMS patients. The predictive efficacy of peripheral blood *miR-214* and TGF- β levels on spontaneous pregnancy failure in EMS patients was assessed using a receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The expression of *miR-214* was compared among the healthy group, mild group moderate group, and severe group ($F=14.894$, $P<0.001$). TGF- β expression was also compared among these groups, showing a pattern of healthy group <mild group <moderate group <severe group ($F=11.863$, $P<0.001$). Spearman correlation analysis revealed a negative correlation between EMA severity and *miR-214* levels in peripheral blood ($r=-0.481$, $P<0.001$), and a positive correlation with TGF- β levels ($r=0.532$, $P<0.001$). Multifactor regression analysis showed that r-AFS stage III to IV, decreased *miR-214* levels, and increased TGF- β levels in peripheral blood were independent risk factors for natural pregnancy failure in EMS patients ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the area under the curve (AUC) for *miR-214*, TGF- β , and their combined detection were 0.839, 0.790, and 0.900, respectively, with the combined detection showing the best predictive value. **Conclusion** The expression of *miR-214* and TGF- β levels in the peripheral blood of EMS patients was significantly dysregulated, and both were closely associated with the progression of the disease in EMS patients. Moreover, the combined detection of *miR-214* and TGF- β in EMS patients had high predictive efficacy.

[KEY WORDS] Endometriosis; Clinical significance; Transforming growth factor- β ; Natural pregnancy; Micrnas-214

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)在临床妇科较为常见,是一种具备恶性肿瘤特征的良性疾病,包括增生、细胞侵袭以及转移等^[1]。研究显示^[2],EMS与慢性盆腔疼痛、痛经以及生育能力低下等密切相关,且这些症状均会严重影响女性患者的身心健康及生活质量。因此,筛选灵敏、高效的生物学指标,以科学、准确的预测和评估EMS病情进展,对EMS患者早期治疗方案调整及预后改善均具备显著意义。其中,miRNA-214是先前研究中发现的在EMS患者中出现明显异常表达的miRNA之一,其可能通过参与EMS纤维化发病机制,进而影响病情进展^[3]。研究显示^[4],转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)可能与EMS的发生及进展均密切相关。有研究证实^[5],EMS患者血清、腹膜液以及子宫内膜组织中TGF- β 水平较健康孕龄女性而言均出现明显的表达紊乱。本文特探究EMS患者外周血中*miR-214*和TGF- β 水平变化及临床意义,以期对EMS患者的病情评估及防治提供科学、有效的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月到2023年6月期间中国新疆医科大学第一附属医院收治的116例有生育需求的EMS患者,设为EMS组。纳入标准:①符

合EMS相关诊断标准^[6];②近3个月内无激素类药物使用史;③临床资料完整,诊疗数据详实;④年龄18~38岁;⑤依从性良好,且自愿参与本研究。排除标准:①合并其他恶性肿瘤疾病者;②不愿配合随访或失联者;③既往有盆腔手术史者;④合并输卵管畸形、生殖系统肿瘤、多囊卵巢综合征等影响术后自然妊娠者;⑤肝肾功能障碍者。另选取同期于本院体检的健康女性设为健康组($n=40$)。纳入标准:①年龄18岁及以上;②体检结果显示各项生理指标正常。排除标准:①既往肿瘤病史者;②近期使用免疫抑制剂者。本研究已通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

由本组研究人员借助电子病历管理系统收集患者相关资料。主要包括年龄、美国生殖医学会分期(revised classification of American Fertility Association, r-AFS)、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、痛经情况以及外周血*miR-214*和TGF- β 水平。

1.2.2 检测方法

收集参试对象入院48 h内空腹外周静脉血6 mL,4℃下以3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离并收集血清,对应标记后转移至-80℃冰箱储存备检。①采用酶联免疫吸附试验测定TGF- β ,试剂盒购置于常达恩生物科技有限公司。

②采用实时荧光定量聚合酶链反应技术(Real-Time Fluorescent Quantitative PCR, RT-PCR)检测 *miR-214* 表达水平。以 Trizol 法提取总 RNA, cDNA 合成按照逆转录试剂盒(Qiagen 公司)的说明书进行, 收集 cDNA 用于 PCR 扩增。扩增体系: cDNA 1 μ L, F 端引物 0.5 μ L, R 端引物 0.5 μ L, SYBR Premix Ex TaqTM 10 μ L, 加入无核酸酶的纯水使最终体积为 20 μ L。扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 孵育 10 min; 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火并延伸 30 s, 总循环次数设置为 40 次。每个样品设置 3 个重复孔, 并且实验进行 3 次。以 *U6* 用作 *miR-214* 的内参, 每份样本取 3 次检测中间值, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。*miR-214* 引物序列(5'-3'), F 端: TATACATCAAACAGCAG-GCACA; R 端: CATTCGATCTTCTCCACAGTCTC。*U6* 引物序列(5'-3'), F 端: CGCTTCGGCAGCA-CATATAC; R 端: CAGGGGCCATGCTAATCTT。

1.2.3 分组标准

①EMS 病情严重程度分组: 参考相关文献^[7]及 r-AFS 分期标准将 116 例 EMS 患者分为轻度组($n=42$)、中度组($n=44$)和重度组($n=30$)。②自然妊娠结局分组: EMS 患者均接受常规治疗, 并于出院后以电话、微信及定期来院复查等形式进行为期 1 年随访, 截止日期为 2024 年 6 月。将超声检查结果显示, 宫腔内探及妊娠囊出现原始心管搏动作为自然妊娠成功判断标准, 并以此分为自然妊娠成功组($n=76$)和自然妊娠失败组($n=40$)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 满足正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较行独立样本 *F* 检验, 进一步两两比较行 *s-nkq* 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 描述, 行 χ^2 检验; 采用 Spearman 法分析外周血 *miR-214*、TGF- β 水平与 EMS 严重程度的相关性; 采用多因素 Logistic 分析外周血 *miR-214* 和 TGF- β 水平与 EMS 患者自然妊娠失败的关系, 采用受试者工作特性曲线(ROC)分析外周血 *miR-214* 和 TGF- β 水平对 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EMS 组与健康组的外周血 *miR-214*、TGF- β 表达情况

miR-214 表达比较, 健康组 > 轻度组 > 中度组 >

重度组(均 $P < 0.05$); TGF- β 表达情比较, 健康组 < 轻度组 < 中度组 < 重度组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 EMS 组与健康组的外周血 *miR-214*、TGF- β 水平表达情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression of *miR-214* and TGF- β in peripheral blood of EMS group and healthy group($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-214</i>	TGF- β (ng/L)
轻度组	42	0.95 \pm 0.11 ^a	182.44 \pm 40.57 ^a
中度组	44	0.90 \pm 0.09 ^{ab}	201.06 \pm 44.13 ^{ab}
重度组	30	0.85 \pm 0.12 ^{abc}	222.37 \pm 46.55 ^{abc}
健康组	40	1.00 \pm 0.08	163.72 \pm 42.73
<i>F</i> 值		14.894	11.863
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与轻度组比较, ^b $P < 0.05$; 与中度组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 外周血 *miR-214*、TGF- β 表达与 EMS 病情程度的相关性

Spearman 相关分析显示, EMS 严重程度与外周血 *miR-214* 水平呈负相关($r = -0.481, P < 0.001$), 与 TGF- β 水平呈正相关($r = 0.532, P < 0.001$)。

2.3 EMS 患者自然妊娠结局的单因素分析

自然妊娠成功组与失败组在 r-AFS 分期, 外周血 *miR-214*、TGF- β 水平上的比较, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 EMS 患者自然妊娠结局的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]
Table 2 Univariate analysis of natural pregnancy outcomes in EMS patients [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	<i>n</i>	自然妊娠成功组 ($n=76$)	自然妊娠失败组 ($n=40$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)				0.634	0.426
>25	61	42(55.26)	19(47.50)		
≤ 25	55	34(44.74)	21(52.50)		
r-AFS 分期				4.966	0.026
I~II 期	42	33(43.42)	9(22.50)		
III~IV 期	74	43(56.58)	31(77.50)		
痛经				0.691	0.406
有	92	62(81.58)	30(75.00)		
无	24	14(18.42)	10(25.00)		
BMI(kg/m ²)		23.72 \pm 1.90	23.50 \pm 1.84	0.599	0.550
<i>miR-214</i>		0.95 \pm 0.10	0.82 \pm 0.07	7.325	<0.001
TGF- β (ng/L)		181.52 \pm 49.20	234.62 \pm 43.09	5.759	<0.001

2.4 多因素分析 EMS 患者自然妊娠失败的影响因素

以 EMS 患者自然妊娠失败为因变量, 行多因素回归分析。结果显示, r-AFS 为 III~IV 期, 外周血 *miR-214* 水平降低、TGF- β 水平升高均为 EMS 患者自然妊娠失败的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表3 多因素分析EMS患者自然妊娠失败的影响因素

Table 3 Multi-factor analysis of factors affecting natural pregnancy failure in EMS patients

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
r-AFS分期	Ⅲ~Ⅳ期=1, I~Ⅱ期=0	0.763	0.174	19.229	2.145	1.525~3.016	<0.001
miR-214	连续变量	0.692	0.152	20.726	1.998	1.483~2.691	<0.001
TGF- β (ng/L)	连续变量	0.684	0.145	22.252	1.982	1.492~2.633	<0.001

2.5 外周血 miR-214、TGF- β 水平对 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能

ROC 曲线显示, miR-214、TGF- β 以及二者联合检测的 ROC 面积分别为 0.839、0.790 以及 0.900, 且联合检测特异性、敏感度均更优 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 外周血 miR-214、TGF- β 水平对 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能

Table 4 Prediction efficacy of miR-214 and TGF- β levels in peripheral blood on spontaneous pregnancy failure in EMS patients

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
miR-214	0.865	0.839	0.770~0.909	0.724	0.725	<0.001
TGF- β (ng/L)	207.500	0.790	0.706~0.875	0.711	0.725	<0.001
联合检测		0.900	0.843~0.956	0.855	0.800	<0.001

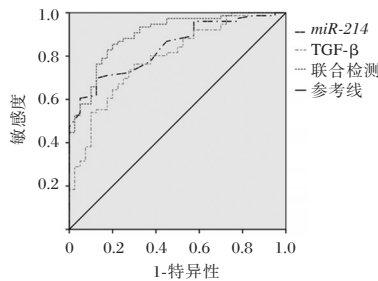


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

3 讨论

调查显示^[8], 全球约 10%~15% 的育龄妇女患有 EMS。因此, 早期诊断及准确评估 EMS 病情, 对后续治疗方案的及时调整及患者预后改善均具备显著意义。

本研究结果显示, 轻、中、重度 EMS 患者的 miR-214 水平均低于健康组, 而 TGF- β 水平则均高于健康组; Spearman 相关分析表明, EMS 严重程度与外周血 miR-214 水平呈负相关, 与 TGF- β 水平呈正相关。提示外周血 miR-214 及 TGF- β 表达水平的紊乱可能与 EMS 的发生及进展密切关联, 这与 Young 等^[9]研究结论类似。研究表明^[10], TGF- β 可

在纤维化相关疾病中被上调及激活, 进而调节和诱导肌成纤维细胞的转分化, 促进细胞外基质的沉积和重组。而纤维化是 EMS 不可避免的病理过程, 也是促进 EMS 发生及进展的关键因素。过度纤维化会引起瘢痕形成以及组织功能改变, 进而导致盆腔疼痛、痛经以及不孕等临床常见的 EMS 症状。此外, TGF- β 也是一种炎症生长因子, 研究证实其表达量增加可促进内膜异位灶炎性环境的建立, 并引发组织重塑, 进而导致子宫内膜细胞诱导的月经逆行和炎症, 使 EMS 病变加剧^[11]。越来越多证据表明^[12], 机体 miRNA 的失调可能与子宫内膜异位症的发生及进展有关。其中, miR-214 被证实是在人子宫内膜异位囊肿基质细胞中显著下调的一种 miRNA^[13]。MiR-214 具备较强的纤维化抑制作用, 其表达上调可抑制纤维化发生, 如抑制成纤维细胞增殖、胶原合成以及上皮-间充质转化等过程。故 MiR-214 表达下调降低了其对 EMS 纤维化的抑制作用, 进而促进了疾病进展。

本研究结果显示, 外周血 miR-214 水平降低、TGF- β 水平升高均为 EMS 患者自然妊娠失败的独立危险因素, 表明外周血 miR-214 及 TGF- β 表达水平紊乱也与 EMS 患者的自然妊娠结局存在一定联系。分析其原因可能是, EMS 患者 miR-214、TGF- β 异常表达, 通过促进 EMS 病灶的纤维化以及瘢痕形成, 加剧了子宫内膜异位症异位病灶和周围组织的炎症反应和胶原沉积, 使得盆腔微环境改变, 进而导致输卵管周围粘连, 蠕动受限, 精卵的正常结合及运送受到阻碍, 严重影响 EMS 患者受孕能力。进一步应用 ROC 曲线分析外周血 miR-214 及 TGF- β 水平对 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能, 结果显示联合检测特异性、敏感度均更优。此外, 本研究还显示, r-AFS 为 Ⅲ~Ⅳ期也是 EMS 患者自然妊娠失败的独立危险因素。r-AFS 分期能有效反应 EMS 患者的病情严重程度, 而中重度患者的病灶范围和大小以及输卵管粘连程度更为严重, 且规范治疗后仍存在较高复发率^[14]。

综上所述,EMS患者外周血中 *miR-214* 和 TGF- β 水平均出现明显的表达紊乱,并均与 EMS 患者病情进展密切关联,且二者联合检测 EMS 患者自然妊娠失败的预测效能较高。

参考文献

- [1] 梁玉珍,邓润明,钟树林.血清 MIF 水平检测及其对子宫内膜异位症的临床诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(12):2130-2133.
- [2] Marquardt RM, Lessey BA, Rahman MS, et al. Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics[J]. Endocr Rev, 2023, 44(6):1074-1095.
- [3] 袁明,汪雯雯,王世宣,等.卵巢子宫内膜异位症患者血浆中 miRNA 的表达及临床意义[J].现代妇产科进展,2021,30(3):193-196.
- [4] Wang S, Zhang M, Zhang T, et al. microRNA-141 inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition through inhibition of the TGF- β 1/SMAD2 signalling pathway in endometriosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(3):707-714.
- [5] Babaei M, Sarhangi N, Shahrabi-Farahani M, et al. Investigation of TGF- β 1 gene variant and expression in a group of Iranian women with endometriosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(6):1527-1534.
- [6] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824.
- [7] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):836-841.
- [8] Shafirir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51:1-15.
- [9] Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, et al. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(5):548-559.
- [10] Soni UK, Chadchan SB, Kumar V, et al. A high level of TGF- β 1 promotes endometriosis development via cell migration, adhesiveness, colonization, and invasiveness [J]. Biol Reprod, 2019, 100(4):917-938.
- [11] Xia Y, Guo Y, Zhou J, et al. Neferine mediated TGF- β /ERK signaling to inhibit fibrosis in endometriosis [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(5):3240-3253.
- [12] Pant A, Moar K, K Arora T, et al. Biomarkers of endometriosis[J]. Clin Chim Acta, 2023, 549:117563.
- [13] Nazri HM, Greaves E, Quenby S, et al. The role of small extracellular vesicle - miRNAs in endometriosis [J]. Hum Reprod, 2023, 8(12):2296-2311.
- [14] Zhong Q, Yang F, Chen X, et al. Patterns of Immune Infiltration in Endometriosis and Their Relationship to r- AFS Stages[J]. Front Genet, 2021, 12:631715.
- [4] 杨桃权,张千仕,范习刚,等.非小细胞肺癌患者癌组织及血清中 circRNA 的表达水平及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1014-1017.
- [5] Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology [J]. Curr Oncol, 2022, 29(3):1828-1839.
- [6] Choi J, Lee J, Kim K, et al. Effects of ginger intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials[J]. Nutrients, 2022,14(23):4982.
- [7] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会.中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020版)[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(8):599-607.
- [8] 王国庆,易香,赵小红,等.维持性血液透析患者家庭照顾者心理一致感现状及影响因素[J].护理学杂志,2021,36(9):72-74.
- [9] 马景双,王爱平.肺癌术后化疗患者症状群及前哨症状的调查[J].护理学报,2021,28(12):33-37.
- [10] 申心怡,李蓉蓉,阚玉英,等.急性淋巴细胞白血病维持化疗阶段患儿的症状群及其前哨症状的调查[J].护理学报,2022,29(15):59-64.
- [11] 丁洁,王娟,王莉,等.福沙匹坦预防含顺铂化疗引起恶心呕吐的疗效及安全性[J].现代肿瘤医学,2021,29(5):868-871.
- [12] Heckroth M, Luckett RT, Moser C, et al. Nausea and vomiting in 2021: a comprehensive update [J]. J Clin Gastroenterol, 2021,55(4):279-299.
- [13] 倪宏,刘玉,覃惠英,等.化疗相关性恶心呕吐的非药物干预研究进展[J].护理研究,2020,34(20):3674-3677.
- [14] Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(11):5797.
- [15] 张小娜,符燕妹,田燕,等.老年妇科肿瘤患者紫杉醇联合卡铂化疗后 CINV 发生影响因素[J].中国老年学杂志,2023,43(6):1316-1319.
- [16] 杨群,刘晓鑫,蒋玉娜,等.乙醛脱氢酶 2 基因 rs671 位点多态性与化疗所致的恶心呕吐相关[J].南方医科大学学报,2023,43(6):1017-1022.
- [17] 冯芳茗,张伟英,何佳倩,等.消化道癌患者化疗期间症状群及影响因素分析[J].解放军护理杂志,2020,37(9):13-17.

(上接第 2138 页)

围术期应用经皮穴位电刺激对胸腔镜肺叶切除术患者镇痛效果及HR、SBP、DBP、MAP的影响

刘晋敏 张朋 邓方方 祝德刚*

[摘要] **目的** 研究围术期应用经皮穴位电刺激(TEAS)对胸腔镜肺叶切除术(VATS)患者镇痛效果及心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)的影响。**方法** 将武汉市一医院2023年1月至2023年6月收治的98例VATS患者用简单随机化法分为TEAS组、对照组,每组49例。TEAS组患者手术30 min前进行经皮穴位电刺激,对照组不进行电刺激,两组麻醉方案一致。比较两组的手术情况、镇痛效果、血流动力学、术后恢复、不良反应。**结果** TEAS组舒芬太尼、瑞芬太尼、丙泊酚剂量显著低于对照组,差异有统计学意义($t=9.504, 4.632, 10.512, P<0.05$);两组术后48 h视觉模拟评分法(VAS)评分较24 h VAS评分降低,TEAS组患者术后24 h、48 h时的VAS评分及48 h内镇痛泵按压次数均显著低于对照组,差异有统计学意义($t=16.027, 21.472, 15.502, P<0.05$);两组 T_0, T_1, T_2, T_3 4个时间点的HR($t=1.879, 1.019, 0.054, 0.982$)、SBP($t=0.323, 0.856, 1.217, 0.363$)、DBP($t=0.474, 0.315, 0.632, 0.452$)、MAP($t=0.423, 1.728, 1.609, 0.472$)组间差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,TEAS组患者术后苏醒时间、术后住院时间都缩短,开始下地活动时间缩短,差异有统计学意义($t=10.718, 4.778, 11.310, P<0.05$);TEAS组术后48 h内不良反应总发生率低于对照组($\chi^2=4.009, P<0.05$)。**结论** TEAS能够减少VATS患者麻醉药物使用的剂量,减轻患者的疼痛,降低术后不良反应风险,促进患者术后康复。

[关键词] 经皮穴位电刺激;胸腔镜手术;疼痛

Application of transcutaneous acupoint electrical stimulation during the perioperative period on the analgesic effect and the effects of HR, SBP, DBP, and MAP in patients undergoing thoracoscopic lobectomy

LIU Jinmin, ZHANG Peng, DENG Fangfang, ZHU Degang*

(Anesthesiology Department, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the impact of applying transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) in the perioperative period on analgesic effect, heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) of patients undergoing thoracoscopic lobectomy. **Methods** A total of 98 patients who underwent thoracoscopic lobectomy at Wuhan No.1 Hospital from January to June 2023 were randomly divided into two groups: the TEAS group and the control group, each consisting of 49 cases. The TEAS group received TEAS 30 minutes before surgery, while the control group did not receive any electrical stimulation. Both groups received the same anesthesia. Surgical conditions, analgesic effects, hemodynamics, postoperative recovery, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The dosages of sufentanil, remifentanil, and propofol in the TEAS group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=9.504, 4.632, 10.512, P<0.05$). The Visual Analogue Scale (VAS) scores of both groups were lower at 48 hours after surgery than 24 hours after surgery. VAS scores at 24 hours and 48 hours after surgery, and the times of analgesic pump pressing within 48 hours in TEAS group were lower than those in the control group, with statistically significant dif-

基金项目:武汉市医学科研项目(FZ2022020)

作者单位:武汉市一医院麻醉科,湖北,武汉430000

*通信作者:祝德刚, E-mail:2854873403@qq.com

ferences ($t=16.027, 21.472, 15.502, P<0.05$). At T_0, T_1, T_2 and T_3 , there were no statistically significant differences between groups in terms of HR ($t=1.879, 1.019, 0.054, 0.982$), SBP ($t=0.323, 0.856, 1.217, 0.363$), DBP ($t=0.474, 0.315, 0.632, 0.452$), and MAP ($t=0.423, 1.728, 1.609, 0.472$) ($P>0.05$). Compared with the control group, there were decreases in postoperative recovery time, hospital stay and time to off-bed activities in the TEAS group, and the differences were statistically significant ($t=10.718, 4.778, 11.310, P<0.05$). The total incidence of adverse reactions within 48 hours after surgery in the TEAS group was lower than that in the control group ($\chi^2=4.009, P<0.05$). **Conclusion** TEAS can reduce the dosage of anesthetic drugs in patients undergoing VATS, alleviate pain, decrease the risk of postoperative adverse reactions, and promote postoperative recovery.

[KEY WORDS] Transcutaneous electrical acupoint stimulation; Thoracoscopic surgery; Pain

对比传统开胸手术,胸腔镜肺叶切除术(video-assisted thoracic surgery, VATS)具有创伤小、恢复快、减轻疼痛以及住院时间短等优点,目前在临床医学中具有广泛应用^[1]。但术后疼痛仍不可避免,并已成为影响此类患者术后主动咳嗽排痰、早期下床活动的重要因素,不利于患者术后康复进程。阿片类药物能够减轻术后疼痛,若要效果显著,则需要提高药物剂量,随之则会引起呕吐、嗜睡等不良反应的明显增加^[2]。经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)相比较于手针、电针来说,是一种新型治疗方法,是在穴位表面放置电极并刺激穴位的新型辅助疗法^[3]。研究表明^[4],TEAS技术在围术期应用可减轻术后疼痛。本研究观察围术期应用TEAS对VATS患者镇痛效果及心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)的影响,为VATS患者的围术期疼痛管理提供提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取武汉市一医院2023年1月至2023年6月收治的98例VATS患者用简单随机化法分为TEAS组、对照组,每组49例。TEAS组男性30例,女性19例,年龄平均(51.37±7.33)岁;身体质量指数(BMI)平均(21.30±1.95)kg/m²;鳞癌19例、腺癌30例;原发肿瘤大小(Primary Tumor, T)邻近淋巴结转移(Regional Lymph Nodes, N)远处器官转移(Distant Metastasis, M)分期I期21例、II期28例;美国麻醉医师协会(American society of anesthesiology, ASA)分级I级12例、II级29例、III级8例。对照组男性22例,女性27例,年龄平均

(49.12±6.35)岁;BMI平均(20.97±2.01)kg/m²;鳞癌14例、腺癌35例;肿瘤TNM分期I期18例、II期30例;ASA分级I级13例、II级30例、III级6例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①为择期VATS患者^[5];②ASA分级I~III级^[6];③既往无TEAS治疗史;④患者自愿签署知情同意书。排除标准:①肝脏功能异常者;②既往有肺部手术病史者;③长期服用镇痛药物者;④有精神疾病或合并神经功能障碍者;⑤近期参加过其他临床试验者。研究通过武汉市一医院伦理委员会审核。

1.2 方法

TEAS组患者手术30 min前进行TEAS(河南瑞禾医疗器械有限公司,Rehamaster经皮神经电刺激仪),取双侧合谷→内关→后溪→支沟,治疗30 min,频率2~100 Hz,电流强度以患者耐受为宜(10 mA左右)。对照组与TEAS设备相连,但不进行电刺激。

手术麻醉均采用舒芬太尼+丙泊酚+罗库溴铵方案诱导,面罩吸氧,瑞芬太尼+丙泊酚维持麻醉;术后均舒芬太尼自控镇痛,注射速度2 mL/h, bolus 2 mL,锁定时间10 min,持续48 h。

1.3 观察指标

1.3.1 手术情况

记录手术时间、术中出血量、术中舒芬太尼、瑞芬太尼、丙泊酚用量。

1.3.2 镇痛效果

采用视觉模拟评分法(VAS)评估^[7],VAS按无痛0分~剧痛10分,评价节点为术后24 h、48 h,统计术后48 h内镇痛泵按压次数。

1.3.3 血流动力学

记录患者术前30 min($Time_0, T_0$)、单肺通气后1 h(T_1)、双肺通气后1 h(T_2)、术后24 h(T_3)4个时间点的HR、SBP、DBP、MAP,监测设备为飞利浦

MP40 监护仪。

1.3.4 术后恢复

记录术后苏醒、开始下地活动、住院时间等情况。

1.3.5 不良反应

记录术后 48 h 内恶心呕吐、呼吸困难等情况。

1.4 统计学方法

SPSS 26.0 软件处理数据。计量资料符合正态分布且方差齐性,用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,其中血流动力学采用重复测量方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术情况比较

TEAS 组所用的麻醉药物剂量显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 VAS 评分比及镇痛泵按压次数比较

两组术后 48 h VAS 评分较 24 h VAS 评分降低,TEAS 组患者术后 24、48 h 时的 VAS 评分、镇痛泵按压次数均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of surgical conditions between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	麻醉药物剂量		
				舒芬太尼 (μg)	瑞芬太尼 (μg)	丙泊酚 (mg)
TEAS 组	49	149.0 \pm 22.3	130.2 \pm 18.6	45.15 \pm 6.23	1.02 \pm 0.16	510.36 \pm 40.22
对照组	49	150.4 \pm 30.6	137.3 \pm 20.7	58.45 \pm 7.56	1.20 \pm 0.22	625.58 \pm 65.34
t 值		0.259	1.786	9.504	4.632	10.512
P 值		0.796	0.08	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组 VAS 评分、镇痛泵按压次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of VAS scores and analgesic pump pressing times between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS 评分 (分)		镇痛泵按压次数 (次)
		24 h	48 h	
TEAS 组	49	1.80 \pm 0.33	1.03 \pm 0.16 ^a	2.91 \pm 1.42
对照组	49	3.51 \pm 0.67	2.38 \pm 0.41 ^a	8.36 \pm 2.01
t 值		16.027	21.472	15.502
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组 24 h 时比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组血流动力学比较

两组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 4 个时间点的 HR、MAP、HR、DBP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组术后恢复情况比较

与对照组相比,TEAS 组患者术后苏醒时间、

术后住院时间都明显缩短,开始下地活动时间显著提前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组术后恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of postoperative recovery between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后苏醒 (min)	开始下地活动 (d)	术后住院 (d)
TEAS 组	49	13.01 \pm 2.12	1.26 \pm 0.24	8.17 \pm 1.62
对照组	49	19.21 \pm 3.45	2.20 \pm 0.53	9.71 \pm 1.57
t 值		10.718	11.310	4.778
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 两组术后 48 h 内不良反应情况比较

TEAS 组术后 48 h 内不良反应总发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hemodynamics between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	HR (次/分)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MAP (mmHg)
TEAS 组	49	T_0	72.16 \pm 9.02	120.15 \pm 13.26	80.21 \pm 9.35	90.19 \pm 10.26
		T_1	60.24 \pm 7.38 ^a	108.47 \pm 11.56 ^a	70.87 \pm 8.24 ^a	88.14 \pm 8.74 ^a
		T_2	62.15 \pm 7.36 ^a	110.23 \pm 12.34 ^a	72.24 \pm 7.10 ^a	89.23 \pm 9.47
		T_3	70.56 \pm 8.19 ^{bc}	118.56 \pm 13.14 ^{bc}	78.62 \pm 8.35 ^{bc}	89.56 \pm 8.14
对照组	49	T_0	75.34 \pm 7.68	119.32 \pm 12.18	79.35 \pm 8.61	89.36 \pm 9.15
		T_1	61.76 \pm 7.38 ^a	110.64 \pm 13.47 ^a	71.42 \pm 9.03 ^a	85.12 \pm 8.56 ^a
		T_2	62.23 \pm 7.24 ^a	113.25 \pm 12.23 ^a	73.16 \pm 7.32 ^a	86.34 \pm 8.27
		T_3	72.17 \pm 8.04 ^{bc}	117.56 \pm 14.13 ^{bc}	77.87 \pm 8.06 ^{bc}	88.74 \pm 9.03 ^b

注:与 T_0 时间比较,^a $P < 0.05$;与 T_1 时间比较,^b $P < 0.05$;与 T_2 时间比较,^c $P < 0.05$ 。

表5 两组术后48 h内不良反应情况比较 [n(%)]
Table 5 Comparison of adverse reactions within 48 h after surgery between the two groups [n(%)]

组别	n	恶心	呕吐	眩晕	呼吸困难	总发生例数
TEAS组	49	1(2.04)	0(0)	1(2.04)	0(0)	2(2.04)
对照组	49	2(4.08)	1(2.04)	3(6.12)	2(2.04)	8(16.32)
χ^2 值						4.009
P值						0.045

3 讨论

VATS目前采用单孔切口的形式,能够减少切口数量、减少肌肉损伤,降低术后疼痛,加速康复,但是患者在手术后仍感到疼痛,有部分患者的疼痛甚至持续数月,并伴随恶心、呕吐等其他并发症,严重影响患者康复和生活质量^[8]。TEAS是通过皮肤将电流输入穴位来治疗疼痛的方法。研究证实^[9],TEAS能够促进人体中枢神经阿片类药物的释放,从而起到镇静镇痛效果,并对心血管的不良反应有一定抑制作用。

本研究结果显示,TEAS组所用的瑞芬太尼、丙泊酚、舒芬太尼剂量明显低于对照组,表明TEAS能够减少患者在围术期麻醉药物的用量,与既往报道^[10]结论相似。分析原因可能是,TEAS通过刺激穴位,促进人体中枢神经啡肽类物质的释放,以达到镇静镇痛效果,从而减少麻醉药物剂量^[11]。本研究对两组术后疼痛进行比较也证实上述结论,TEAS组患者术后24 h、48 h时的VAS评分及48 h内镇痛泵按压次数均低于对照组。分析原因,TEAS不仅能够释放如 γ -氨基丁酸、阿片肽等带有抑制性的神经递质,来降低中枢敏化达到缓解疼痛的效果^[12];还可以提高神经元的抑制性,并使疼痛机制处于抑制状态,从而减轻疼痛^[13]。另既往也有研究指出^[14],10 mA左右刺激强度的镇痛效果明显优于低强度和高强度刺激,因此尽管TEAS是在手术前应用,但TEAS刺激结束后,人体已经释放的神经递质却不会立即消失,而是仍然在体内发挥着功用,这可能也是术后48 h时TEAS组疼痛程度仍然更轻的重要原因。

在血流动力学上,两组虽存在存在不同程度的血流动力学波动,但两组T₀、T₁、T₂、T₃4个时间点的HR、SBP、DBP、MAP均无统计学意义,说明TEAS的应用未对VATS患者血流动力学造成显著影响。Chen等^[15]的报道称,TEAS对内关与合

谷穴进行电刺激可对血压发挥调控作用,因此接受TEAS的患者围术期血压更稳定,但其报道结论与本研究基本相似,接受TEAS的VATS患者与对照组患者的血流动力学参数并未见有统计学意义的差异,可能与研究对象在麻醉期间的血流动力学都相对稳定有关。

本研究还显示,TEAS组患者术后苏醒、术后住院时间和开始下地活动时间与对照组相比都略有缩短,表明TEAS对VATS患者术后康复有促进作用。在不良反应方面,术后48 h内TEAS组恶心、呕吐、眩晕、呼吸困难等不良反应总发生率显著低于对照组,表示TEAS对不良反应情况有明显预防效果,可能与TEAS对外周敏化和中枢敏化有一定的干扰,从而降低了麻醉药物使用的剂量,减轻了恶心呕吐等不良反应的发生^[16]。

综上所述,TEAS能够减少VATS患者麻醉药物使用剂量,减轻患者疼痛,缩短住院时间,降低不良反应风险,促进术后康复,但其对患者围术期血流动力学的影响仍有探究空间。

参考文献

- [1] 戴乐杨,谈珊柏.胸腔镜下单侧肺部分切除术中低血压的相关因素分析[J].临床麻醉学杂志,2021,37(1):23-26.
- [2] Wang SM, Punjala M, Weissd, et al. Acupuncture as an adjunct for sedation during lithotripsy[J]. J Altern Complement Med, 2007,13(2):241-246.
- [3] 孔建强,冯迪,陈原丽,等.经皮穴位电刺激对胸腔镜肺叶切除术患者围手术期炎症反应的影响[J].同济大学学报(医学版),2019,40(3):321-325.
- [4] 谷书涵,甘建辉,郎贺斌.不同经皮穴位电刺激方式用于腹腔镜下胃癌根治术后镇痛效果及胃肠功能恢复的比较[J].福建医科大学学报,2018,52(2):125-129.
- [5] 张建友,张天虹,刘凤霞,等.艾司氯胺酮围术期全程镇痛用于胸腔镜肺叶切除术患者的效果[J].中华麻醉学杂志,2024,44(2):199-203.
- [6] 方超,柯剑娟.术前TEAS预保温策略对胸腔镜下肺叶切除术老年患者麻醉后恢复及术后认知功能的影响[J].重庆医学,2021,50(12):2083-2088.
- [7] Jiang Y, Jin Y, Cai J, et al. A Mobile Health-Based Management for Patients with Limited Lung Function to Improve Treatment Outcomes and Quality of Life After Minimally Invasive Thoracoscopic Lobectomy [J]. Altern Ther Health Med, 2024,30(3):133-139.
- [8] 段忠心,吴小慧,王佳恒,等.经皮穴位电刺激辅助麻醉对老年胸腔镜手术患者疼痛及快速康复的影响[J].中华老年医学杂志,2020,39(3):323-327.

(下转第2151页)

D19S433 稀有等位基因 8.2 的分子生物学确认与分析

蔡杰 陆玉婷 杜海林 何成涛 芮雪*

[摘要] 目的 对 *D19S433* 基因座稀有等位基因 8.2, 用分子生物学方法, 验证其命名, 对突变发生的位置进行确认和分析。方法 设计引物对目的基因进行扩增和测序, 验证常规命名法。将测序所得序列与 *D19S433* 基因座的基础序列进行比对分析。结果 Goldeneye DNA 20A 和 AGCU EX22 亲子鉴定系统联合检测, 相互比对, 确定在检案中发现的分型标准物之外 (Off-ladder, OL) 的等位基因为 *D19S433* 基因座的稀有等位基因。经常规漂移校正计算该等位基因为 8.2。测序后分析其重复序列确定该等位基因为 8.2 无误。结论 对 STR 分型中发现的稀有等位基因进行测序, 分析其重复序列, 可以准确的对其进行命名, 确定稀有等位基因突变的位置, 丰富中国人群 STR 数据信息。

[关键词] STR; 稀有等位基因; *D19S433* 基因座; Off-ladder

Molecular biology confirmation and analysis of rare allele 8.2 of *D19S433*

CAI Jie, LU Yuting, DU Hailin, HE Chengtao, RUI Xue*

(Nanjing Red Cross Blood Center Laboratory, Nanjing, Jiangsu, China, 210003)

[ABSTRACT] **Objective** To validate the naming of the rare allele 8.2 at the *D19S433* locus and confirm and analyze the location of the mutation using molecular biology methods. **Methods** Primers were designed to amplify the rare allele, then sequence it to confirm the conventional nomenclature. The sequenced allele with the reference sequence of locus *D19S433* was aligned. **Results** After the detection of both the Goldeneye DNA 20A and AGCU EX22 paternity systems, the off-ladder discovered in the paternity test was confirmed as a rare allele in the locus *D19S433*. The rare allele was named as 8.2 using conventional calculation methods, and the correction of the name was confirmed by sequence analysis. **Conclusion** Sequencing the rare alleles discovered in STR genotyping allows for accurate naming of the rare alleles by analyzing the repetitive sequence. This process also involves locating the mutation site of the rare allele. Rich Chinese STR data information is available for reference.

[KEY WORDS] STR; Rare allele; *D19S433* locus; Off-ladder

短串联重复序列 (short tandem repeat, STR), 是指在 DNA 序列中, 长度短、连续 (tandem) 重复出现的序列^[1]。STR 的稀有等位基因是指在普通人群中出现频率较低的 STR 序列变异。稀有等位基因是由新发变异所导致^[2]。STR 位点易发生链滑动错配: 因为重复片段的存在, 在 DNA 复制时, 易造成新合成链与原始链的错配。当再次复制时, 在 DNA 修复酶的作用下, 错配部分得到剪切

修复或者延伸修复, 继而造成重复片段的减少或者增加^[3], 使得子代 DNA 链在 STR 位点部分序列出现重复或缺失。在 STR 检测中, 当检材的某个等位基因因突变偏离 Ladder 无法命名时, 分析软件则将此等位基因标记为 OL。通过不同厂家试剂重复实验的比对, 可以排除扩增及检测过程造成的漂移, 确定为稀有等位基因。OL 则通过漂移校正计算的方法进行数字化命名^[4]。

基金项目: 南京市医学科技发展项目 (YKK21173)

作者单位: 南京红十字血液中心研究室, 江苏, 南京 210003

*通信作者: 芮雪, E-mail: ruixuekaixin@sina.com

蔡杰与陆玉婷为并列第一作者

STR位点的突变受多因素的影响,发生概率小,通常小于1%,但足以在种群内部产生差异。在检案中发 现一对母子的STR分型结果,同时在D19S433位置出现超出Ladder最小范围的等位基因,标记为OL。通过常规方法计算确定该等位基因为8.2,同时通过分子生物学方法对计算结果进行确认为8.2无误。该等位基因由母亲遗传给孩子。

1 材料与方法

1.1 材料

南京红十字血液中心司法鉴定所检案中一对母子的血液,用Chelex-100提取DNA。本研究已通过南京红十字血液中心伦理委员会批准通过,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

1.2.1 不同厂家STR分型试剂盒分型结果比对

分别使用Goldeneye DNA 20A身份鉴定系统(北京基点认知技术有限公司)和AGCU EX22(无锡中德美联生物技术有限公司)进行STR复合扩增,ABI 3130XL型遗传分析仪电泳, GeneMapper ID-X V1.4基因分析软件分析测序结果,将两者的STR分型结果进行比对。

1.2.2 稀有等位基因的扩增及测序

依据STRbase Core Loci序列数据,合成D19S433位点的扩增引物,引物序列如下: D19S433-F:5'-CCTGGGCAACAGAATAAGAT-3', D19S433-R:5'-TAGGTTTTTAAGGAACAGGTGG-3'。PCR分别扩增母子两人样本,50 μL反应体系(10 pmolP1 1.0 μL, 10 pmolP 2 1.0 μL, 10 mM each dNTP 1.0 μL, 10×Mg²⁺ 5 μL, 10×taq buffer 5.0 μL, taq 0.5 μL,模板 μL, H₂O补齐)。在ABI9700上扩增,94℃变性3 min后,94℃ 30 s、55℃ 30 s、72℃ 30 s,30个循环,72℃再延升10 min,4℃保温。1.5%琼脂糖凝胶电泳确认PCR扩增产物,回收

PCR扩增产物连入T-vector中,转化入大肠杆菌DH5a感受态细胞中,涂布于氨苄抗性LB琼脂平板上,37℃倒置培养过夜,选取插入了扩增片段的单克隆菌落,送上海生物工程有限公司测序。

1.2.3 稀有等位基因的计算

根据OL峰与Ladder对应峰的漂移校正计算得到数字化命名。

以Goldeneye DNA 20A身份鉴定系统STR分型数据为例。

已知母亲等位基因13为101.04 bp,OL峰为83.42 bp。见图1。该基因座Ladder中的等位基因13为101.69 bp,与OL峰紧邻的Ladder等位基因9为85.64 bp。见图2。经计算,

$$\delta 1 = S_{13} - L_{13} = 101.04 - 101.69 = -0.65$$

$$\delta 2 = S_{OL} - L_9 = 83.42 - 85.64 = -2.22$$

$$c = |(-0.65) - (-2.22)| = 1.57$$

表明OL峰比等位基因9小1.57 bp,故将OL峰命名为8.2。

已知孩子等位基因16.2为115.96 bp,OL峰为83.64 bp,见图1。该基因座Ladder中的等位基因16.2为115.98bp,与OL峰紧邻的Ladder等位基因9为85.64 bp,见图2。经计算。

$$\delta 1 = S_{16.2} - L_{16.2} = 115.96 - 115.98 = -0.02$$

$$\delta 2 = S_{OL} - L_9 = 83.64 - 85.64 = -2$$

$$c = |(-0.02) - (-2)| = 1.98$$

表明OL峰比等位基因9小1.98 bp,故将OL峰命名为8.2。

2 结果

2.1 两家亲子鉴定试剂盒结果对比

该检案中,母子两人在D19S433基因座均发现低于超出Ladder最小范围的等位基因突变。Goldeneye DNA 20A身份鉴定系统(北京基点认知技术有限公司)和AGCU EX22(无锡中德美联

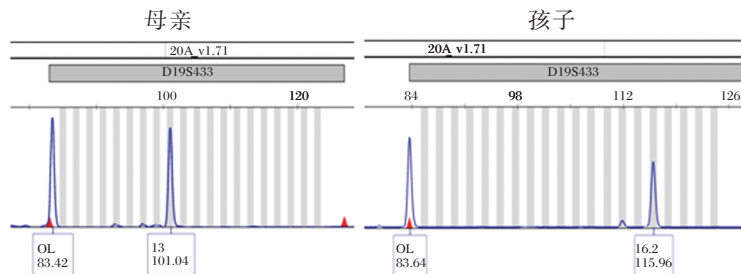


图1 Goldeneye DNA 20A试剂盒母亲和孩子D19S433基因座分型结果

Figure 1 D19S433 STR profile of mother and kids using Goldeneye DNA 20A Kit

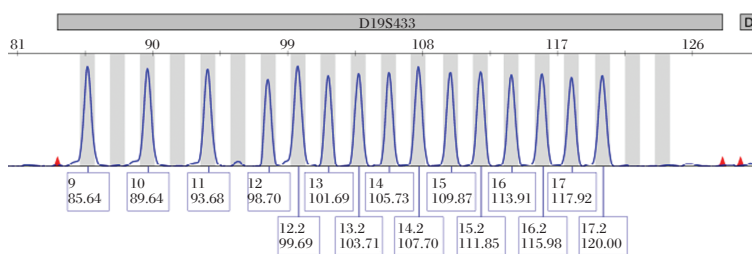


图2 Goldeneye DNA 20A试剂盒 *D19S433* 基因座 Ladder 分型大小
Figure 2 *D19S433* STR profile of Ladder using Goldeneye DNA 20A Kit

生物技术有限公司)两家试剂盒检测,相互对比。Goldeneye DNA 20A 试剂盒母亲和孩子 *D19S433* 基因座分型结果见图1。和AGCU EX22 试剂盒母亲和孩子 *D19S433* 基因座分型结果数据相同。见

图3。检案中母亲 *D19S433* 等位基因分型大小(OL, 13), 检案中孩子 *D19S433* 等位基因分型大小(OL, 16.2)。判定该等位基因突变为稀有等位基因。

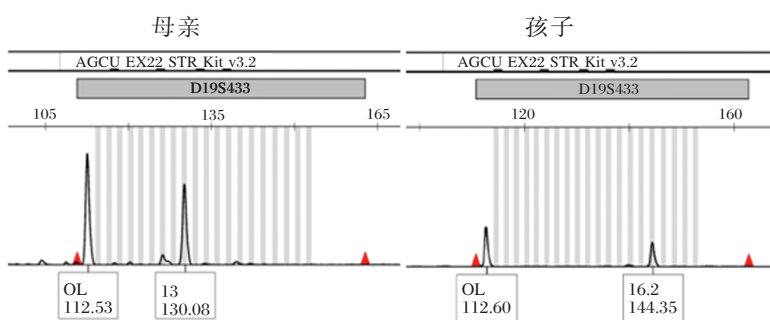


图3 AGCU EX22 试剂盒母亲和孩子 *D19S433* 基因座分型结果
Figure 3 *D19S433* STR profile of mother and kids using AGCU EX22 Kit

2.2 母亲和孩子 *D19S433* 基因座扩增测序结果

通过对测序结果中 *D19S433* 基因座重复序列进行分析,母亲样本的 *D19S433* 基因座测序结果中获得两个不同长度的序列分别为 8.2 和

13。孩子样本的 *D19S433* 基因座测序结果中获得两个不同长度的序列分别为 8.2 和 16.2。经测序得到 *D19S433* 等位基因 8.2 的测序图谱。见图4。

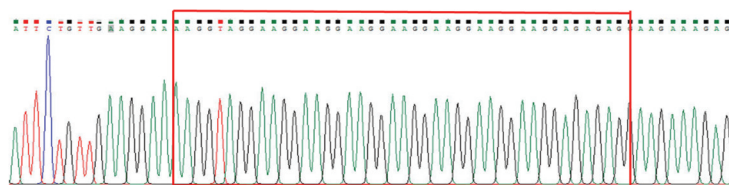


图4 *D19S433* 等位基因 8.2 的测序图谱
Figure 4 Sequencing of allele 8.2 in the locus *D19S433*

2.3 常规漂移校正法命名与测序命名的比较

通过常规漂移校正法计算,得到母子两人的 OL 分型结果均为 8.2。通过对 *D19S433* 基因座测序结果中重复单元进行分析,得到母子两人的 OL 分型结果为 8.2。两种方法的命名结果一致。

3 讨论

D19S433 基因座定位于染色体 19q12, 为具有

不一致等位基因的 4 碱基复合重复(AAGG/TAGG)。在本检案中,经 Goldeneye DNA 20A 身份鉴定系统(北京基点认知技术有限公司)和 AGCU EX22(无锡中德美联生物技术有限公司)两家试剂盒检测,相互对比。检案中母亲 *D19S433* 位点为(OL, 13), 检案中孩子 *D19S433* 位点为(OL, 16.2)。三个等位基因片段长度相差不大,即使高浓度琼脂糖长时间电泳也无法很好的分离,因此通过

T克隆挑选单菌落的方法,将不同长度的等位基因进行分离,再分别测序。得到了8.2、13、16.2三个不同长度等位基因序列。通过查询STRbase数据库发现等位基因8.2只有三例报道,均为国外报道,且未给出具体序列。查询国内期刊文献,也未发现有相关报道,在中国人群中为首次发现。

已知*D19S433*的重复结构为(AAGG)AAAG(AAGG)TAGG [AAGG]_n。分析测序结果,得到本例中的等位基因8.2的突变序列为(AAGG)AA(AAGG)TAGG [AAGG]₇,突变发生在第一个重复单位AAGG后的AAAG,缺失了AG两个碱基,AAGG的重复数为9,但是整体长度因为缺失了两个碱基变成了8.2。通过常规漂移校正计算的结果和分子生物学测序方法的结果一致。并且*D19S433*基因座8.2的等位基因可稳定遗传,由先证者母亲遗传给了孩子。

目前STR分型技术已经被广泛应用于人类学,研究人群历史、进化和迁移^[5]。其还应用于遗传疾病的研究^[6],用于筛选目的基因和致病基因的位点^[7-8],以及动物和植物的种质资源鉴定和品种鉴定。在传统的法医物证学中,STR分型技术被用于进行个体识别和亲缘关系鉴定。STR稀有等位基因,会造成STR分型实验出现杂合性丢失^[9],三等位基因^[10],OL峰等情况^[11]。这些在形成最终鉴定结论时,均需要进行综合考虑。

从STR稀有等位基因入手,对其进行序列的进一步分析和研究,能够积累经验,指导实验人员更好的开展法医物证DNA鉴定的常规工作,为一

线从事STR鉴定实验的工作人员提供实验数据参考,丰富中国人群的STR数据库信息。对于持续优化丰富国内STR的检测试剂具有重要作用,为研制针对中国人群的STR试剂,防止漏检、错检,提供数据支撑和依据。

参考文献

- [1] Anqi C, Suhua Z, Jixi L, et al. Detecting genetic hypermutability of gastrointestinal tumor by using a forensic STR kit [J]. *Front Med*, 2020,14(1):101-111.
- [2] 徐冬冬,王韵,杨慧凌,等. *Penta E*基因座上罕见等位基因1例[J]. *中国法医学杂志*, 2022,37(5):523-524+526.
- [3] 兰菲菲,陈延冰,杜丽,等. 亲子鉴定常用STR基因座突变的特点[J]. *广东医学*, 2016,37(2):218-220.
- [4] 侯一平. 法医物证学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020,81-82.
- [5] 刘雁军,薛建. 山西陵川地区汉族人群19个STR基因座遗传多态性调查及法医学应用[J]. *临床医药实践*, 2017,26(3):170-173.
- [6] 慕霞. 因多基因遗传疾病发生风险评估而构建的STR分析模型及实验基础[D]. 大连:大连医科大学, 2021.
- [7] Zhang P, Zhu Y, Li Y, et al. Forensic evaluation of STR typing reliability in lung cancer [J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2018,30:38-41.
- [8] 马栋棋,杨慧凌,孟洁敏,等. 鼻咽癌组织STR基因座变异的研究[J]. *川北医学院学报*, 2023,38(1):1-5.
- [9] 张怀才,丁少成,李佑英. *D19S433*基因座稀有等位基因4的发现与确认[J]. *刑事技术*, 2015,40(5):426-427.
- [10] 许泽辉,严提珍,罗世强,等. 两例短串联重复序列三带型等位基因的遗传多态性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2015,7(2):97-102.
- [11] 布尔特尔,侯一平,李成涛. 法医DNA分型专论[M]. 北京:科学出版社, 2021.
- [9] Biella G, Sotgiu ML, Pellegata G, et al. Acupuncture produces central activations in pain regions [J]. *NeuroImage*, 2001,14(1):60-66.
- [10] 丁艺,粟胜勇,林雅丽,等. 经皮穴位电刺激内关穴在保留自主呼吸全身麻醉胸腔镜肺叶切除术中的应用效果[J]. *中国针灸*, 2023,43(3):282-286.
- [11] 黄舜,彭文平,田雪,等. 不同频率经皮穴位电刺激对胸腔镜肺叶切除术中患者阿片类药物的节俭作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015,35(3):340-343.
- [12] 刘天红,宋召军,裘晟晨. 经皮穴位电刺激对类风湿关节炎大鼠外周阿片肽表达水平的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2021,40(6):769-776.
- [13] Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S, et al. What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature [J]. *Phys Ther*, 2013,93(10):1397-1402.
- [14] 冯吉杰,王珂,张雪慧,等. 不同强度经皮穴位电刺激对胸腔镜术后镇痛疗效的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2019,33(2):50-54.
- [15] Chen L, Shen Y, Liu S, et al. Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation Improved Preoperative Blood Pressure in Gynecological Malignant Tumor Patients With Hypertension: A Randomized, Controlled Trial [J]. *Front Oncol*, 2022,1(12):906528.
- [16] 丁凡帆,薛建军,刘娅楠,等. 电针联合全身麻醉对腰椎后路开放手术患者应激反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021,37(2):164-168.

(上接第2147页)

全身炎症反应指数与初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的相关性

施晓晓¹ 缪愿戌^{1*} 张燕² 陈蕾³ 张玲³

[摘要] 目的 探讨全身炎症反应指数(SIRI)与初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的相关性。方法 选取2021年1月至2023年11月南通市肿瘤医院收治的102例初诊Ⅳ期肺癌患者作为研究对象,根据患者主观整体评估量表(PG-SGA)评分将102例患者分入非营养不良组(PG-SGA<4分,62例)和营养不良组(PG-SGA≥4分,40例)。收集所有患者临床资料、人口学资料及临床生化指标资料。采用Pearson相关分析探讨SIRI与PG-SGA评分的相关性,采用受试者工作特性(ROC)曲线评价SIRI对初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的评估价值,采用多因素Logistic回归分析探讨初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的影响因素。结果 营养不良组患者SIRI高于非营养不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。初诊Ⅳ期肺癌患者SIRI与PG-SGA评分呈正相关($r=0.579, P<0.001$)。中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数以及SIRI评估初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的AUC(95% CI)分别为0.726(0.681~0.776)、0.813(0.763~0.862)、0.741(0.791~0.786)、0.939(0.894~0.984)。营养不良组年龄≥55岁、BMI<18.5 kg/m²、月收入<2000元比例和铁蛋白水平高于非营养不良组,白蛋白水平低于非营养不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,BMI<18.5 kg/m² ($OR=2.573, 95\%CI: 1.355\sim 4.884$),月收入<2000元 ($OR=2.155, 95\%CI: 1.214\sim 3.828$),SIRI≥3.1×10⁹/L ($OR=3.377, 95\%CI: 1.772\sim 6.436$)是初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的影响因素($P<0.05$)。结论 高SIRI值与初诊Ⅳ期肺癌患者的营养不良风险密切相关,可作为其独立危险因素。

[关键词] 肺肿瘤;全身炎症反应指数;营养不良

Correlation analysis of systemic inflammatory response index and malnutrition risk in newly diagnosed stage IV lung cancer patients

SHI Xiaoxiao¹, MIAO Yuanshu^{1*}, ZHANG Yan², CHEN Lei³, ZHANG Ling³

(1. Department of Emergency, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226361; 2. Department of Critical Medicine, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226361; 3. Department of Radiotherapy, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226361)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between the systemic inflammatory response index (SIRI) and the risk of malnutrition in newly diagnosed patients with stage IV lung cancer. **Methods** 102 newly diagnosed stage IV lung cancer patients admitted to Nantong Cancer Hospital from February 2021 to February 2024 were selected as the research subjects. These 102 patients were divided into a non-malnutrition group (62 patients with a PG-SGA score <4 points) and a malnutrition group (40 patients with a PG-SGA score ≥4 points) according to the Subjective Global Assessment Scale for Patients (PG-SGA) score. Meanwhile, the clinical data, demographic information, and clinical biochemical data of all patients were collected. Pearson correlation analysis was employed to investigate the correlation between SIRI and the PG-SGA score. The value of SIRI in assessing the risk of malnutrition in newly diagnosed stage IV lung cancer patients were

基金项目:江苏省研究型医院学会精益化用药专项科研项目(JY202233)

作者单位:1.南通市肿瘤医院急诊科,江苏,南通 226361

2.南通市肿瘤医院重症监护室,江苏,南通 226361

3.南通市肿瘤医院放疗科,江苏,南通 226361

*通信作者:缪愿戌, E-mail:mys8201@163.com

evaluated by ROC analysis, and the influencing factors of malnutrition risk in newly diagnosed stage VI lung cancer patients were explored through multivariate logistic regression. **Results** The SIRI in the malnutrition group was higher compared to the non-malnutrition group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). SIRI was positively correlated with the PG-SGA score in newly diagnosed stage VI lung cancer patients ($r=0.579$, $P<0.001$). The AUC (95% CI) for neutrophil count, monocyte count, lymphocyte count, and SIRI in assessing of malnutrition risk in newly diagnosed stage VI lung cancer patients were 0.726 (0.681~0.776), 0.813 (0.763~0.862), 0.741 (0.791~0.786), and 0.939 (0.894~0.984), respectively. The proportions of patients aged ≥ 55 years old, BMI <18.5 kg/m², monthly income <2 000 yuan, and ferritin level in the malnutrition group were higher than those in the non-malnutrition group, while the albumin level was lower than that in the non-malnutrition group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). BMI <18.5 kg/m² ($OR=2.573$, 95%CI: 1.355~4.884), monthly income <2 000 yuan ($OR=2.155$, 95%CI: 1.214~3.828), and SIRI $\geq 3.1\times 10^9/L$ ($OR=3.377$, 95%CI: 1.772~6.436) were identified as risk factors for malnutrition in newly diagnosed patients with stage IV lung cancer, the difference is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** High SIRI values are closely associated with an increased risk of malnutrition in newly diagnosed stage VI lung cancer patients and can serve as an independent risk factor.

[KEY WORDS] Lung tumor; Systemic inflammatory response index; Malnutrition

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其病死率居高不下,特别是初诊即为IV期的患者,预后极差^[1]。由于肿瘤的代谢改变、患者食欲下降及恶病质等因素综合作用,营养不良的风险在恶性肿瘤患者中尤为突出。营养不良会导致肺癌患者免疫功能下降、治疗耐受性差、并发症增多以及整体生存期缩短^[2]。因此,早期识别和干预对于改善患者预后至关重要。在营养不良的发生过程中,炎症反应发挥着重要作用。研究表明^[3],全身炎症反应指数(systemic inflammatory response syndrome, SIRI)与多种恶性肿瘤的预后密切相关,尤其是在评估患者的炎症状态和免疫功能方面具有重要的临床价值。相关结肠癌的研究发现^[4],术前预后营养指数与全身炎症反应标志物呈正相关,其高值提示患者具有较差的预后和较高的营养不良风险。本研究主要探讨初诊IV期肺癌患者SIRI与其营养不良风险之间的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年11月于南通市肿瘤医院初诊为IV期肺癌的102例患者作为研究对象。纳入标准:①影像学检查观察到特征性肺病灶,并经病理学确诊为肺癌^[5],TNM分期为IV期;②入院前未接受过任何抗癌治疗和营养治疗;③年龄 >18 岁;④患者/家属知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②存在慢性炎症疾病以及全身性免疫性疾病者;③重要器官功能障碍者;

④入院前1个月发生急性心脑血管事件者;⑤吸毒史。本研究已经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、婚姻状况、病理类型、文化程度、吸烟史、饮酒史、月收入、白蛋白水平、铁蛋白水平、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数等。

1.2.2 血清指标检测

入院48 h内采集所有受试者空腹静脉血4 mL。采用全自动血细胞分析仪(仪器:南京贝登医疗股份有限公司)检测中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞计数,并计算SIRI, SIRI=中性粒细胞计数 \times 单核细胞计数/淋巴细胞计数^[6]。

1.2.3 分组标准

入院时根据PG-SGA评分^[7]将患者分入非营养不良组与营养不良组。PG-SGA量表由患者自评和医务人员评估两部分组成。患者自评部分包括体重、摄食情况、症状、活动及身体功能;医务人员评估部分包括疾病与营养需求的关系、代谢、体格检查。两部分相加得分越高说明营养状况越差,将PG-SGA评分 <4 分分入非营养不良组,PG-SGA评分 ≥ 4 分分入营养不良组。

1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件分析数据。呈正态分布计量资料使用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用Pearson相关分析探讨SIRI与PG-SGA评分的关系,采用

受试者工作特性(ROC)曲线评价 SIRI 对初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的评估价值,进一步通过多因素 Logistic 逐步回归分析探讨初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SIRI 比较

营养不良组患者的 SIRI 高于非营养不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 SIRI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	单核细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	SIRI($\times 10^9/L$)
非营养不良组	62	3.19±0.62	0.39±0.11	1.03±0.20	1.21±0.23
营养不良组	40	4.53±0.84	0.76±0.14	0.69±0.13	4.99±0.95
t 值		9.255	14.884	9.523	30.069
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 初诊Ⅳ期肺癌患者 SIRI 与 PG-SGA 评分的关系

初诊Ⅳ期肺癌患者 SIRI 与 PG-SGA 评分呈正相关($r=0.579, P<0.001$)。

2.3 SIRI 对初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的评估价值

中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数以及 SIRI 评估初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的 AUC(95% CI)分别为 0.726(0.681~0.776)、0.813(0.763~0.862)、0.741(0.791~0.786)、0.939(0.894~0.984)。见表 2、图 1。

表 2 SIRI 对初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的评估价值
Table 2 Evaluation value of SIRI for malnutrition risk in newly diagnosed stage IV lung cancer patients

检测指标	AUC	95% CI	截点值 ($\times 10^9/L$)	特异度	灵敏度
中性粒细胞计数	0.726	0.681~0.776	3.86	0.524	0.904
单核细胞计数	0.813	0.763~0.862	0.58	0.656	0.904
淋巴细胞计数	0.741	0.791~0.786	0.86	0.636	0.904
SIRI	0.939	0.894~0.984	3.1	0.858	0.834

2.4 初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的单因素分析

营养不良组年龄 ≥ 55 岁、BMI <18.5 kg/m²、月收入 <2000 元比例和铁蛋白水平高于非营养不良组,白蛋白水平低于非营养不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

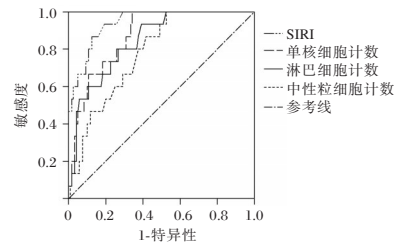


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

表 3 初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的单因素分析
[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 3 Univariate analysis of malnutrition risk in patients with stage IV lung cancer initially diagnosed [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	非营养不良组 (n=62)	营养不良组 (n=40)	χ^2/χ^2 值	P 值
性别			0.339	0.560
男	30(48.39)	17(42.50)		
女	32(51.61)	23(57.50)		
年龄			3.981	0.046
≥ 55 岁	48(77.42)	37(92.50)		
<55 岁	14(22.58)	3(7.50)		
BMI			12.883	<0.001
≥ 18.5 kg/m ²	60(96.77)	29(72.50)		
<18.5 kg/m ²	2(3.23)	11(27.50)		
婚姻状况			0.126	0.723
已婚	35(58.06)	24(60.00)		
未婚/离异/丧偶	27(43.55)	16(40.00)		
病理类型			0.228	0.633
鳞癌	19(30.65)	12(30.00)		
腺癌	28(45.16)	20(50.00)		
小细胞癌	7(11.29)	5(12.50)		
其他	8(12.90)	3(7.50)		
文化程度			0.577	0.448
小学	35(56.45)	24(60.00)		
初中	13(20.97)	11(27.50)		
高中及以上	14(22.58)	5(12.50)		
月收入			12.474	<0.001
≥ 2000 元	36(58.06)	9(22.50)		
<2000 元	26(41.94)	31(77.50)		
吸烟史			0.198	0.656
有	18(29.03)	10(25.00)		
无	44(70.97)	30(75.00)		
饮酒史			0.039	0.844
有	15(24.19)	9(22.50)		
无	47(75.81)	31(77.50)		
白蛋白水平(g/L)	37.84±4.92	34.25±4.08	3.839	<0.001
铁蛋白(ng/mL)	239.52±45.27	423.78±80.43	14.791	<0.001

2.5 初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的多因素 Logistic 回归分析

将初诊Ⅳ期肺癌患者营养状况作为因变量(非营养不良=0、营养不良=1),将单因素分析有意义的指标和 SIRI 作为自变量进行多因素

Logistic 逐步回归分析,结果显示,BMI<18.5 kg/m² (OR=2.573,95%CI:1.355~4.884),月收入<2 000 元 (OR=2.155,95%CI:1.214~3.828),SIRI≥3.1×10⁹/L

(OR=3.377,95%CI:1.772~6.436)是初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的影响因素(P<0.05)。见表4。

表4 初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of malnutrition risk in initially diagnosed stage IV lung cancer patients

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ ² 值	P 值	OR(95% CI)值
BMI	≥18.5 kg/m ² =0;<18.5 kg/m ² =1	0.945	0.327	8.352	0.004	2.573(1.355~4.884)
月收入	<2 000 元=0;≥2 000 元=1	0.768	0.293	6.870	0.009	2.155(1.214~3.828)
SIRI	<3.1×10 ⁹ /L=0;≥3.1×10 ⁹ /L=1	1.217	0.329	13.683	<0.001	3.377(1.772~6.436)

3 讨论

据统计^[8],约40%的肺癌患者会发生营养不良,严重影响患者的生存期和生活质量。同时,肿瘤释放的炎症因子和代谢产物不仅会增加能量消耗,还会影响蛋白质、脂肪和碳水化合物的正常代谢,进一步加剧营养不良^[9]。因此,寻找有效的风险筛查工具,尽早发现存在营养不良风险者,对晚期肺癌患者总体预后至关重要。

在肿瘤患者中,高水平的中性粒细胞往往与预后不良相关;单核细胞在炎症反应和组织修复过程中起重要作用,其数量增加常见于慢性炎症和部分恶性肿瘤;淋巴细胞在维持机体免疫平衡中发挥关键作用,低水平的淋巴细胞提示机体免疫功能低下^[10]。肿瘤的生长和扩散常伴随着显著的炎症反应,过度炎症反应会对机体造成损伤,SIRI可作为评估肿瘤负荷和治疗反应的重要指标^[11-12]。徐敏等^[13]的研究显示,SIRI值、营养状况评分均与结肠癌分期、分化程度、神经侵犯以及低生存率有关,可预测结肠癌患者的预后。

本研究发现,营养不良组患者SIRI高于非营养不良组,提示高SIRI与患者营养不良风险密切相关。进一步研究发现,初诊Ⅳ期肺癌患者SIRI与PG-SGA评分呈正相关,表明炎症反应在其中可能起到重要作用。分析其原因,中性粒细胞是机体应对感染和炎症反应的主要细胞类型,肺癌患者的肿瘤组织坏死和感染常常会引发显著的炎症反应,导致中性粒细胞数量增加。高水平的中性粒细胞不仅消耗大量的营养物质以维持其增殖和功能,还会通过释放各种炎症介质,导致机体的代谢紊乱和能量消耗增加^[14]。持续的高能量消耗和代谢负担使得患者更容易出现营养不良。而单核细胞在慢性炎症和肿瘤微环境中扮演着重要角色,肺癌患者伴随着慢性炎症状态,单核细胞数量

增多。肿瘤细胞和单核细胞的相互作用促进了炎症因子的释放,不仅影响肿瘤的生长和扩散,还会干扰正常的代谢过程,导致营养吸收和利用效率下降。此外,单核细胞还可以分化为巨噬细胞,进一步参与炎症反应,增加营养不良的风险。肺癌患者的淋巴细胞计数通常会因肿瘤相关的免疫抑制而降低,淋巴细胞水平低表明患者的免疫功能受到损害,从而增加了感染和其他并发症的风险,不仅会直接影响患者的健康状况,也间接导致营养不良的发生^[15]。

ROC曲线结果显示,SIRI评估初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的AUC为0.939,说明SIRI具有良好临床价值。多因素分析显示,BMI<18.5 kg/m²,月收入<2 000元也是初诊Ⅳ期肺癌患者营养不良风险的影响因素。对于此类患者,临床上应提高警惕,以降低相关风险。

综上所述,高SIRI值与初诊Ⅳ期肺癌患者的营养不良风险密切相关,而且是其独立危险因素。

参考文献

- [1] Vachani A, Carroll NM, Simoff MJ, et al. Stage Migration and Lung Cancer Incidence After Initiation of Low-Dose Computed Tomography Screening [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(12): 1355-1364.
- [2] Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 1980.
- [3] Wang T, Zhang D, Tang D, et al. The role of systemic inflammatory response index (SIRI) and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(9): 5627-5636.
- [4] Peng J, Zhang R, Zhao Y, et al. Ⅲ期结肠癌患者术前预后营养指数的预后价值及其与全身炎症反应标志物的相关性[J]. 癌症, 2019, 38(1): 10-22.

(下转第2160页)

血清 Gal-13、FGF-21 水平诊断子痫前期和评估病情的价值

康辉¹ 薄耀杨¹ 王纯静¹ 张赞¹ 雷晓娟^{2*}

[摘要] 目的 观察子痫前期患者血清半乳糖凝集素-13(Gal-13)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)表达情况,探讨 Gal-13、FGF-21 诊断子痫前期和评估病情的价值。方法 纳入 2020 年 12 月至 2023 年 10 月期间延安大学咸阳医院收治 95 例子痫前期患者为子痫前期组,收集患者一般资料,根据病情程度分为轻度组 52 例和中/重度组 43 例;选取同期 92 名正常孕妇为健康对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 Gal-13、FGF-21 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期的诊断价值及对子痫前期病情程度的评估价值;采用多因素 Logistic 回归分析子痫前期病情程度的影响因素。结果 子痫前期组血清 FGF-21 水平高于健康对照组, Gal-13 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Gal-13、FGF-21 水平单独及二者联合诊断子痫前期的 AUC 分别为 0.780、0.848、0.884。中/重度组年龄 >30 岁比例、体质量指数 >23 kg/m²比例及血清 FGF-21 水平高于轻度组, Gal-13 水平低于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Gal-13、FGF-21 水平单独及二者联合评估子痫前期病情程度的 AUC 分别为 0.856、0.784、0.919。Gal-13 >9.39 ng/mL 是子痫前期病情程度发展为中/重度的保护因素($P<0.05$), FGF-21 >270.76 μg/L 是子痫前期病情程度发展为中/重度的独立危险因素($P<0.05$)。结论 子痫前期患者血清 Gal-13 水平降低, FGF-21 水平升高,二者联合检测可有效诊断子痫前期,同时可对疾病程度进行评估。

[关键词] 子痫前期; 半乳糖凝集素-13; 成纤维细胞生长因子-21

The value of serum Gal-13 and FGF-21 levels in diagnosing preeclampsia and evaluating the condition

KANG Hui¹, BO Yaoyang¹, WANG Chunjing¹, ZHANG Zan¹, LEI Xiaojuan^{2*}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang, Shaanxi, China, 712000; 2. Department of Gynecology, General Global Xi'an Xihang Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710021)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the expression of serum galectin-13 (Gal-13) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) in patients with preeclampsia and explore the value of Gal-13 and FGF-21 in diagnosing preeclampsia and evaluating the condition of preeclampsia. **Methods** A total of 95 patients with preeclampsia admitted to Xianyang Hospital of Yan'an University from December 2020 to October 2023 were included in the preeclampsia group. The general data of patients were collected, and patients were divided into a mild group (52 cases) and a moderate/severe group (43 cases) according to the severity of the disease. Meanwhile, 92 normal pregnant women were selected for the healthy control group. The levels of Gal-13 and FGF-21 in serum were detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The diagnostic value of serum Gal-13 and FGF-21 levels in preeclampsia, and the evaluation value for the severity of preeclampsia, were analyzed using the ROC curve. Multivariate logistic regression analysis was applied to examine the influencing fac-

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-519)

作者单位:1. 延安大学咸阳医院妇产科,陕西,咸阳 712000

2. 通用环球西安西航医院妇科,陕西,西安 710021

*通信作者:雷晓娟, E-mail:leixiaojuan2000@163.com

tors of the severity of preeclampsia. **Results** The serum FGF-21 level in the preeclampsia group was higher than that in the healthy control group, while the serum Gal-13 level was lower than that in the healthy control group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). The AUC for diagnosing preeclampsia using serum Gal-13 and FGF-21 levels alone or in combination was 0.780, 0.848, and 0.884, respectively. The proportions of individuals over 30 years old, with a body mass index $>23 \text{ kg/m}^2$, with moderate/severe preeclampsia were higher than those in the mild group. The level of Gal-13 was lower compared to the in mild group. These differences are statistically significant ($P<0.05$). The AUC for serum Gal-13 and FGF-21 levels in evaluating the severity of preeclampsia was 0.856, 0.784, and 0.919, respectively. Gal-13 $>9.39 \text{ ng/mL}$ was found to be a protective factor for the severity of preeclampsia progressing to moderate/severe ($P<0.05$), while an FGF-21 $>270.76 \text{ } \mu\text{g/L}$ was identified as an independent risk factor for the severity of preeclampsia progressing to moderate/severe ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum Gal-13 in patients with preeclampsia is decreased, while the level of FGF-21 is increased. The combined detection of the two markers can effectively diagnose preeclampsia and evaluate the severity of the disease.

[KEY WORDS] Preeclampsia; Galectin-13; Fibroblast growth factor-21

子痫前期是一种妊娠期特异性疾病,其标志性特征包括高血压和内皮功能障碍^[1]。子痫前期可导致广泛的末端器官损伤,且可能会导致早产及其他不良妊娠结局发生,是全球孕产妇死亡率增加的重要因素^[2]。目前已发现许多子痫前期的生物标志物,对于子痫前期的早期诊断、治疗效果监测有重要意义。半乳糖凝集素-13(galectin-13, Gal-13)是参与胎盘植入、母体动脉重塑和胎盘炎症过程的半乳糖凝集素成员,其在缺血性异常妊娠疾病中表达降低^[3]。成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor-21, FGF-21)是一种参与葡萄糖和脂质代谢的内分泌因子,正常妊娠妇女中 FGF-21 水平较低,但在子痫前期妇女中其水平升高^[4]。本文将分析 Gal-13、FGF-21 在子痫前期孕妇血清中的表达情况,探究血清 Gal-13、FGF-21 诊断子痫前期和评估病情的作用,旨在为预防和改善不良妊娠结局提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 12 月至 2023 年 10 月期间延安大学咸阳医院收治的 95 例子痫前期患者为子痫前期组,平均年龄(30.62 ± 4.13)岁,根据患者病情程度^[5]分为轻度组 52 例和中/重度组 43 例;选取同期 92 名正常孕妇为健康对照组。本研究已获得医院临床伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①子痫前期患者诊断及疾病严重程度评估均符合相关诊断标准^[5-6];②妊娠前体检健康;③单胎妊娠。排除标准:①有感染性疾病、过敏性疾病、自身免疫系统疾病者;②合并妊娠期糖尿病、妊

娠期胆内淤积症等其他妊娠期合并症者;③有甲状腺疾病、前置胎盘、宫颈机能不全、恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 血清 Gal-13、FGF-21 水平检测

采集研究对象晨起空腹血液样本 5 mL,静置 1 h 后 3 000 r/min 转速离心 15 min,离心半径 10 cm,取上层血清转移至干燥 EP 管中,并置于 -80°C 冰箱。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 Gal-13(上海博湖生物科技有限公司,货号: BH-H9611)、FGF-21(北京索莱宝科技有限公司,货号: SEKH-0176)水平,均严格参照试剂盒说明进行操作。

1.2.2 一般资料收集

收集子痫前期组一般资料,包括:年龄、分娩孕周、体质指数、孕次、产次、居住地。

1.2.3 观察指标

比较健康对照组与子痫前期组血清 Gal-13、FGF-21 水平;分析血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期的诊断价值;比较不同病情程度子痫前期患者临床资料及血清 Gal-13、FGF-21 水平;分析血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期病情程度的评估价值;分析子痫前期病情程度的影响因素。

1.3 统计学处理

应用软件 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。采用 K-S 法和 Bartlett 法对计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,数据均服从正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析血清 Gal-13、FGF-

21水平对子痫前期的诊断价值及对子痫前期病情程度的评估价值,AUC比较采用Z检验;采用多因素 Logistic 回归分析检验子痫前期病情程度的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与子痫前期组血清 Gal-13、FGF-21 水平比较

子痫前期组血清 FGF-21 水平高于健康对照组, Gal-13 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 健康对照组与子痫前期组血清 Gal-13、FGF-21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Gal-13 and FGF-21 levels between healthy control group and preeclampsia group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Gal-13 (ng/mL)	FGF-21 ($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	92	12.55 \pm 3.19	212.54 \pm 50.25
子痫前期组	95	9.72 \pm 2.05	289.47 \pm 69.14
t 值		7.240	8.680
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示, 血清 Gal-13、FGF-21 水平单独及二者联合诊断子痫前期的 AUC 分别为 0.780、0.848、0.884, 联合诊断 AUC 显著高于 Gal-13、FGF-21 单独诊断 AUC ($Z=4.903$ 、 1.697 , $P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of serum Gal-13 and FGF-21 levels in preeclampsia

变量	AUC	95% CI	敏感度	特异度	截断值
Gal-13	0.780	0.712~0.848	0.916	0.598	10.74 ng/mL
FGF-21	0.848	0.794~0.902	0.800	0.772	245.99 $\mu\text{g/L}$
二者联合	0.884	0.837~0.931	0.674	0.891	

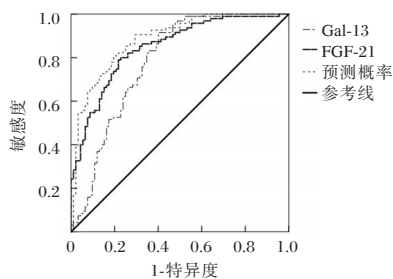


图 1 血清 Gal-13、FGF-21 水平诊断子痫前期的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of serum Gal-13 and FGF-21 levels in the diagnosis of preeclampsia

2.3 不同病情程度子痫前期患者临床资料及血清 Gal-13、FGF-21 水平比较

轻度组与中/重度组分娩孕周、孕次、产次、居住地比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中/重度组年龄>30岁比例、体质量指数>23 kg/m²比例及血清 FGF-21 水平高于轻度组, Gal-13 水平低于轻度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情程度子痫前期患者临床资料及血清 Gal-13、FGF-21 水平比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Comparison of clinical data and serum Gal-13 and FGF-21 levels in patients with preeclampsia with different disease levels [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

指标	轻度组 (n=52)	中/重度组 (n=43)	t/ χ^2 值	P 值
年龄			8.799	0.003
≤30 岁	29 (55.77)	11 (25.58)		
>30 岁	23 (44.23)	32 (74.42)		
分娩孕周			0.037	0.848
≤37 周	28 (53.85)	24 (55.81)		
>37 周	24 (46.15)	19 (44.19)		
体质量指数			8.466	0.004
≤23 kg/m ²	30 (57.69)	12 (27.91)		
>23 kg/m ²	22 (42.31)	31 (72.09)		
孕次			0.245	0.621
≤2 次	34 (65.38)	26 (60.47)		
>2 次	18 (34.62)	17 (39.53)		
产次			1.106	0.293
≤2 次	39 (75.00)	28 (65.12)		
>2 次	13 (25.00)	15 (34.88)		
居住地			0.054	0.816
城镇	29 (55.77)	25 (58.14)		
农村	23 (44.23)	18 (41.86)		
Gal-13 (ng/mL)	11.02 \pm 2.12	8.15 \pm 1.76	7.084	<0.001
FGF-21 ($\mu\text{g/L}$)	252.70 \pm 49.53	333.92 \pm 60.78	7.178	<0.001

2.4 血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期病情程度的评估价值

ROC 曲线分析结果显示, 血清 Gal-13、FGF-21 水平单独及二者联合评估子痫前期病情程度的 AUC 分别为 0.856、0.784、0.919, 联合评估 AUC 显著高于 Gal-13、FGF-21 单独评估 AUC ($Z=1.650$ 、 3.536 , $P<0.05$)。见表 4、图 2。

表 4 血清 Gal-13、FGF-21 水平对子痫前期病情程度的评估价值

Table 4 Value of serum Gal-13 and FGF-21 levels in evaluating the severity of preeclampsia

变量	AUC	95% CI	敏感度	特异度	截断值
Gal-13	0.856	0.780~0.933	0.791	0.827	9.39 ng/mL
FGF-21	0.784	0.692~0.876	0.814	0.654	270.76 $\mu\text{g/L}$
二者联合	0.919	0.867~0.972	0.744	0.942	

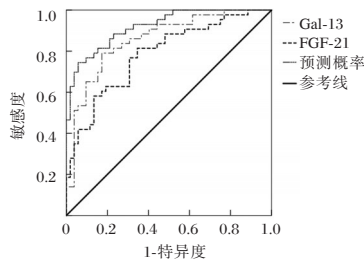


图2 血清 Gal-13、FGF-21 水平评估子痫前期病情程度的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of serum Gal-13 and FGF-21 levels to assess the severity of preeclampsia

2.5 子痫前期病情程度影响因素的 Logistic 回归分析

以子痫前期病情程度是否发展为中/重度因变量,以 Gal-13、FGF-21、年龄、体质量指数为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, Gal-13 > 9.39 ng/mL 是子痫前期病情程度发展为中/重度的保护因素 ($P < 0.05$), FGF-21 > 270.76 $\mu\text{g/L}$ 是子痫前期病情程度发展为中/重度的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

子痫前期是一种妊娠高血压疾病,伴慢性免疫功能障碍和炎症,促炎细胞因子水平升高,免疫调节因子降低^[7]。子痫前期会导致一系列并发症,包括慢性高血压、心血管并发症和肾脏并发症。Gal-13 以内皮细胞依赖的方式促进妊娠期间子宫动脉和静脉扩张,蜕膜 Gal-13 聚集体可充当诱导白细胞凋亡的诱饵,影响妊娠期间免疫耐受。本研究结果显示,子痫前期患者血清 Gal-13 水平显著低于健康孕妇。Sammar 等^[8]研究表明,妊娠早期 Gal-13 水平是预测子痫前期发生风险的生物标志物之一。结合既往研究分析,推测血清 Gal-13 水平下降可能参与子痫前期发病。分析原因:血清 Gal-13 水平过低降低了妊娠期间子宫动脉和静脉扩张,不利于母体对妊娠的免疫耐受,导致子痫前期发生。此外,本研究发现 Gal-13 对子痫前期

有较高的诊断效能。陈媛等^[9]研究显示, Gal-13 可能参与了妊娠期糖尿病的发生发展,具有重要的诊断价值。本研究随子痫前期患者病情加重,血清 Gal-13 水平进一步降低,其表达降低是子痫前期病情程度发展为中/重度的影响因素。ROC 曲线结果显示, Gal-13 评估子痫前期病情程度的 AUC 为 0.856,当 Gal-13 水平低于 9.39 ng/mL 时,警示临床应针对性采取干预措施。符剑花等^[10]研究结果发现, Gal-13 评估妊娠期糖尿病患者不良妊娠的 AUC 为 0.779。推测 Gal-13 对于子痫前期疾病进展的评估价值较高,后期需大样本研究验证。

FGF-21 可促进葡萄糖吸收、改善胰岛功能,其循环水平与胰岛素抵抗状态、氧化应激、血管生成及炎症密切相关^[11]。此外, FGF-21 可刺激脂肪组织中脂肪分解,且能降低肝脏和全身脂质水平^[12]。李彩霞等^[13]研究显示,妊娠期高血压孕妇血清 FGF-21 水平升高。本研究结果中,子痫前期患者血清 FGF-21 水平升高,且随着子痫前期疾病进展为中/重度,血清 FGF-21 水平进一步升高。Jiang 等^[14]研究结果同样显示, FGF-21 在子痫前期患者中表达升高,且其水平升高与血压、血脂水平相关。结合既往研究分析,推测血清 FGF-21 水平升高可能影响孕妇机体循环中脂质代谢,参与子痫前期发生。此外,本研究 ROC 曲线分析结果显示, FGF-21 在子痫前期疾病诊断及病情评估中均有重要作用,其评估子痫前期病情程度的 AUC 为 0.784。高丽欣等^[15]研究结果中, FGF-21 评估子痫前期病情严重程度的 AUC 为 0.851,高于本研究。分析认为可能与本研究纳入病例数较少有关,今后将扩大样本量进行对比研究。进一步研究显示, FGF-21 与 Gal-13 联合后诊断子痫前期和评估病情程度的价值高于量指标单独诊断,提示临床可将 Gal-13、FGF-21 联合作为子痫前期的生物预测指标,为临床治疗提供参考。

综上,子痫前期患者血清 Gal-13 低表达, FGF-21 高表达,二者联合可有效诊断子痫前期和评估病情严重程度。

表 5 子痫前期病情程度影响因素的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of factors influencing the severity of preeclampsia

影响因素	赋值	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
Gal-13	>9.39 ng/mL=0, ≤9.39 ng/mL=1	-0.217	0.082	6.998	0.008	0.805	0.685~0.945
FGF-21	≤270.76 $\mu\text{g/L}$ =0, >270.76 $\mu\text{g/L}$ =1	1.008	0.335	9.046	0.003	2.739	1.420~5.281
年龄	≤30 岁=0, >30 岁=1	0.108	0.129	0.700	0.403	1.114	0.865~1.434
体质量指数	≤23 kg/m^2 =0, >23 kg/m^2 =1	0.088	0.131	0.451	0.502	1.092	0.845~1.412

参考文献

- [1] 李晶晶, 吕淑敏. 子痫前期患者血浆 β -HCG、PLGF、E2 水平变化及临床意义[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(2):29-32
- [2] Kilic D, Guler T, Sevçican CI, et al. Severe Preeclampsia is Associated with Functional and Structural Cardiac Alterations: A Case-control Study [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2022, 226(1):41-47.
- [3] Vasilache LA, Carauleanu A, Socolov D, et al. Predictive performance of first trimester serum galectin-13/PP-13 in preeclampsia screening: A systematic review and meta-analysis [J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6):370-378.
- [4] Buell-Acosta JD, Garcés MF, Parada-Bañós AJ, et al. Maternal Fibroblast Growth Factor 21 Levels Decrease during Early Pregnancy in Normotensive Pregnant Women but Are Higher in Preeclamptic Women - A Longitudinal Study [J]. Cells, 2022, 11(14):2251-2265.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4):227-238.
- [6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学. 9版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [7] 喻红彪, 史梦丹, 姚静, 等. 孕期中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值预测子痫前期的价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2022, 53(6):1039-1044.
- [8] Sammar M, Drobnjak T, Mandala M, et al. Galectin 13 (PP13) Facilitates Remodeling and Structural Stabilization of Maternal Vessels during Pregnancy [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13):3192-3209.
- [9] 陈媛, 张家佳, 肖雄, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织和血清 Gal-13, TBX5, FGF19 表达水平与妊娠结局的关系 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8):624-630.
- [10] 符剑花, 霍娟, 韩燕媚, 等. 血清 Gal-13 和 GLP-1 及 VEGF 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值 [J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(12):2140-2146.
- [11] 卢俊如, 侯凯文, 王德英. LECT2, FGF21 水平在 T2DM 伴 NAFLD 患者中的变化及其临床意义 [J]. 医学分子生物学杂志, 2024, 21(3):270-274.
- [12] 赵春楠, 张泽智, 苏东峰, 等. 2 型糖尿病患者 FGF-21, OC 及 ucOC 水平与血脂代谢的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8):1304-1307.
- [13] 李彩霞, 贾玉芳, 周琴, 等. FGF21 在妊娠期高血压孕妇血清中的表达及意义 [J]. 贵州医药, 2022, 46(1):17-19.
- [14] Jiang L, Zhou Y, Huang Q. Serum fibroblast growth factor 21 level is increased in pre-eclampsia patients: Association with blood pressure and lipid profile [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(1):375-381.
- [15] 高丽欣, 张玉媛, 李烁, 等. 子痫前期患者血清 CXCL16, FGF21 表达水平及临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(8):1102-1106.
-
- (上接第 2155 页)
- [5] Tan F, Bi N, Zhang H, et al. External validation of the eighth edition of the TNM classification for lung cancer in small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2022, 170: 98-104.
- [6] 严征远, 张恒, 尹光平. 术前纤维蛋白原与白蛋白比值联合全身炎症反应指数对可切除胃癌患者预后的评估价值 [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(4):266-270.
- [7] Henriksen C, Thoresen L, Fjølsete B, et al. Linguistic and content validation of the translated and culturally adapted PG-SGA, as perceived by Norwegian cancer patients and health-care professionals [J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 38: 178-184.
- [8] Bullock AF, Greenley SL, McKenzie GAG, et al. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis [J]. Eur J Clin Nutr, 2020, 74(11): 1519-1535..
- [9] Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 1980.
- [10] Schietroma M, Romano L, Schiavi D, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as predictor of anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer [J]. Surg Oncol, 2022, 43: 101791.
- [11] Pühr HC, Weirauch CC, Selimi F, et al. Systemic inflammatory biomarkers as prognostic tools in patients with gastroesophageal adenocarcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(19): 17081-17091.
- [12] Mureşan AV, Hălmăciu I, Arbănaşi EM, et al. Prognostic Nutritional Index, Controlling Nutritional Status (CONUT) Score, and Inflammatory Biomarkers as Predictors of Deep Vein Thrombosis, Acute Pulmonary Embolism, and Mortality in COVID-19 Patients [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(11): 2757.
- [13] 徐敏, 王彦舟, 张华. 全身炎症反应指数联合控制营养状况评分对结肠癌患者预后的预测价值 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11): 1558-1562+1566.
- [14] 洪文斌, 胡竑韡. NLR、PLR 在甲状腺良恶性结节及自身免疫性甲状腺炎诊断中的应用价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 643-646+655..
- [15] 张丽, 冯杰, 王琼. 紫杉醇、顺铂同步化疗联合早期营养指导对食管癌根治术后患者免疫功能及营养状况的影响 [J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(5): 32-35.

血清铁蛋白、Cys-C及二者联合对维持性血液透析患者血管钙化的评估价值

朱沈青 王红梅 李洪玉 王燕琴*

[摘要] 目的 探讨血清铁蛋白、胱抑素 C(Cys-C)及二者联合对维持性血液透析(MHD)患者血管钙化的评估价值。方法 选取2020年1月至2023年8月上海市奉贤区中心医院收治的136例MHD患者,根据是否发生血管钙化分为钙化组93例、无钙化组43例,根据血管钙化程度将钙化组分为轻度组29例、中度组46例、重度组18例。采用Pearson相关性分析探讨MHD合并血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平与血钙、血磷的相关性;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清铁蛋白、Cys-C对MHD患者血管钙化的预测价值。结果 钙化组透析龄大于无钙化组,血钙、血磷、铁蛋白、Cys-C水平高于无钙化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清铁蛋白、Cys-C水平:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,MHD合并血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平与血钙、血磷均呈正相关($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,血清铁蛋白、Cys-C及二者联合预测MHD患者血管钙化的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为0.866(0.851~0.917)、0.752(0.701~0.803)、0.901(0.850~0.952),截点值分别为272.48 ng/mL、1.54 mg/L,特异度分别为0.652、0.560、0.869,灵敏度分别为0.904、0.904、0.855。结论 血清铁蛋白、Cys-C水平升高与MHD患者血管钙化有关,可作为MHD患者血管钙化的预测因子,且二者联合预测的效能更高。

[关键词] 维持性血液透析;血管钙化;铁蛋白;胱抑素C

The value of serum ferritin, Cys-C and their combination on vascular calcification in maintenance hemodialysis

ZHU Shenqing, WANG Hongmei, LI Hongyu, WANG Yanqin*

(Department of Hemodialysis, Fengxian District Central Hospital, Shanghai, China, 201406)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of serum ferritin, cystatin C (Cys-C), and their combination in evaluating vascular calcification in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 136 MHD cases in our hospital from January 2020 to August 2023 were selected. The cases were divided into a calcification group (93 cases) and a non-calcification group (43 cases) based on the presence of vascular calcification. Additionally, the cases were further categorized into mild (29 cases), moderate (46 cases) and severe (18 cases) groups based on the degree of vascular calcification. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between serum ferritin, Cys-C levels, blood calcium, and blood phosphorus in MHD cases with VC. The predictive value of serum ferritin and Cys-C for VC in MHD cases was assessed using ROC analysis. **Results** The age of dialysis for the calcified group is higher than that of the non-calcified group. Additionally, the levels of blood calcium, blood phosphorus, and ferritin in the calcified group were higher compared to the non-calcified group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of serum ferritin and Cys-C were found to be lower in the mild group, followed by the moderate group and the severe group, with significant differences ($P<0.05$). Furthermore, serum ferritin and Cys-C levels showed a

基金项目:上海市科学技术委员会项目(21YE143700)

作者单位:上海市奉贤区中心医院血透室,上海 201406

*通信作者:王燕琴, E-mail:Wwangyq66@163.com

positive correlation with serum calcium and blood phosphorus in MHD patients with vascular calcification ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) (95%CI) of serum ferritin, Cys-C, and their combination for predicting vascular calcification in MHD patients was 0.866 (0.851~0.917), 0.752 (0.701~0.803), and 0.901 (0.850~0.952), respectively. The respective cut-off values were 272.48 ng/mL and 1.54 mg/L. The specificity for serum ferritin, Cys-C, and their combination was 0.652, 0.560, and 0.869, respectively, while the sensitivity was 0.904, 0.904, and 0.855, respectively. **Conclusion** Increased levels of serum ferritin and Cys-C are correlated with vascular calcification in MHD patients. These markers can be used as predictors of vascular calcification in MHD patients, and their combined predictive efficiency is higher.

[KEY WORDS] Maintenance hemodialysis; Vascular calcification; Ferritin; Cystatin C

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是治疗终末期肾脏病患者的一种手段,可以延长患者的生存时间,提高生活质量^[1]。血管钙化是MHD期间常见的并发症,其发病与MHD患者自身疾病、内分泌功能异常等多种因素相关,是导致患者死亡的重要原因之一^[2]。因此,早期评估MHD患者血管钙化情况,并及时进行对症干预有着非常重要的临床意义。铁蛋白又被称为储铁蛋白,主要负责人体内铁的储存、吸收及释放过程,监测其水平变化可为临床辅助诊断缺铁性贫血、肝脏疾病提供重要的参考依据^[3]。胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)是一种非糖基化蛋白质,在细胞内外环境发生改变时,其水平不会出现明显的波动,被认为是评价肾小球滤过功能的一项可靠性指标^[4]。本研究拟探讨血清铁蛋白、Cys-C及二者联合对MHD患者血管钙化的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年8月上海市奉贤区中心医院收治的136例MHD患者,男性75例,女性61例,年龄18~78岁,平均年龄(58.99±7.65)岁;体质指数(body mass index, BMI)18.5~30 kg/m²,平均BMI(21.50±3.11)kg/m²;原发疾病:慢性肾小球肾炎76例、高血压肾小动脉硬化13例、糖尿病肾病38例、其他9例。

纳入标准:①入组患者均为成年人;②按照医嘱规律透析,且透析龄不少于4个月;③患者和家属对本研究知情同意。排除标准:①合并肿瘤、免疫系统、精神等方面的疾病者;②其他明显影响血中“铁蛋白”浓度测定的因素(比如严重贫血、肝炎、系统性红斑狼疮等);③其他明显影响血中“Cys-C”浓度测定的因素(比如长期使用糖皮质激素、甲亢、冠心病等);④入组前有发生不良心脑血管

管事件者;⑤拒绝参与本次研究者。本研究已经获得本院医学伦理委员会的审核和批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过电子病历系统查阅MHD患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、原发疾病、透析龄、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血肌酐、血尿素氮、血钙、血磷。

1.2.2 实验室指标检测

MHD患者入组第二天,经外周静脉采集清晨的空腹血样标本4 mL,在转速4 000 r/min、离心半径10 cm的条件下离心12 min之后,分离上层清液,采用化学发光法检测血清铁蛋白水平。采用全自动生化分析仪检测Cys-C水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,具体操作流程参考使用说明书。

1.2.3 血管钙化评估及分组

采用简易血管钙化评分法^[5]对血管钙化进行评估,总分0~10分,其中评分0分为无血管钙化,评分1~3分为轻度血管钙化、评分4~6分为中度血管钙化、评分为7~10分为重度血管钙化。根据MHD患者是否发生血管钙化分为钙化组($n=93$)、无钙化组($n=43$);根据血管钙化程度分为轻度组($n=29$)、中度组($n=46$)、重度组($n=18$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用SNK- q 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用Pearson相关法探讨MHD合并血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平与血钙、血磷的相关性;采用受试者工作特性曲线评估血清铁蛋白、Cys-C对MHD患者血管钙

化的评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

钙化组透析龄大于无钙化组,血钙、血磷、铁蛋白、Cys-C水平高于无钙化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of general information between the two groups [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	无钙化组 ($n=43$)	钙化组 ($n=93$)	t/χ^2 值	P 值
性别(例)				
男	23(53.49)	52(55.91)		
女	20(46.51)	41(44.09)	0.070	0.791
年龄(岁)	58.44±7.71	59.25±7.79	1.261	0.229
BMI(kg/m^2)	21.68±3.06	21.42±3.02	0.168	0.869
原发疾病				
慢性肾小球肾炎	24(55.81)	52(55.91)	0.462	0.713
高血压肾小动脉硬化	4(9.30)	9(9.68)		
糖尿病肾病	12(27.91)	26(27.96)		
其他	3(6.98)	6(6.45)		
透析龄(个月)	31.02±3.45	44.19±4.57	6.398	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.16±0.84	4.28±0.89	0.273	0.789
甘油三酯(mmol/L)	1.67±0.25	1.78±0.33	0.739	0.473
LDL-C(mmol/L)	2.37±0.39	2.41±0.42	0.194	0.849
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.11	1.09±0.12	0.518	0.617
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	169.04±19.15	167.44±18.46	0.088	0.930
血尿素氮(mmol/L)	6.15±1.33	6.02±1.21	0.564	0.573
血钙(mmol/L)	1.59±0.26	2.24±0.35	10.862	<0.001
血磷(mmol/L)	1.17±0.22	1.73±0.31	10.660	<0.001
铁蛋白(ng/mL)	216.44±21.05	328.51±33.71	20.046	<0.001
Cys-C(mg/L)	1.13±0.18	1.94±0.26	18.468	<0.001

2.2 不同程度血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平比较

血清铁蛋白、Cys-C水平:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同程度血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum ferritin and Cys-C levels in patients with different degrees of vascular calcification ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	铁蛋白(ng/mL)	Cys-C(mg/L)
轻度组	29	282.44±27.19	1.52±0.25
中度组	46	327.62±34.05 ^a	2.07±0.37 ^a
重度组	18	404.72±42.57 ^{ab}	2.28±0.41 ^{ab}
F 值		72.100	33.320
P 值		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 MHD合并血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平与血钙、血磷的相关性

Pearson相关分析显示,MHD合并血管钙化患者血清铁蛋白、Cys-C水平与血钙($r=0.271, 0.315$)、血磷($r=0.404, 0.427$)均呈正相关($P<0.05$)。

2.4 血清铁蛋白、Cys-C对MHD患者血管钙化的评估价值

血清铁蛋白、Cys-C及二者联合诊断MHD患者血管钙化的曲线下面积(area under curve, AUC) 0.866、0.752、0.901。见表3、图1。

表3 血清铁蛋白、Cys-C对MHD患者血管钙化的诊断价值

Table 4 The value of serum ferritin and Cys-C for vascular calcification in MHD patients

指标	AUC	95%CI	截点值	特异度	灵敏度
铁蛋白	0.866	0.851-0.917	272.48 ng/mL	0.652	0.904
Cys-C	0.752	0.701-0.803	1.54 mg/L	0.560	0.904
二者联合	0.901	0.850-0.952		0.869	0.855

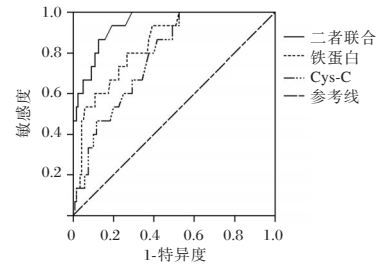


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

MHD是一种重要的肾脏替代治疗方式,主要通过替代肾脏清除机体有毒的代谢废物,从而延长患者生存时间^[6]。但随着透析龄增加,MHD患者血管钙化的发生率会逐渐升高,这不仅会影响治疗效果,还会引起多种心血管疾病,甚至导致患者死亡。目前MHD患者血管钙化的防治仍面临着重大挑战,寻找潜在的预测因子是临床研究热点。

在氧化还原反应中,高水平铁蛋白可导致循环中的活性氧增多,提高氧化应激水平,从而加重对机体的损伤^[7]。有研究发现^[8],血清铁蛋白与血液透析患者的预后有关,水平越高患者其5年全因死亡率越高。研究发现^[9],血清铁蛋白水平升高是MHD患者发生腹主动脉钙化的危险因素。本研究发现,钙化组血清铁蛋白水平高于无钙化组;轻、中、重度组血清铁蛋白水平逐渐升高;血清铁

蛋白水平与血钙、血磷呈正相关。结果说明血清铁蛋白水平升高可能与MHD患者血管钙化有关。临床研究表明^[10],铁离子能够促使低密度脂蛋白向氧化型低密度脂蛋白转化,导致巨噬细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞,从而引起血管钙化。铁蛋白是一种由铁离子和蛋白质结合形成的复合物,其水平升高提示患者体内铁代谢异常,可能间接影响血管钙化的形成与进展。同时铁蛋白参与了氧化还原反应,可促进活性氧的生成,从而加剧氧化应激反应。而在氧化应激状态下,体内积累了过量的自由基,会导致血管内皮细胞损伤,促进钙盐沉积,导致血管钙化的形成。

有研究发现^[11],Cys-C参与了冠状动脉粥样硬化进展,其水平越高说明冠状动脉病变越严重。还有研究发现^[12],Cys-C可通过刺激炎性细胞因子释放,损伤血管内皮细胞,从而参与心脏瓣膜钙化过程。张静洁等^[13]研究发现,血清Cys-C是调节钙磷代谢的重要因子,与慢性肾脏病行MHD患者的钙磷代谢紊乱有关。本研究发现,钙化组血清Cys-C水平高于无钙化组;轻、中、重度组血清Cys-C水平逐渐升高;血清Cys-C水平与血钙、血磷呈正相关。结果说明MHD患者血清Cys-C水平升高与血管钙化及严重程度有关。在生理状态下,蛋白水解酶与抗蛋白水解酶之间存在着平衡关系,血清Cys-C水平升高提示这一平衡遭到破坏,导致血管结构和功能发生改变,从而引起血管重塑^[14]。Cys-C在炎症反应中起着重要作用,可以通过调控中性粒细胞的活性,加重血管炎症,从而造成血管损伤,钙盐沉积,引起血管钙化^[15]。本研究进一步发现,血清铁蛋白、Cys-C及二者联合诊断MHD患者血管钙化的AUC分别为0.866、0.752、0.901,特异度分别为0.652、0.560、0.869。结果说明血清铁蛋白、Cys-C对MHD患者血管钙化具有一定的预测价值,且联合预测价值更高。

综上所述,血清铁蛋白、Cys-C水平升高与MHD患者血管钙化有关,可作为MHD患者血管钙化的预测因子,且二者联合预测的效能更高。

参考文献

[1] 计小静,王静一. CKD 5期维持性血液透析患者左室舒张

功能障碍的危险因素研究[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(9): 45-48.

- [2] 李东昫,孙伟,温玉,等. 高密度脂蛋白3与维持性血液透析患者血管钙化关系的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(3): 74-77.
- [3] Kuragano T, Joki N, Hase H, et al. Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients [J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0236277.
- [4] 贾晨,高俊瑞,王鹤宏. 胱抑素C对维持性血液透析患者肌肉减少症的预测价值分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(8): 709-711.
- [5] 陈雨,李旻,周华,等. 维持性血液透析患者血清IGF-1、SOST与血管钙化的关系[J]. 山东医药, 2020, 60(25): 85-88.
- [6] 王晓云,胡浩强,王珍,等. 维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 2003-2007.
- [7] 姚向飞,刘华,蔡东,等. 铁蛋白、钙、磷、甲状旁腺激素水平与维持性血液透析患者预后关系研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(3): 297-300.
- [8] Erdem E, Karatas A, Ecder T. The Relationship between Serum Ferritin Levels and 5-Year All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients[J]. Blood Purif, 2022, 51(1): 55-61.
- [9] 汪春芳,林丽,张丽娟,等. 老年营养风险指数联合血清铁蛋白水平对维持性血液透析患者腹主动脉钙化风险的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 744-748.
- [10] 吴艳,李永超,钟杰,等. 维持性血液透析患者血清铁蛋白及CD4+T CD8+T细胞与腹主动脉钙化评分的关系[J]. 西部医学, 2021, 33(1): 120-123, 129.
- [11] 刘彬彬,张月兰. 血清胱抑素C、尿微量清蛋白/尿肌酐比值与冠状动脉病变严重程度相关性分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(22): 3887-3891.
- [12] 张振华,杨海平,郝懿,等. 血清非对称二甲基精氨酸、胱抑素C在退行性钙化性主动脉瓣膜病诊断中的应用价值[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(2): 126-130.
- [13] 张静洁,石雨申,张艳霞. 血清趋化素、脂联素、胱抑素C及FGF23预测慢性肾脏病4-5期患者血液透析后钙磷代谢紊乱的价值[J]. 武警医学, 2022, 33(2): 129-133.
- [14] 王雯,窦荣花,黄静,等. 尿酸、单核细胞趋化蛋白-1及胱抑素C检测与青年脑卒中患者颅内动脉狭窄的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(1): 23-26.
- [15] 宋培. CysC、IL-6及LVEF对维持性血液透析患者发生不良心血管事件的预测价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(11): 1762-1765.

2020–2022年某三甲医院发热门诊患者病例特征及病原菌特征分析

韩露¹ 王向青¹ 李晓英¹ 韩辛² 马雯靖^{1*}

[摘要] **目的** 通过分析2020–2022年发热门诊患者病例特征及病原菌分布情况,为疾病的防治提供科学依据。**方法** 收集来自空军军医大学唐都医院发热门诊在2020年1月1日至2022年12月31日就诊的患者病历数据及实验室检查、病原学检查等临床资料,并对其病例特征和病原菌特征进行分析。**结果** 2020年–2022年期间,共纳入发热门诊的就诊患者38 901例,男性占55.03%,女性占44.97%;年龄范围14–96岁。27 563例(71.09%)发热门诊患者就诊时存在发热症状,大多数为低热患者(55.23%)。此外,最常见的4种症状依次为乏力(38.05%)、咽痛(33.24%)、咳嗽(29.49%)和头痛(24.49%)。发热到就诊的中位值为2(1,4)天,43.25%的患者在1 d内来院就诊。诊断疾病以急性上呼吸道感染最多(36.39%)。另外,9172例发热门诊患者采集病原体样本进行病原学鉴定,其中954例发热门诊患者检出病原菌,病原菌检出率10.40%(954/9 172例)。共检出1 328株病原菌,主要为细菌(93.75%),少量为真菌(6.25%)。其中革兰阴性菌(62.35%)主要以铜绿假单胞菌(19.13%)、肺炎克雷伯菌(14.31%)和大肠埃希菌(11.37%)为主。革兰阳性菌(31.40%)主要为金黄色葡萄球菌(12.80%)和肺炎链球菌(7.15%)。真菌以白假丝酵母菌(4.29%)为主。**结论** 发热门诊病例仍以常见病、多发病为主,病情复杂多变,临床医务人员应掌握发热门诊病例特征及病原菌特点,从而更有利于为患者提供及时有效的救治和疾病防控。

[关键词] 发热门诊; 病例特征; 感染性疾病; 病原菌

Analysis of the characteristics of fever outpatient cases and pathogen characteristics of fever outpatient patients in a third-class hospital from 2020 to 2022

HAN Lu¹, WANG Xiangqing¹, LI Xiaoying¹, HAN Xin², MA Wenjing^{1*}

(1. Department of Orthopedics, Tangdu Hospital, the Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710032; 2. Infection Department II of Xi'an Eighth Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710061)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the characteristics of fever outpatient cases and the distribution of pathogens from 2020 to 2022, to provide a scientific basis for disease prevention and treatment. **Method** Medical records, laboratory tests, pathogen tests, and other clinical data from the fever clinic of the Second Affiliated Hospital of the Air Force Medical University in Baqiao District were collected between January 1, 2020, and December 31, 2022. The characteristics of the cases and pathogens were analyzed. **Results** From 2020 to 2022, a total of 38,901 patients were seen in fever clinics, consisting of 55.03% males and 44.97% females, with ages ranging from 14 to 96 years old. Among the fever outpatient cases, 27,563 patients (71.09%) presented with fever symptoms, most commonly experiencing low-grade fevers (55.23%). The top four symptoms reported were fatigue (38.05%), sore throat (33.24%), cough (29.49%), and headache (24.49%). The median time from onset of fever to seeking medical treatment was 2 (1, 4) days, and 43.25% of patients sought treatment within the first day. Acute upper respiratory tract infections were the most fre-

基金项目:西安市科技计划项目(2017118SF/YX12)

作者单位:1. 空军军医大学唐都医院骨科, 陕西, 西安 710032

2. 西安市第八医院感染二科, 陕西, 西安 710061

*通信作者:马雯靖, E-mail: honeyhoney0801@163.com

quently diagnosed conditions (36.39%). Of the patients, 9,172 patients had pathogen samples collected for identification, with 954 fever outpatient patients testing positive for pathogens, resulting in a detection rate of 10.40% (954/9172 cases). A total of 1,328 pathogenic bacteria were identified, predominantly bacteria (93.75%) with a small proportion of fungi (6.25%). The most common Gram-negative bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (19.13%), *Klebsiella pneumoniae* (14.31%), and *Escherichia coli* (11.37%). Among the Gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus* (12.80%) and *Streptococcus pneumoniae* (7.15%) were the most prevalent. The main fungi identified were *Candida albicans* (4.29%). **Conclusion** Fever outpatient cases remain common and frequently encountered, often presenting with complex and variable conditions. Clinical medical personnel must have a thorough understanding of the characteristics of fever outpatient medical records and pathogenic bacteria. This knowledge is essential for providing timely and effective treatment, as well as disease prevention and control for patients.

[KEY WORDS] Fever clinic; Case characteristics; Infectious diseases; Pathogenic bacteria

发热门诊是发热监测的重要窗口,也是进行疾病防控和研究的重要基地^[1]。发热门诊的建立,最初的目的是相对集中管理发热患者,有利于对呼吸道传染病的早发现、早诊断、早隔离和早治疗,以控制传染源、预防院内感染和更好地治疗发热患者等,从而最大限度地保护非发热就诊患者^[2]。发热门诊对呼吸道传染病的防控起到了举足轻重的作用^[3]。同时,发热门诊病例主要以感染性疾病为主,而引起感染的病原菌较为复杂^[4],且近年来,随医疗技术及抗生素不断更新,感染呈现出不同特点,不同地区、医院、时间的发热门诊患者感染特点以及病原菌分布也不尽相同。因此,本研究对2020年-2022年期间就诊的发热门诊患者的临床病例资料进行收集,对其病例特征以及病原菌分布情况进行分析,以期为提高发热患者的诊疗水平提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2020年1月1日至2022年12月31日期间,空军军医大学唐都医院发热门诊就诊的发热和(或)出现呼吸道症状患者的病例资料进行分析。发热标准:统一用电子体温计测量腋下体温,腋下体温 $>37.3^{\circ}\text{C}$ 即为发热。按发热程度不同分为低热($\leq 38^{\circ}\text{C}$)、中度发热($38.1\sim 39^{\circ}\text{C}$)和高热($39.1\sim 41^{\circ}\text{C}$)。呼吸道症状指咽痛、咳嗽、咳痰、胸闷和呼吸困难等。纳入标准:①年龄 ≥ 14 岁;②发热门诊就诊的患者;排除标准:患者病例资料不齐全。本研究经院伦理审查委员会审核批准,且患者均签署知情同意。

1.2 研究方法

由本项目组经过统一培训和考核的调查员通

过对发热门诊就诊的患者临床资料并进行收集记录。通过查询医院电子病历数据库系统获得患者的病历信息,了解患者的姓名、性别、年龄等基本信息,并根据病历记录收集患者的就诊时间、发热情况、症状等临床就诊信息,并对患者的病原学检查结果等临床资料进行采集分析。

1.3 统计学方法

采用EpiData 3.1软件录入临床资料数据,利用SPSS 21.0统计分析数据。发热门诊病例数、病原菌检出情况等计数资料以 n 或($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2020年-2022年期间,共纳入发热门诊的就诊患者38901例,其中,患者从发热到就诊的中位值时间为2(1,4)天。男21407人(55.03%),女17494人(44.97%);年龄范围14~96岁。就诊最常见症状为发热(71.09%),其他4种症状依次为乏力(38.05%)、咽痛(33.24%)、咳嗽(29.49%)和头痛(24.49%)。患者从发热到就诊的中位值时间为2(1,4)天,共有16824例(43.25%)患者在1d内来院就诊。发热门诊患者诊断疾病以急性上呼吸道感染最多,占有发热门诊患者的36.39%(14158例),其次为急性胃肠炎、急性扁桃体炎、急性支气管炎、肺炎、水痘、泌尿系统感染等。见表1。

2.2 发热门诊患者病原菌检出情况

有9172例(23.58%)发热门诊患者采集病原体样本进行病原学鉴定,其中检出病原菌的患者954例,病原菌检出率10.40%(954/9172例)。见表2。

表1 发热患者的病因分类构成比 (n, %)

Table 1 Composition ratio of etiological classification of fever patients (n, %)

疾病种类	n	构成比(%)
急性上呼吸道感染	14 158	36.39
急性胃肠炎	6 072	15.61
急性扁桃体炎	3 310	8.51
急性气管-支气管炎	2 628	6.76
肺炎	1 923	4.94
水痘	1 537	3.95
泌尿系统感染	1 465	3.77
传染病	923	2.37
其他	6 885	17.70

表2 发热门诊患者的病原菌检出情况 (n, %)

Table 2 Detection of Pathogens in Fever Outpatient Patients

项目	n	构成比(%)	检出例数
性别			
男	5 338	58.20	547
女	3 834	41.80	407
年龄(岁)			
14~17	1 184	12.91	134
18~29	1 827	19.92	142
30~39	1 625	17.72	153
40~49	1 567	17.08	167
50~59	1 021	11.13	115
60~69	923	10.06	109
70~79	691	7.53	89
≥80	334	3.64	45
发热程度			
低热	4 632	50.50	558
中热	2 894	31.55	276
高热	1 646	17.95	120
年份			
2020年	3 063	33.40	287
2021年	2 819	30.73	304
2022年	3 290	35.87	363
发病季节			
春	1 972	21.50	145
夏	3 109	33.90	423
秋	2 624	28.61	276
冬	1 467	15.99	110
就诊时间(d)			
<1	3 846	41.93	356
1~2	2 193	23.91	221
3~6	1 849	20.16	219
≥7	1 284	14.00	158

2.3 病原菌特征分析

2020-2022年期间,954例发热门诊患者共检出1 328株病原菌,其中单一病原菌感染684例(71.70%);双重感染195例(20.44%);三重及以上的多重感染75例(7.86%)。主要为细菌(93.75%),少量为真菌(6.25%)。细菌中以革兰阴

性菌占比最高,为62.35%,主要以铜绿假单胞菌(19.13%)、肺炎克雷伯菌(14.31%)和大肠埃希菌(11.37%)为主。革兰阳性菌(31.40%)主要为金黄色葡萄球菌(12.80%)和肺炎链球菌(7.15%)。真菌以白假丝酵母菌(4.29%)为主。见图1。

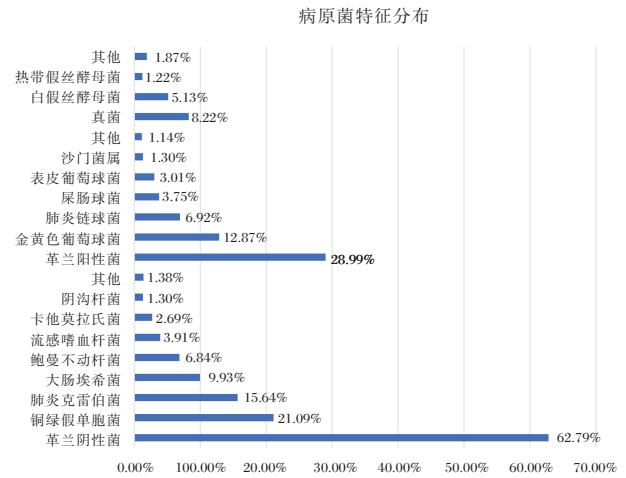


图1 2020-2022年发热门诊患者的病原菌检出结果分析 [n(%)]

Figure 1 Analysis of pathogen detection results in fever outpatient patients from 2020 to 2022 [n(%)]

3 讨论

在发热门诊中,医生主要面临着处理各种发热和呼吸道疾病患者的挑战^[5]。本研究结果显示,71.09%的发热门诊患者就诊时存在发热症状,其中不少患者会自我感觉“发烧”,但并无特征,在主动提出进行体温测量后,结果显示并未超过37.3°C,因此单一被诊断为“发热”,经详细询问病史及查体无特殊发现,发病后自行服药解决^[6]。本次调查结果揭示,多数患者在发热时能够及时寻求医疗帮助。其中,在出现发热症状的当天就诊的患者占比43.25%,近八成患者在3天内就诊。此外,多数发热患者主要表现出轻微的体温升高。分析原因是COVID-19流行后,人们普遍增强了自我保护意识。此外,相关的研究指出^[7],当传染病大规模暴发时,多数人群对于发热的认识不足,会因为对该疾病恐惧从而推动就医积极性上升。这也对发热患者及时就诊起到一定的积极作用。

研究表明^[8],发热病例最常见的病因是上呼吸道感染。而本研究经过对就诊患者的主要临床症状表现和体征的诊断,发现病患的主要问题集中在上呼吸道感染相关症状如发热、咳嗽、疲劳、

喉咙疼痛、痰多、头痛和肌肉疼痛等。有研究显示^[9-10], COVID-19患者最常见的症状包括发烧和咳嗽,这一发现与本研究发热门诊中观察到的情况基本吻合,即发热和咳嗽是最常见的症状。调查报道发现,33.24%的患者因“咳嗽”前来就诊,然而大多数情况下,这种咳嗽只是偶尔出现,而无其他特征,即诊断“咳嗽”。这种情况导致了大量患者涌入门诊,导致医疗资源出现紧张,患者也因此凸显出明显的焦虑情绪^[11]。因此,正确地理解和对待 COVID-19 流行至关重要,可以有效缓解社会上的紧张情绪,从而更好地利用有效的医疗资源。

此外,本研究对发热门诊患者的病原菌进行培养鉴定,结果发现病原菌以细菌为主,少数为真菌。细菌大部分为革兰阴性菌,以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,提示革兰阴性菌是发热门诊患者感染的主要病原菌。其中,铜绿假单胞菌在胃肠道、泌尿道、肝胆以及手术部位感染中最为常见。肺炎克雷伯菌通常活跃于人体的肠道和上呼吸道,当免疫系统功能减弱,便可由呼吸道迁移至肺部,从而引发感染发生。大肠埃希菌是引起胃肠道和泌尿道感染的主要条件致病菌。而鲍曼不动杆菌感染主要发生在长时间接受机械通气的患者中,增加了肺部感染的机会^[12-13]。且上述非发酵菌多数为携带产头孢菌素酶(AmpC酶)或超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)等耐药基因的多药耐药菌,近年来报道显示^[14],上述病原菌的耐药菌占比越来越高,多重耐药菌感染不断增加。提示需加强对致病菌耐药问题的重视。而革兰阳性菌占比较低,主要为金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌。金黄色葡萄球菌是一种常见的食源性致病微生物,是引起急性胃肠炎感染的主要元凶之一^[15]。而肺炎链球菌是引起儿童急性上呼吸道感染发生的首要原因^[16]。这一结果与本研究发热门诊患者的病因以上呼吸道感染和急性胃肠炎占多数是一致的。

综上所述,通过分析和识别发热患者的病例特征对其进行精细化的管理,这有助于提高医疗资源的有效利用率。同时,仍然需要重视对病原菌引起的感染控制和预防工作,从而有利于提高发热患者的诊疗水平。

参考文献

- [1] 周毅武,何彦琪,蒋臻,等.新冠肺炎流行期发热门诊管理模式探讨[J].中华急诊医学杂志,2020,29(4):498-502.
- [2] 李加欢,陈澍,傅新巧,等.新型冠状病毒感染疫情期间综合医院发热门诊的管理与建设经验分享[J].中华传染病杂志,2023,41(7):459-462.
- [3] 邓泽润,宋玉霞,杨圆圆,等.新疆地区发热门诊现状调查[J].新疆医科大学学报,2020,43(4):395-397+402.
- [4] 陈华文,郑立霞,李东新.发热门诊预防、控制医院感染的管理对策探讨[J].中国卫生标准管理,2022,13(13):168-172.
- [5] 郭艳枫,李荣满,毛振辉,等.COVID-19流行期间广东省某三甲中医医院发热门诊63455例患者特征分析[J].岭南急诊医学杂志,2023,28(2):102-104.
- [6] 邓赛月,许东.发热待查疾病的诊疗策略[J].医学与哲学,2015(8):60-63.
- [7] 黄婧渝,陈科任,蒋红双,等.新型冠状病毒肺炎期间部分广西居民的心理及行为调查[J].中华临床医师杂志(电子版),2020,14(11):911-916.
- [8] 黄倩,王胜,张杰.天坛医院发热门诊患者临床特征分析[J].武警医学,2018,29(9):879-881+884.
- [9] Wang J, Liao Y, Wang X, et al. Incidence of novel coronavirus (2019-nCoV) infection among people under home quarantine in Shenzhen, China[J]. Travel Med Infect Dis, 2020, 37:101660.
- [10] Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2):357-360.
- [11] 李焱芳,王薛瑶,张晶,等.普通民众在新冠肺炎期间的心理调查[J].国际感染病学(电子版),2020,9(2):308-310.
- [12] 冯江涛,赵建平,杨国安,等.某院连续5年耐亚胺培南铜绿假单胞菌临床分布及其耐药性变迁[J].中国感染控制杂志,2023,22(4):411-417.
- [13] 殷冠坤,靳龙阳,王辉.肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌VI型分泌系统研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(8):640-644.
- [14] 谢斌云,刘媛,张伟,等.产ESBLs高毒力肺炎克雷伯菌携带blaTEM耐药基因的血流感染危险因素分析[J].江西医药,2020,55(4):424-426.
- [15] 母丽媛,李娟,旷凌寒,等.2011-2017年儿童金黄色葡萄球菌感染分布特征及耐药分析[J].重庆医学,2019,48(7):1241-1244.
- [16] 熊子明,何进,米程蓉.儿童上呼吸道感染肺炎链球菌的血清分型及耐药性分析[J].中国国境卫生检疫杂志,2021,44(4):286-288.

真菌感染对寻常性银屑病患者 TLR7、IL-23、IL-17 信号通路的影响

张译丹¹ 董晓仪¹ 王人可² 王和平^{3*}

[摘要] **目的** 探讨分析真菌感染对寻常性银屑病(PV)患者 Toll 样受体 7(TLR7)、白细胞介素-23(IL-23)、白细胞介素-17(IL-17)信号通路的影响。**方法** 选取黑龙江中医药大学皮肤病科 2022 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 100 例 PV 患者进行分析,根据是否并发真菌感染分为感染组 41 例及正常组 59 例。比较两组患者皮损面积及严重程度指数(PASI)、免疫功能[T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)、免疫球蛋白(Ig)A、IgG]及炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-23、IL-17]水平,比较两组 TLR7 mRNA 表达量和蛋白表达量,通过 Spearman 分析 TLR7、IL-23、IL-17 与 PASI 的相关性。**结果** 感染组 PASI 评分及 CD4⁺、CD8⁺、IgA、IgG 均高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);感染组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-23、IL-17、TLR7 mRNA 表达量和蛋白表达量高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);经 Spearman 相关性分析显示,PASI 及 CD4⁺、CD8⁺、IgG、IgA 与 TLR7 蛋白表达量呈正相关($P<0.05$),与 TLR7 mRNA 表达量呈正相关($P<0.05$),与 IL-23 呈正相关($P<0.05$)、与 IL-17 呈正相关($P<0.05$)。**结论** 真菌感染后 PV 患者单个核细胞 TLR7 表达量及血清 IL-23、IL-17 水平升高,且与机体免疫炎症状态及病情密切相关。

[关键词] 真菌感染;寻常性银屑病;Toll 样受体 7;白细胞介素-23;白细胞介素-17

Effects of fungal infection on TLR7, IL-23 and IL-17 signaling pathways in patients with psoriasis vulgaris

ZHANG Yidan¹, DONG Xiaoyi¹, WANG Renke², WANG Heping^{3*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150040; 2. Academy of Sciences, Heilongjiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150040; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150040)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of fungal infection on Toll-like receptor 7 (TLR7), interleukin-23 (IL-23) and interleukin-17 (IL-17) signaling pathways in patients with psoriasis vulgaris (PV). **Methods** 100 cases of PV patients were admitted to the Department of Dermatology, at Heilongjiang University of Chinese Medicine from June 2022 to June 2023. They were retrospectively analyzed and divided into two groups: the infected group (41 cases) and the normal group (59 cases) based on whether they were complicated by fungal infection. The skin area and severity index (PASI), immune function [T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺) were compared between the two groups /CD8⁺), immunoglobulin (Ig) A, IgG) and inflammatory factors [tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), IL-23, IL-17] levels. TLR7 mRNA expression and protein expression levels were compared between the two groups. The correlation between TLR7, IL-23, IL-17 and PASI was analyzed using Spearman's correlation. **Results** The PASI

基金项目:黑龙江中医药大学研究生创新科研项目立项(2024yjsx033)

作者单位:1.黑龙江中医药大学,黑龙江,哈尔滨 150040

2.黑龙江省中医院科学院,黑龙江,哈尔滨 150036

3.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江,哈尔滨 150040

*通信作者:王和平, E-mail: 1456914150@qq.com

score, CD4⁺, CD8⁺, IgA, and IgG levels in the infected group were higher than those in the normal group, with statistical significance ($P<0.05$). The mRNA and protein expressions of TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17, and TLR7 in the infection group were higher than those in normal group, with statistical significance ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that PASI, CD4⁺, CD8⁺, IgG, IgA, and TLR7 protein expression were positively correlated ($P<0.05$). There was a positive correlation with TLR7 mRNA expression ($P<0.05$), and a positive correlation with IL-23 ($P<0.05$), was positively correlated with IL-17 ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of TLR7 in mononuclear cells and the levels of IL-23 and IL-17 in the serum of PV patients after fungal infection were increased, which was closely related to the immune inflammatory state and overall disease progression in the body.

[KEY WORDS] Fungal infection; Psoriasis vulgaris; Toll-like receptor 7; Interleukin-23; Interleukin-17

寻常性银屑病(psoriasis vulgaris, PV)是一种以鳞屑性红斑、斑块为临床表现的慢性复发性炎症性皮肤病,皮损处常位于头皮、四肢关节,可也广泛分布全身皮肤^[1]。其主要由环境、遗传及免疫介导等因素共同作用引起,若转化为脓疱型、红皮病型等特殊类型,可能导致残疾甚至死亡^[2]。近年来研究^[3]发现,PV患者真菌菌群存在明显差异,真菌感染可作为交叉抗原或超抗原引发局部皮肤炎症、免疫紊乱,进而促进上皮细胞更新和剥落,加重原有的炎症反应,与PV存在相互促进的关系。研究^[4]证实,以T淋巴细胞为主的细胞免疫功能异常是PV发病的核心机制,其中白细胞介素-23(Interleukin-23, IL-23)、白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)在维持免疫平衡中发挥重要作用。Toll样受体7(Toll like receptors, TLR7)是一种信号转导受体,主要存在于免疫细胞内嗜体膜上,对外界病原体有防御作用。本研究探讨分析真菌感染对PV患者TLR7、IL-23、IL-17信号通路的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取黑龙江中医药大学皮肤病科2022年6月至2023年6月收治的100例PV患者进行分析,根据是否并发真菌感染分为感染组41例及正常组59例。纳入标准:①符合PV诊断标准^[5],皮损表现典型;②感染患者符合真菌诊断标准并经真菌镜检确诊^[6]。③临床资料完整,均签署知情同意书。排除标准:①合并其他感染性疾病;②合并机体免疫功能障碍患者;③近期使用过抗真菌药、免疫抑制剂患者。剔除标准:①中途退出研究者;②不配合完成相关检查者。感染组男性22例,女性19例,年龄

35~46岁,平均(43.32±5.33)岁;正常组男性22例,女性27例,年龄36~48岁,平均(44.39±5.41)岁,本研究经黑龙江中医药大学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 病情严重程度

采用银屑病皮损面积和严重程度指数(Psoriasis area and severity index, PASI)^[7]评估病情严重程度,对头部、上肢、下肢、躯干四个部分进行评分,皮损严重程度以红斑、鳞屑及浸润进行评价,每项0~4分,皮损面积以0~6分计分,皮损严重程度评分与皮损面积之积代表头部、上肢、下肢、躯干每个部分PASI评分,并依次以10%、20%、30%、40%占比计算总分,总分0~72分。

1.2.2 TLR7检测方法

采集患者清晨外周空腹静脉血约5 mL置于含K2EDTA抗凝剂的采血管中,通过外周血淋巴细胞分离液分离单个核细胞,TRizol法提取RNA,通过反转录试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)进行逆转录,以CF2001型PCR荧光定量分析仪(美国贝克曼)进行基因扩增,以GAPDH作为标准化内参,基因相对表达量计算方法为 $2^{-\Delta\Delta Ct}$,TLR7引物序列上游5'CCCCATTTCCTTGTGCGCCG3',下游5'AC-CATCTTGGGGGCACATGCT3; GAPDH5'引物序列上游5'CCTCTGACTTCAACAGCGACA3',下游5'TGGTCCAGGGGTCTTACTCC3'。反应条件按照预变性95℃ 15 min;变性95℃ 20 s;退火55℃ 20 s,72℃延伸30 s,循环40次后反应完成。以Western blot法检测TLR7蛋白相对表达量,抗体购自美国Abcam公司,以蛋白裂解液提取总蛋白进行定量,经凝胶电泳后转膜标记蛋白,10%脱脂奶粉封闭2 h,以GAPDH进行相对表达量校正,收集影像分析各蛋白灰度值。

患者中更高。本研究结果发现,感染组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-23、IL-17、单个核细胞 TLR7 mRNA 和蛋白表达量均高于正常组,本研结果提示在真菌感染影响 PV 患者中 IL-23、IL-17、TLR7 信号通路活化状态,这与贺小望等^[12]研究结果相似。分析原因可能在于:真菌感染合并 PV 患者呈明显炎症状态,导致上述相关因子过度表达,并进一步影响病情。IL-23 主要由活化的树突状细胞生成,对 CD4⁺ 细胞增殖以及 T 细胞分泌 IFN- γ 具有促进作用,与受体结合后可激活 Th17 细胞特异转录因子,维持 Th17 增殖分化,促进 IL-17 分泌,进而在多种炎症反应中发挥促进作用^[13]。Th17 细胞介导的适应性免疫反应对抗真菌免疫屏障至关重要,其中 IL-17 是 Th17 细胞分泌的主要效应因子,在抗真菌感染中发挥着重要作用,IL-17 通路上任意环节的缺陷都可影响 IL-17 发挥中性粒细胞募集功能,从而影响宿主黏膜抗真菌免疫^[14]。TLR7 是宿主识别、抵抗真菌感染中的先天性免疫受体,其表达水平在机体炎症反应和抗感染免疫中其重要作用^[15]。TLR7 高表达可激活下游核因子- κ B 信号通路,增加炎症因子释放,并诱导树突细胞释放 I 型 IFN 抗真菌感染,机体对于致病微生物的先天免疫及适应性免疫被启动^[16]。同时有研究^[17]也发现,糠秕马拉色菌通过细胞内的 Toll 样受体信号通路刺激上皮细胞剥落和角质形成细胞增殖,可加重原有的炎症反应。另外,本研究结果表明,IL-17、IL-23、TLR7 与 CD4⁺、CD8⁺、IgA、IgG 及 PASI 评分均存在一定相关性,这可能是与真菌感染后,TLR7/IL-23/IL-17 信号通路过度活化,机体处于持续炎症状态,有利于真菌侵入机体,导致机体免疫功能异常,并进一步影响病情^[18]。

综上所述,真菌感染可引起 PV 患者免疫功能异常,使 IL-23、IL-17 等炎症因子明显上升,且抑制 TLR7 mRNA 表达量和蛋白表达量,TLR7 表达下降影响 IL-23/IL-17 信号通路的活化程度,从而导致病情加重。

参考文献

- [1] 张丽,安永涛,姬静静,等.血清 miR-155、GATA3 与寻常型银屑病患者 Th1/Th2 平衡、PASI 评分的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):405-408.
- [2] Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, et al. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(6): 797-806.
- [3] 高丽,王俊伟,杨宇辉.寻常性银屑病马拉色菌感染与相关细胞因子的关系[J].中华医院感染学杂志,2023,33(21):3284-3287.
- [4] 陈文城,王梦,肖紫丹,等.IL-23/IL-17/IL-36 免疫环路在银屑病发病和治疗中的作用研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2024,38(3):335-343.
- [5] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018 简版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(4):23-230.
- [6] 涂亚庭.皮肤性病学[M].2版.北京:科学出版社,2009:73-76.
- [7] 王俊月,何泽慧,邓浩,等.基于真实世界数据的苧苓方治疗寻常型银屑病的疗效与安全性分析[J].中药新药与临床药理,2021,32(5):739-743.
- [8] de Jesús-Gil C, Sans-de San Nicolàs L, Ruiz-Romeu E, et al. Interplay between humoral and CLA (+) T cell response against *Candida albicans* in psoriasis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1519.
- [9] Nakamizo S, Dutertre CA, Khalilnezhad A, et al. Single-cell analysis of human skin identifies CD14+ type 3 dendritic cells co-producing IL1 β and IL23A in psoriasis [J]. J Exp Med, 2021, 218(9):e20202345.
- [10] 庞晓文,刘芳,张萍,等.银屑病患者外周血白细胞和促炎因子的调控和预警意义[J].临床皮肤科杂志,2022,51(1):19-23.
- [11] Sharma RK, Sharma MR, Mahendra A, et al. Cytokine profile in the saliva of patients with active psoriasis revealed significant upregulation of TNF- α , IFN- γ , IL-2 and downregulation of IL-10 [J]. Arch Dermatol Res, 2024, 316(6):289.
- [12] 贺小望,钱颖玲,刘娟,等.高血压脑出血并发肺部感染患者 TLR7 mRNA 和 IL-23 与 IL-17 及其预测价值[J].中华医院感染学杂志,2024,34(11):1687-1691.
- [13] 范敬静,陈勇,张伟,等.张家口地区乙肝感染者基因型分布特征及与免疫应答关系研究[J].华南预防医学,2022,48(10):1264-1266+1271.
- [14] 王晓雯,李若瑜.白细胞介素 17 相关生物制剂治疗银屑病过程中浅部真菌感染的发生及应对策略[J].中华皮肤科杂志,2022,55(3):272-275.
- [15] 张丽琴,杨雅瑾,刘庆军,等.老年髋部骨折患者术后肺部感染的危险因素分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2022,37(4):395-397.
- [16] Huang JB, Ge HA, Zhu XP, et al. Risk factors analysis and nomogram construction for postoperative pulmonary infection in elderly patients with hip fractures [J]. Aging Clin Exp Res, 2023, 35(9):1891-1899.
- [17] 蓝雨,席丽艳,张军民.皮肤真菌感染与银屑病的相关性[J].菌物学报,2019,38(8):1223-1229.
- [18] Lv C, Chen SM, Shi TH, et al. Risk factors associated with postoperative pulmonary infection in elderly patients with hip fracture: a longitudinal study [J]. Clin Nurs Res, 2022, 31(8):1454-1461.

血清 *miR-597*、*miR-3188* 水平与早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的关系

巩想平¹ 沈跃^{1*} 罗帆¹ 李亚洲²

[摘要] **目的** 探讨血清微小RNA-597(*miR-597*)、微小RNA-3188(*miR-3188*)水平与早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的关系。**方法** 选取2017年6月至2020年6月期间于宝鸡高新医院住院进行内镜黏膜下剥离术的早期胃癌患者472例作为观察组,根据是否复发将其分为复发组($n=37$)和未复发组($n=435$),另选择同期106例疑是胃癌患者经病理检测证实为胃黏膜正常者作为对照组。采用qRT-PCR法测定血清*miR-597*、*miR-3188*表达水平;分析复发患者血清*miR-597*、*miR-3188*水平及临床病理资料比较;用多因素Logistic回归分析影响早期胃癌患者术后复发的相关因素;运用ROC曲线分析早期胃癌患者血清*miR-597*、*miR-3188*对术后复发的预测效能。**结果** 观察组血清*miR-597*、*miR-3188*表达水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);早期胃癌术后复发组血清*miR-597*、*miR-3188*水平明显低于未复发组,黏膜下浸润比例明显高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清*miR-597*、*miR-3188*、浸润深度是早期胃癌患者术后复发的影响因素($P<0.05$);血清*miR-597*、*miR-3188*及二者联合预测早期胃癌患者术后复发的曲线下面积(AUC)分别为0.880、0.881、0.914,优于各自单独预测($Z_{二者联合-miR-597}=2.044$ 、 $Z_{二者联合-miR-3188}=2.140$, $P=0.041$ 、 $P=0.032$)。**结论** 早期胃癌患者血清*miR-597*、*miR-3188*表达水平均明显降低,两指标与患者内镜黏膜下剥离术后复发紧密相关,联合检测对患者术后复发有较高的预测效能。

[关键词] 早期胃癌;微小RNA-597;微小RNA-3188;内镜黏膜下剥离术

Relationship between serum *miR-597* and *miR-3188* levels and recurrence after endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer

GONG Xiangping¹, SHEN Yue^{1*}, LUO Fan¹, LI Yazhou²

(1. Department of Gastroenterology, Baoji High-tech Hospital, Baoji, Shanxi, China, 721000; 2. Department of Pain, Baoji High-tech Hospital, Baoji, Shanxi, China, 721000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum levels of microRNA-597 (*miR-597*) and microRNA-3188 (*miR-3188*) and recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. **Methods** A total of 472 early gastric cancer patients who underwent endoscopic submucosal dissection at Baoji Gaoxin hospital from June 2017 to June 2020 were included in the study. They were divided into a recurrence group ($n=37$) and a non-recurrence group ($n=435$) based on whether they experienced a recurrence. Additionally, 106 patients with normal gastric mucosa confirmed by pathological examination were included as the reference group. The qRT-PCR method was applied to measure the expression levels of serum *miR-597* and *miR-3188*. Analysis was conducted to compare the serum *miR-597* and *miR-3188* levels in recurrent patients with clinical and pathological data. Multivariate logistic regression was performed to identify factors influencing postoperative recurrence in early gastric cancer patients. The ROC curve was applied to assess the predictive value of serum *miR-597* and *miR-3188* levels for postoperative recurrence in early gastric cancer patients. **Results** The expression levels of serum *miR-597* and *miR-3188* in the monitored group were signifi-

基金项目:陕西省科技计划项目(2018SF-060)

作者单位:1. 宝鸡高新医院消化内科,陕西,宝鸡 721000

2. 宝鸡高新医院疼痛科,陕西,宝鸡 721000

*通信作者:沈跃, E-mail:18133936731@163.com

cantly lower than those in the reference group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the serum levels of *miR-597* and *miR-3188* in the postoperative recurrence group were notably lower than those in the non-recurrence group. Conversely, the proportion of submucosal infiltration was significantly higher than that in the non-recurrence group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum *miR-597*, *miR-3188*, and infiltration depth were identified as influencing factors for postoperative recurrence in early gastric cancer patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for serum *miR-597*, *miR-3188*, and their combined prediction for postoperative recurrence in early gastric cancer patients were 0.880, 0.881, and 0.914, respectively. These combined predictions were superior to their individual predictions ($Z_{\text{combined prediction - miR-597}}=2.044$, $Z_{\text{combined prediction - miR-3188}}=2.140$, $P=0.041$, $P=0.032$). **Conclusion** The levels of serum *miR-597* and *miR-3188* expression are significantly decreased in early gastric cancer patients, and this reduction is closely related to postoperative recurrence in patients who have undergone endoscopic submucosal dissection. The combination of the two factors has a strong predictive ability for postoperative recurrence in patients.

[KEY WORDS] Early gastric cancer; Micro RNA-597; Micro RNA-3188; Endoscopic submucosal dissection

胃癌约占全球癌症的6%,是第五大最常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势。早期胃癌尽早诊断和治疗,具有较高的治愈率^[1]。早期胃癌治疗较为常用的手术方式是内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除术,其中内镜黏膜下剥离术是早期胃癌患者首选,疗效相对较好,但仍有部分患者会出现复发情况^[2-3]。因此,及早寻找可预测早期胃癌患者术后复发的血清敏感性指标对改善胃癌患者预后具有重要临床价值。微小RNA-597(*miR-597*)在胰腺癌组织和细胞系中可降低胰腺癌细胞活力,抑制癌细胞形成,减少侵袭细胞数量^[4]。微小RNA-3188(*miR-3188*)在头颈癌中呈显著下调,可抑制肿瘤生长;而*miR-3188*在肝细胞癌组织中上调,可促进癌细胞增殖、迁移^[5]。本研究经qRT-PCR法测定血清*miR-597*、*miR-3188*在早期胃癌中表达水平,进一步探讨与内镜黏膜下剥离术后复发的相关性,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年6月至2020年6月期间于宝鸡高新医院住院进行内镜黏膜下剥离术的早期胃癌患者472例作为观察组,年龄46~75岁,平均(58.54±6.25)岁;男239例,女233例。纳入标准:①患者

均符合早期胃癌相关诊断标准^[6],经病理组织活检鉴定为早期胃癌;②观察组均接受内镜黏膜下剥离术治疗;③临床检查报告单及随访信息完整者。排除标准:①入组前接受其他癌症治疗者;②有其他恶性肿瘤病史者;③伴有感染性、自身免疫性疾病者;④不配合或依从性差患者。另选择同期106例疑是胃癌患者经病理检测证实为胃黏膜正常者作为对照组。所有入选者及家属对本研究均知情,且已取得医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血清*miR-597*、*miR-3188*表达水平检测

采集患者住院第二天及对照组检查当天清晨空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心(离心半径12 cm)15 min后,获取血清置于-20℃环境下保存备用。参照Trizol试剂盒说明书(无锡百泰克生物技术有限公司,货号RP2402)分离提取总RNA,依据逆转录试剂盒说明书操作逆转录合成cDNA(江苏麦格生物科技有限公司,货号K16225-100T),采用qRT-PCR仪(苏州雅睿生物技术股份有限公司,型号MA-6000)检测*miR-597*、*miR-3188*相对表达量,内参均为*U6*。引物序列见表1。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法(Ct为循环阈值)计算目的基因*miR-597*、*miR-3188*的相对表达量。

表1 qRT-PCR引物序列
Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
<i>miR-597</i>	ACACTCCAGCTGGGTGTGCTCACTCGATGAC	TGGTGTCTGGAGTCTG
<i>miR-3188</i>	ATCGCATACTATCAGTCTGA	GTCACACTGTCTGATCTGAAT
<i>U6</i>	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.2 随访

所有患者均以门诊复查形式进行为期3年的术后随访,起始日期为内镜黏膜下剥离术当日,截止日期为2023年6月。复查内容包括血常规、肿瘤标志物、腹部CT、肝肾功能、消化内镜,根据观察组随访复查情况是否复发分为复发组($n=37$)和未复发组($n=435$)。

1.2.3 资料收集

收集早期胃癌患者临床资料,主要包括性别、年龄、分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、浸润深度,进行不同组间比较。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件处理数据,计量资料均呈正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,应用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,用 χ^2 检验;使用多因素 logistic 回归分析早期胃癌患者术后复发的影响因素;运用ROC曲线分析血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 对早期胃癌患者术后复发的预测效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 水平比较

观察组血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 表达水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum $miR-597$ and $miR-3188$ levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$miR-597$	$miR-3188$
观察组	472	0.84±0.19	0.77±0.18
对照组	106	1.04±0.18	1.02±0.23
t 值		9.886	12.236
P 值		<0.001	<0.001

2.2 复发组和未复发组血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 水平及临床病理资料比较

两组年龄、肿瘤直径、性别、分化程度、淋巴结转移比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后复发组血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 水平明显低于未复发

组,黏膜下浸润比例明显高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 复发组和未复发组 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 表达水平及临床病理特征比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Comparison of expression levels and clinicopathological features of $miR-597$ and $miR-3188$ between the relapsed group and the non-relapsed group $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	复发组 ($n=37$)	未复发组 ($n=435$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	57.43±6.26	58.63±6.25	1.121	0.263
性别				
男	20(54.05)	219(50.34)	0.188	0.665
女	17(45.95)	216(49.66)		
肿瘤直径(cm)	1.92±0.32	1.85±0.35	1.175	0.240
淋巴结转移				
是	10(27.03)	73(16.78)	2.470	0.116
否	27(72.97)	362(83.22)		
浸润深度				
黏膜内	17(45.95)	297(68.28)	7.635	0.006
黏膜下	20(54.05)	138(31.72)		
分化程度				
未分化	24(64.86)	337(77.47)	3.013	0.083
分化	13(35.14)	98(22.53)		
$miR-597$	0.62±0.15	0.86±0.20	7.128	<0.001
$miR-3188$	0.57±0.12	0.79±0.18	7.294	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响早期胃癌患者术后复发的相关因素

以早期胃癌患者3年内是否复发(复发=1,未复发=0)为因变量,以 $miR-597$ (连续变量)、 $miR-3188$ (连续变量)、浸润深度(黏膜下=1,黏膜内=0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 、浸润深度是早期胃癌患者术后复发的影响因素($P<0.05$)。见表4。

2.4 血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 对早期胃癌患者术后复发的预测效能

血清 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 预测早期胃癌患者术后复发的曲线下面积(AUC)分别为0.880、0.881,二者联合的AUC为0.914,优于 $miR-597$ 、 $miR-3188$ 各自单独预测($Z_{二者联合-miR-597}=2.044$ 、 $Z_{二者联合-miR-3188}=2.140$, $P=0.041$ 、 $P=0.032$)。见表5、图1。

表4 多因素 logistic 回归分析影响早期胃癌患者术后复发的相关因素

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of related factors affecting postoperative recurrence in patients with early gastric cancer

影响因素	赋值	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
$miR-597$	连续变量	-0.731	0.321	5.196	0.023	0.481	0.256-0.902
$miR-3188$	连续变量	-0.596	0.218	7.475	0.006	0.551	0.359-0.845
浸润深度	黏膜下=1,黏膜内=0	0.785	0.279	7.922	0.005	2.193	1.269-3.789

表5 血清 *miR-597*、*miR-3188* 对早期胃癌患者术后复发的预测效能

Table 5 Prediction efficacy of serum *miR-597* and *miR-3188* on postoperative recurrence in patients with early gastric cancer

变量	AUC	最佳截断值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
<i>miR-597</i>	0.880	0.75	0.847~0.908	89.19	78.16	0.674
<i>miR-3188</i>	0.881	0.67	0.849~0.909	86.49	78.39	0.628
二者联合	0.914		0.885~0.938	97.30	76.32	0.757

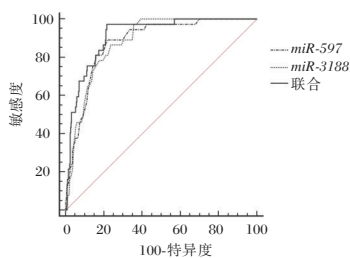


图1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

胃癌在癌症相关死亡中排名第三,然而早期胃癌患者进行治疗后,其治愈率与5年生存率较高^[7]。目前常规手术治疗方案主要有内镜黏膜下剥离术和内镜黏膜下切除术,内镜黏膜下剥离术具有高整体切除率和低复发率,是早期胃癌治疗方案的首先^[8]。因胃癌早期症状隐匿,大多数诊断时已发展成中晚期或转移^[9]。故探寻敏感性指标预测早期胃癌术后复发的风险,对改善患者预后有一定指导意义。

miR-597 可能在乳腺癌、肝癌等多种癌症中发生、发展扮演重要角色^[10]。已有研究报道^[11],*miR-597* 通过靶向 *FBXL2* 和激活 β -catenin 信号通路,在体外和体内促进结直肠癌细胞增殖。Woo 等^[12]研究发现,在手术切除的胃癌患者中,*miR-597* 水平显著下调,与胃癌的发生、进展、转移及预后密切相关。本研究结果发现,观察组血清 *miR-597* 表达水平均显著低于对照组,提示 *miR-597* 表达与胃癌的发生密切相关。张丽媛等^[13]研究表明,胃癌组织中 *miR-597-5p* 表达水平明显较低,通过靶向上调 *miR-597-5p* 可抑制胃癌细胞增殖,促进细胞凋亡,推测血清 *miR-597* 水平可能在胃癌细胞中的发展进程有一定联系。本研究发现,胃癌复发患者血清 *miR-597* 水平明显低于未复发患者,而黏膜下浸润深度占比明显高于未复发组,血清 *miR-597*、

浸润深度是早期胃癌患者术后复发的影响因素。表明 *miR-597* 参与早期胃癌的临床病理发展过程,在早期胃癌患者术后复发的过程中可能发挥关键性的作用,这与王菁华等^[14]研究结果相似。本研究中,血清 *miR-597* 预测早期胃癌患者术后复发的 AUC 为 0.880,表明血清 *miR-597* 对胃癌患者术后复发有一定的预测效能。

miR-3188 可参与调节 mTOR-p-PI3K/AKT 通路,在多种癌症中起着至关重要的作用^[15]。Wang 等^[8]研究报道,头颈癌组织中外泌体 *miR-3188* 水平呈低表达,外泌体 *miR-3188* 可通过在体外和体内直接靶向 B 细胞淋巴瘤 2 来影响头颈癌细胞的增殖和凋亡,提示体内 *miR-3188* 高表达可抑制头颈癌细胞生长。本研究发现,观察组患者血清 *miR-3188* 表达水平明显低于对照组,复发组患者血清 *miR-3188* 表达水平明显降低,提示 *miR-3188* 可能通过参与早期胃癌细胞转移,在促进癌细胞增殖、侵袭等生物学发生、发展中起重要性作用。王坤男等^[16]研究表明,胃癌细胞中 *miR-3188* 表达水平显著下降,通过上调 *miR-3188* 可加速胃癌细胞发生凋亡,说明 *miR-3188* 可能参与胃癌的发生、发展,并在其中发挥抑癌作用。本研究中,血清 *miR-3188* 是早期胃癌患者术后复发的影响因素,与患者术后复发的发展过程密切相关,推测 *miR-3188* 可能抑制早期胃癌细胞增殖,影响患者预后。另外,血清 *miR-3188* 预测早期胃癌患者术后复发的 AUC 为 0.881,表明 *miR-3188* 有望成为预测胃癌患者术后复发的敏感性指标,对为早期胃癌术后复发的治疗提供新方向。进一步分析显示,血清 *miR-597*、*miR-3188* 联合预测患者术后复发的 AUC 为 0.914,优于单独预测,表明二者联合对早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发有更佳的预测效能,对降低术后复发率、病死率有重要参考价值。

综上所述,早期胃癌患者血清 *miR-597*、*miR-3188* 表达水平明显降低,是早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后复发的影响因素,二指标联合对早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发有更高的预测效能。

参考文献

[1] Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. Pathologica, 2020, 112(3):166-185.

富血小板血浆联合曲安奈德对带状疱疹性神经痛患者炎症因子及JAK2/STAT3通路的影响

倪静¹ 刘海林^{2*}

[摘要] **目的** 评价超声引导下富血小板血浆联合曲安奈德对带状疱疹性神经痛患者炎症因子及酪氨酸激酶2/信号传导与转录激活因子T3(JAK2/STAT3)通路的影响。**方法** 选取带状疱疹性神经痛患者100例,采用随机数字表法将患者分为3组:曲安奈德组($n=33$)、富血小板血浆组($n=32$)和富血小板血浆联合曲安奈德组($n=35$)。三组患者在超声引导下分别注射曲安奈德、富血小板血浆和富血小板血浆联合曲安奈德。观察三组患者治疗前后视觉模拟量表(VAS)评分、炎症因子[白细胞介素(IL)-2、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及JAK2、STAT3、p-STAT3蛋白和mRNA表达量。**结果** 与治疗前比较,三组治疗后VAS评分及IL-10、TNF- α 水平均有下降,且联合组下降最明显,差异有统计学意义($F=94.317, 27.737, 66.622, P<0.05$);与治疗前比较,三组治疗后IL-2水平均有升高,且联合组升高最明显,差异有统计学意义($F=94.317, P<0.05$);与治疗前比较,三组治疗后JAK2、STAT3、p-STAT3mRNA表达量均有下降,且联合组下降最明显,差异有统计学意义($F=40.489, 37.680, 30.759, P<0.05$);治疗后,三组JAK2、STAT3、p-STAT3蛋白表达量均有下降,且联合组下降最明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 带状疱疹性神经痛患者富血小板血浆联合曲安奈德治疗可有效改善其疼痛情况,减少机体炎症反应,并抑制JAK2/STAT3通路相关蛋白和基因的表达。

[关键词] 富血小板血浆;曲安奈德;带状疱疹神经痛;炎症因子;酪氨酸激酶2/信号传导与转录激活因子T3通路

Effects of platelet-rich plasma combined with triamcinolone on inflammatory factors and JAK2/STAT3 pathway in patients with herpes zoster neuralgia

NI Jing¹, LIU Hailin^{2*}

(1. Department of Pain, the First Affiliated Hospital of Huaian, Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu, China, 223300; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Huaian, Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu, China, 223300)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma combined with triamcinolone on inflammatory factors and tyrosine kinase 2/signaling and transcriptional activator T3 (JAK2/STAT3) pathways in patients with herpes zoster neuralgia. **Methods** 100 patients with herpes zoster neuralgia were selected and divided into 3 groups by random number table method: triamcinolone acetamide group ($n=33$), platelet-rich plasma group ($n=32$) and platelet-rich plasma combined triamcinolone acetamide group ($n=35$). Triamcinolone, platelet-rich plasma, and platelet-rich plasma combined with triamcinolone were injected respectively under ultrasound guidance in three groups. Visual analogue Scale (VAS) scores, inflammatory factors [interleukin (IL-2), IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α)], JAK2, STAT3, p-STAT3 protein and mRNA expression levels were observed in 3 groups before and after treatment. **Results** Compared to before treatment, the VAS score, IL-10, and TNF- α levels in the three groups decreased after

基金项目:淮安市基础研究计划(联合专项)卫生健康类科研项目(HABL2023067)

作者单位:1. 南京医科大学附属淮安第一医院疼痛科,江苏,淮安 223300

2. 南京医科大学附属淮安第一医院麻醉科,江苏,淮安 223300

*通信作者:刘海林, E-mail:liuhailin_1971@163.com

treatment, and the decrease was most significant in the combined group, with statistical significance ($F=94.317, 27.737, 66.622, P<0.05$). Compared to before treatment, the IL-2 level increased in all three groups after treatment, and the increase was most significant in combination group, with statistical significance ($F=94.317, P<0.05$). Compared to before treatment, the mRNA expressions of JAK2, STAT3 and P-STAT3 in the three groups decreased after treatment, and the decrease was most significant in the combined group ($F=40.489, 37.680, 30.759, P<0.05$). After treatment, the protein expressions of JAK2, STAT3 and P-STAT3 in the three groups decreased, and the decrease was most obvious in the combined group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with herpes zoster neuralgia, a combination of platelet-rich plasma and triamcinolone therapy can effectively improve pain conditions, reduce inflammatory responses, and inhibit the expression of proteins and genes related to the JAK2/STAT3 pathway.

[KEY WORDS] Platelet-rich plasma; Triamcinolone; Herpes zoster; Neuralgia; Inflammatory factors; Tyrosine kinase 2/Signaling and transcriptional activator T3 pathway

带状疱疹是一种亲神经性水痘-带状疱疹病毒引起的感染性疾病,可引发带状疱疹神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)后遗症,其发生率可达12.7%~40%,从而引起灼烧、电击、刀割样等剧烈疼痛,且高达半数患者疼痛可持续1年以上,对患者的生理机能及生活均造成严重不良影响^[1-3]。目前PHN的发病尚不明确,有研究认为^[4],带状疱疹引起的局部炎性反应,与神经元炎性、坏死等一系列改变有关。同时有研究证实^[5],神经痛患者存在酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/信号传导与转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)通路过度激活。曲安奈德是PHN患者常用的一种神经阻滞注射药,可发挥持久、强效的抗炎作用。富血小板血浆是一种通过提取自体血浆,离心获取富含高浓度血小板的血浆,可发挥辅助神经再生、组织修复的作用,联合曲安奈德能够持续性减轻局部炎症反应、有效缓解疼痛。本研究对PHN患者采用富血小板血浆联合曲安奈德治疗,旨在进一步观察联合用药对PHN患者炎症因子及JAK2/STAT3通路的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京医科大学附属淮安第一医院疼痛科2022年2月到2023年12月收治的PHN患者共计100例,分为曲安奈德组33例、富血小板血浆组32例、联合组35例。纳入标准:①符合PHN诊断标准,均为胸背部带状疱疹^[6];②患者疱疹消退后仍然持续疼痛4周以上;③患者均签署知情同意书;④入院视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)≥6分^[7]。排除标准:①合并自身免疫性疾病;②穿

刺部位有疱疹或皮肤感染。③长期服用激素或免疫抑制剂患者。曲安奈德组男18人,女15人,平均年龄(58.26±6.77)岁,病程平均(7.35±2.11)月;富血小板血浆组男18人,女14人,平均年龄(58.89±6.43)岁,病程平均(7.41±2.28)月;联合组男20人,女15人,平均年龄(58.74±6.39)岁,病程平均(7.52±2.29)月,3组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

常规治疗:三组均口服盐酸曲马多片(石药集团欧意药业,批号:H 10960106),100 mg/片,每日1次,100 mg/次,后续根据疼痛缓解情况可调整至50 mg, VAS<3分时可停药。盐酸伐昔洛韦颗粒(四川明欣药业有限责任公司,批号:H 20010451, 150 mg/包),每日2次,每次300 mg,连续用药一周。

曲安奈德组:患者取仰卧位,采用三星HS60超声诊断仪确定好神经阻滞节段和穿刺点,调整高频线阵探头位置,肋骨阴影下可见强回声胸膜线,胸膜下方可见肺脏无回声区域,穿刺针刺入对应椎旁间隙,待无回血、无脑脊液、无气后,皮下注射镇痛复合液[5 mL 2%利多卡因+5 mL醋酸曲安奈德注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:H33020762)+5 mL生理盐水]3~5 mL,选择3~4个神经疼痛点注射。每周1次,3次为1个疗程,共治疗1个疗程。

富血小板血浆组:采集患者外周血15 mL离心10 min(离心半径10 cm, 1 500 r/min),分离上清液、中间层及红细胞层下2 mm,离心8 min(离心半径10 cm, 3 200 r/min)最后去中间层液体1 mL,得富血小板血浆,超声引导下低频探头短轴扫描穿刺,针尖位于上位椎弓根下切迹的下方定位,于对应椎间孔处刺入,回抽无血无气后,根据痛点确

定浅筋膜注射部位,注射富血小板血浆 2 mL。治疗频次与疗程同曲安奈德。

联合组:给予曲安奈德和富血小板血浆联合治疗,操作同曲安奈德组、富血小板血浆组一致。治疗频次与疗程同曲安奈德。每次治疗结束后嘱患者定时复查,并予以电话或微信提醒。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛情况

以 VAS 量表^[8]进行评估,总分 0~10 分,评分从无疼痛到重度疼痛递增。

1.3.2 炎症因子

取患者清晨空腹静脉血 4 mL,离心 10 min(离心半径 10 cm,3 500 r/min)采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,试剂盒:奥地利 Bender Medsystems 公司,具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3.3 JAK2/STAT3 通路蛋白和基因检测

JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白检测采用 Western Blot 法,抗体均购自美国 CST 生物科技,取患者外周血分离单核细胞,以蛋白裂解液提细胞总蛋白进行定量,经凝胶电泳后转膜标记蛋白,10%脱脂奶粉封闭 2 h,以 β -actin 作为标准化内参,扫描分析软件分析各蛋白条带灰度值。mRNA 相对表达量以定量荧光聚合链酶法测定,Trizol 提取单核细胞总 RNA,采用反转录和扩增试剂盒进行逆转录和 RT-qPCR 扩增反应,试剂盒均购自扩增上海翌圣生物。反应条件:预变性 95 $^{\circ}$ C 2 min;变性 95 $^{\circ}$ C 15 s;退火 55 $^{\circ}$ C 35 s,延伸 72 $^{\circ}$ C 30 s,循环 40 次后反应完成。基因相对表达量计算方法为 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}。引物信息见表 1。

1.4 统计学方法

采用 IMB SPSS 25.0 对数据统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组

表 1 引物序列

Table 1 Primers sequence

基因	序列(5'-3')
JAK2	上游 AGCA AGCAAATCAGGA ATGCTC
	下游 CCCGTCAATTA ACGACACA AATG
STAT3	上游 CTGCACCTGATCACCTTTGAGAC
	下游 GCCCAAGCATTAGGCATCTG
Smad3	上游 AGTATTGTGCGCCAGAGAGC
	下游 GACATCGGCAGGTCAATGGT
β -actin	上游 GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA
	下游 GACTCATCGTACTCTGCTTGCTG

内比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疼痛情况比较

三组治疗后 VAS 评分均有降低,其中联合组降低最明显,差异有统计学意义(*P*<0.05),曲安奈德组和富血小板血浆组治疗后 VAS 评分比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 三组疼痛情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pain among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VAS(分)	
		治疗前	治疗后
曲安奈德组	33	7.03 \pm 0.82	3.51 \pm 0.41 ^a
富血小板血浆组	32	7.21 \pm 0.84	3.67 \pm 0.46 ^a
联合组	35	7.18 \pm 0.84	2.49 \pm 0.32 ^a
<i>F</i> 值		0.441	94.317
<i>P</i> 值		0.645	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a*P*<0.05。

2.2 三组炎症因子比较

三组治疗后 IL-2 水平均有升高,其中联合组升高最明显,IL-10、TNF- α 水平均有降低,其中联合组降低最明显,差异有统计学意义(*P*<0.05);曲安奈德组和富血小板血浆组治疗后炎症因子差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 三组炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory factors among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2(pg/mL)		IL-10(pg/mL)		TNF- α (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	33	10.03 \pm 1.12	14.34 \pm 1.54 ^a	24.23 \pm 3.46	17.46 \pm 2.06 ^a	57.11 \pm 6.17	40.12 \pm 5.41 ^a
富血小板血浆组	32	10.35 \pm 1.17	14.67 \pm 1.43 ^a	24.25 \pm 3.47	16.93 \pm 2.09 ^a	57.63 \pm 6.32	42.35 \pm 5.46 ^a
联合组	35	10.22 \pm 1.14	19.29 \pm 1.69 ^a	24.42 \pm 3.52	14.11 \pm 1.85 ^a	57.40 \pm 6.22	29.19 \pm 4.18 ^a
<i>F</i> 值		0.646	107.347	0.031	27.737	0.057	66.622
<i>P</i> 值		0.527	<0.001	0.970	<0.001	0.945	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a*P*<0.05。

2.3 三组 JAK2/STAT3 通路蛋白和基因表达情况比较

三组治疗后 STAT3、p-STAT3、JAK2 蛋白和 mRNA 表达量均有降低,其中联合组降低最明显,

差异有统计学意义($P<0.05$);曲安奈德组和富血小板血浆组治疗后 STAT3、p-STAT3、JAK2 蛋白和 mRNA 表达量差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 三组 JAK2/STAT3 通路 mRNA 表达情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of mRNA expression of JAK2/STAT3 pathway among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	STAT3 mRNA		p-STAT3 mRNA		JAK2 mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	33	98.52±10.16	80.15±6.02 ^a	113.33±12.25	89.63±8.20 ^a	94.25±9.17	75.26±6.31 ^a
富血小板血浆组	32	98.14±10.27	81.96±6.17 ^a	112.49±12.27	88.36±8.22 ^a	93.38±9.22	76.11±6.45 ^a
联合组	35	97.25±10.22	70.31±5.69 ^a	111.68±12.31	75.88±7.62 ^a	95.04±9.13	64.39±5.21 ^a
F 值		0.139	37.680	0.153	30.759	0.274	40.489
P 值		0.870	<0.001	0.858	<0.001	0.761	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$,三组间比较^b $P<0.05$ 。

3 讨论

刘闯等^[9]利用曲安奈德进行神经阻滞治疗,有效降低 PHN 患者 VAS 评分和炎症因子水平。孙运中等^[10]通过富血小板血浆联合脉冲射频,同样有效缓解患者疼痛情况。本研究结果中,富血小板血浆、曲安奈德及联合组治疗后均能降低患者 VAS 评分,且联合用药下降更为明显,与上述研究基本结果相符,提示富血小板血浆联合曲安奈德治疗可以提高镇痛效果。曲安奈德可通过减轻外周炎症反应阻断皮肤外周神经的异常放电,降低患者带状疱疹易感性,抵御对神经系统的侵犯,同时发挥抑制组织水肿和神经损伤、修复变性的轴突和髓鞘等作用,减轻和逆转受损神经的病理过程,从而减少后遗神经痛的发生^[11]。而富血小板血浆中血小板浓度高出生理基线 2~4 倍,被激活后可释放血小板衍生生长因子等多种生长因子调节机体炎症反应、促进神经再生、组织修复,从而发挥治疗作用。

本研究结果中,联合组改善作用最明显,提示富血小板血浆联合曲安奈德治疗可有效减少机体炎症反应。IL-2 可通过增强细胞毒性 T 淋巴细胞的活性发挥抗病毒作用,IL-10 可抑制辅助性 T 细胞 1、及自然杀伤细胞的活化和 IL-2 的分泌^[12]。TNF- α 可通过参与加重 PHN 患者外周神经病变程度损伤,促进中枢突出异常再生,是一种可增加神经组织敏感性的炎性介质。曲安奈德可通过诱导抗炎因子合成、抑制炎性因子合成发挥抗炎作用,并通过抑制炎性物质的生成和移动,从而阻断炎症进行性加重和恶性循环。而富血小板血浆是字体血液中血小板及血浆的浓缩物,血小板浓度高

于基础值,故可以更多的释放 TNF- α 等介质激活成纤维细胞,从而促进细胞增殖。

研究^[13]指出,STAT 可潜伏于细胞质中,受到炎性刺激时,其通过接收信号与酪氨酸相关受体结合、与残基反应,使 JAK2、STAT3 被激活并发生磷酸化,并转位至细胞核内,与靶基因相结合并对相关疼痛因子的转录进行调控,从而参与神经痛发展过程。毕淑月等^[14]研究表明,STAT3 是炎症相关的重要信号转导和转录激活因子,其磷酸化可促进促炎因子的表达。王宁等^[15]研究指出,JAK2 经炎性刺激后活化,并传递信号促进 STAT3 活化,导致 p-STAT3 增加,从而参与调控多种氧化应激因子和炎症因子的转录和释放。本研究结果中,三组治疗后 STAT3、P-STAT3、JAK2 蛋白和基因表达量均发生下降,且联合组下降更为明显,提示富血小板血浆联合曲安奈德治疗可有效抑制 PHN 患者机体 JAK2/STAT3 信号通路的激活,这可能是由于联合治疗发挥了较强的抗炎作用,减少了对 JAK2/STAT3 信号通路相关因子的炎性刺激与活化,从而抑制了 JAK2/STAT3 信号通路的激活和相关炎性物质的产生。

综上,PHN 患者通过超声引导下富血小板血浆联合曲安奈德治疗可有效改善其疼痛情况,减少机体炎症反应,并抑制 JAK2/STAT3 通路相关蛋白和基因的表达。

参考文献

- [1] Tanaka K, Kimura E, Oryoji K, et al. Hypertension and dyslipidemia are risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis using a medical information database [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(9): 1633-1639.

- [2] Malik A, Jang FF, Moosa M, et al. Frequency of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients [J]. Pak J Med Sci, 2021, 15(6):1305-1308.
- [3] Li Z, She Y, Luo Z, et al. Efficacy of thermotherapy for herpes zoster and postherpetic neuralgia: A protocol for systemic review and Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(1):e23823.
- [4] 金鑫,姚永玲,王立鹏,等.襄阳市带状疱疹患者后遗神经痛发生情况及影响因素分析[J].华南预防医学, 2023, 49(4):417-420+426.
- [5] 刘高丽,刘静,王江栓,等.草乌甲素通过 JAK2/STAT3 通路抑制 Nav1.6 表达减轻奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛[J].中国病理生理杂志, 2021, 37(9):1628-1635.
- [6] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组.带状疱疹中国专家共识[J].中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):403-408.
- [7] 缪源宏,蔡楠,林菊珊,等.穴位电刺激联合椎旁神经阻滞治疗急性期带状疱疹神经痛疗效观察[J].世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7):2544-2549.
- [8] 廖默,罗玲,丁琪,等.艾灸光和热因素治疗膝关节炎:多中心随机对照研究[J].中国针灸, 2020, 40(6):623-628.
- [9] 刘闯,武勇,丁孟瑶.超声引导下神经阻滞治疗带状疱疹性神经痛的效果观察[J].影像科学与光化学, 2023, 41(1):64-68.
- [10] 孙运中,郭晓丽,赵雷,等. CT 引导下脉冲射频联合富血小板血浆注射治疗亚急性期带状疱疹神经痛[J].中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1):69-73.
- [11] Makhariya MY, Amr YM. Effect of repeated paravertebral injections with local anesthetics and steroids on prevention of postherpetic neuralgia[J]. Pain Physician, 2020, 23(6):565-572.
- [12] 田苗,许济,陈斌,等.带状疱疹患者血清中 ESR、CRP、IL-1、免疫球蛋白与后遗神经痛的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1):173-176+180.
- [13] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):402.
- [14] 毕淑月,张立娟,管秀菊,等.中医药调控 JAK2-STAT3 信号通路治疗阿尔茨海默病研究进展[J].陕西中医, 2022, 43(11):1643-1646.
- [15] 王宁,鲁欣然,王磊,等.梓醇通过调节 JAK2/STAT3 信号通路减轻铅诱导的 PC12 细胞神经毒性的研究[J].中国临床药理学杂志, 2023, 39(23):3419-3423.

(上接第 2176 页)

- [2] Young E, Philpott H, Singh R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(31):5126-5151.
- [3] Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in North America: A Large Prospective Multicenter Study [J]. Gastroenterology, 2021, 160(7):2317-2327.
- [4] Li S, Li X, Xing X, et al. miR-597-5p inhibits cell growth and promotes cell apoptosis by targeting ELK1 in pancreatic cancer [J]. Hum Cell, 2020, 33(4):1165-1175.
- [5] Xu J, Liu F, Xia Z, et al. MiR-3188 regulates the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by targeting CXCL14 [J]. Biomark Med, 2021, 15(17):1611-1621.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志, 2022, 102(16):1169-1189.
- [7] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):534-542.
- [8] Nieuwenhuis EA, Pech O, Bergman JJGHM, et al. Role of Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection in the Management of Barrett's Related Neoplasia [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2021, 31(1):171-182.
- [9] Biagioni A, Skalamera I, Peri S, Schiavone N, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(3):537-548.
- [10] Hu Y, Qiu W, Kong Z, et al. LncRNA GSTM3TV2 Promotes Cell Proliferation and Invasion via miR-597/FOSL2 Axis in Hepatocellular Carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1):3445970.
- [11] Pan S, Wu W, Ren F, et al. MiR-346-5p promotes colorectal cancer cell proliferation in vitro and in vivo by targeting FBXL2 and activating the β -catenin signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 244(1):117300.
- [12] Woo Y, Behrendt CE, Yang A, et al. Tumor Epigenetic Signature and Survival in Resected Gastric Cancer Patients [J]. J Am Coll Surg, 2021, 232(4):483-491.
- [13] 张丽媛,郭舒静,伊雪,等. LncRNA EIF3J-AS1 通过靶向调控 miR-597-5p 对胃癌细胞增殖、周期分布和凋亡的实验研究[J].现代消化及介入诊疗, 2022, 27(4):457-462.
- [14] 王菁华,彭志红,周倩,等. LncRNA HCP5/miR-27b-3p 轴与早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的关系[J].肿瘤学杂志, 2021, 27(4):266-271.
- [15] Wu B, Liu G, He F, et al. miR-3188 (rs7247237-C>T) Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With the Incidence of Vascular Complications in Chinese Patients With Type 2 Diabetes [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(1):62-70.
- [16] 王坤男,张锦明,张芸,等. miR-3188 对胃癌细胞恶性生物学行为的作用及机制研究[J].安徽医科大学学报, 2022, 57(4):545-551.

妊娠期糖尿病孕妇血清 APPL1 水平与糖脂代谢及胰岛素水平变化的相关性

温雨婷 颜一丹 陈炎 蔡奚梅*

[摘要] 目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)孕妇血清磷酸酪氨酸衔接蛋白(APPL1)水平与糖脂代谢及胰岛素水平变化的相关性分析。方法 选择2021年7月至2023年7月常熟市中医院收治的100例GDM孕妇作为病例组,另选取同期在本院产检的100名健康孕妇作为对照组。比较两组一般临床资料、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及APPL1水平,采用Pearson相关性分析GDM孕妇血清APPL1与各指标的相关性。结果 病例组FBG、FINS、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR及APPL1水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($t=12.468, 6.324, 4.593, 4.003, 6.420, 11.416, 8.895, P<0.05$);病例组HDL-C水平显著低于对照组,差异具有统计学意义($t=5.501, P<0.05$)。经Pearson相关性分析,APPL1与FBG、FINS、LDL-C、HOMA-IR呈正相关($r=0.847, 0.620, 0.306, 0.655, P<0.05$),与HDL-C呈负相关($r=-0.277, P<0.05$),APPL1与TG、TC无明显相关性($P>0.05$)。结论 GDM孕妇血清APPL1水平较高,且与糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗密切相关。

[关键词] 妊娠期糖尿病;磷酸酪氨酸衔接蛋白;糖脂代谢;胰岛素抵抗;相关性分析

Correlation of serum APPL1 level with glucose and lipid metabolism and insulin level in pregnant women with diabetes in pregnancy

WEN Yuting, YAN Yidan, CHEN Yan, CAI Ximei*

(Department of Obstetrics, Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu, China, 215516)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum levels of phosphotyrosine binding protein (APPL1) and alterations in carbohydrate and lipid metabolism, as well as insulin levels, in pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 100 GDM patients treated at Changshu City Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2021 to July 2023 were selected as the case group, while another 100 healthy pregnant women undergoing prenatal checks at the same institution were chosen as the control group. This study compared both groups on various clinical parameters, including fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), insulin resistance index (HOMA-IR), and APPL1 levels were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum APPL1 and various indicators in GDM pregnant women. **Results** The case group exhibited significantly higher levels of FBG, FINS, TG, TC, LDL-C, HOMA-IR, and APPL1 compared to the control group ($t=12.468, 6.324, 4.593, 4.003, 6.420, 11.416, 8.895, P<0.05$). In contrast, HDL-C levels were significantly reduced in the case group, with a noteworthy statistical difference ($t=5.501, P<0.05$). APPL1 levels were significantly positively correlated with FBG, FINS, LDL-C, and HOMA-IR ($r=$

基金项目:常熟市卫生健康委员会科技计划项目(csws202104)

作者单位:常熟市中医院产科,江苏,常熟 215516

*通信作者:蔡奚梅, E-mail: cscaiximei@126.com

0.847, 0.620, 0.306, 0.655, $P < 0.05$), and significantly negatively correlated with HDL-C ($r = -0.277$, $P < 0.05$), with no significant correlation between APPL1 and TG or TC ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum APPL1 levels are elevated in GDM pregnant women and are closely related to glucose and lipid metabolism disorders and insulin resistance.

[KEY WORDS] Gestational diabetes mellitus; APPL1; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance; Correlation analysis

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是指首次在妊娠期诊断的糖代谢异常,我国GDM患病率约为21.8%^[1]。GDM的发病原因主要与孕期女性体内激素变化导致的胰岛素抵抗增强有关,妊娠期孕激素、雌激素和胎盘激素等水平升高,会对胰岛素的作用产生抑制效果,从而增加了糖尿病的风险。GDM不仅对母亲和胎儿的健康构成严重威胁,还可能增加母亲产后发展2型糖尿病和心血管疾病的风险^[2]。因此,分析与糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗有关的分子标志物对于GDM的诊治具有重要意义。血清磷酸酪氨酸衔接蛋白(Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1, APPL1)是一种包含多种功能结构域的衔接蛋白,在脂联素及胰岛素信号传导中起重要作用^[3]。研究表明^[4], APPL1可参与2型糖尿病和胰岛素抵抗的病理生理过程,其通过与胰岛素受体下游的多种信号分子相互作用,影响胰岛素信号的传递,进而调控细胞对葡萄糖的吸收和利用。本研究旨在探讨GDM患者血清APPL1水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗之间的关系,以期为该疾病临床防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2021年7月至2023年7月在常熟市中医院收治的100例GDM患者作为病例组,同期纳入100名健康孕妇作为对照组。纳入标准:①病例组孕妇妊娠期24~28周根据诊治指南首次确诊为GDM^[5],即空腹血糖(Fasting plasma glucose, FBG) ≥ 5.1 mmol/L;或75 g口服葡萄糖耐量测试(Oral glucose tolerance test, OGTT)值异常:服糖后1、2小时的血糖值分别大于10.0 mmol/L, 8.5 mmol/L;②受试者均为单胎妊娠;③产检记录及临床资料完整;④孕妇及家属均知情同意。排除标准:①孕前患有糖尿病;②孕前或孕期合并其他代谢

性或内分泌疾病,如高血压、甲状腺功能障碍、多囊卵巢综合征等;③近期有创伤、感染等应激情况者;④孕期存在糖脂代谢药物服用史;⑤合并心血管疾病、恶性肿瘤患者。本研究已通过医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集入组孕妇的临床资料,包括年龄、孕史、孕前身高、体重,根据公式计算孕期体质量指数(Body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、糖脂代谢指标:FBG、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(Homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、APPL1等信息。

1.2.2 血液指标检测

①APPL1水平检测:采集孕周为24~28周的孕妇晨起空腹静脉血5 mL,取3 mL全血样本进行离心10 min(3 500 r/min,离心半径5 cm),分离血清层存放于 -80°C 中。采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测APPL1,根据试剂盒(美国,R&D Systems, Inc.)说明书准备相应实际和设置实验条件,操作前先使试剂室温平衡,按步骤添加样本、洗涤、加入酶标抗体、再次洗涤及显色,最后使用酶标仪(赛默飞世尔科技公司,型号:Multiskan FC)读取吸光值,计算得到APPL1的浓度。②糖脂代谢指标检测:取剩余血样离心后取血清部分,采用全自动生化仪(深圳迈瑞医疗国际有限公司,型号:BS-2000M)检测FBG、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C,根据公式 $\text{HOMA-IR} = (\text{FBG} \times \text{FINS}) / 22.5$,计算得到HOMA-IR。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,符合正

态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验分析。采用 Pearson 相关性分析血清 APPL1 水平与糖代谢指标及胰岛素水平的关系;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组一般临床资料包括年龄、孕前 BMI、收缩压、舒张压、孕产史的基线水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 1 Comparison of general data between the two groups of patients [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	孕前 BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	孕产史(例)	
						初产	经产
病例组	100	27.82±4.87	23.36±2.35	121.38±12.35	81.56±6.27	42(42.00)	58(58.00)
对照组	100	26.93±3.65	23.87±2.16	119.59±11.42	78.92±7.14	39(39.00)	61(61.00)
t/χ^2 值		1.462	1.597	1.064	1.725	0.186	
P 值		0.145	0.111	0.288	0.085	0.665	

表 2 两组糖脂代谢指标及胰岛素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of glucose and lipid metabolism indicators and insulin levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HOMA-IR	APPL1 (pg/mL)
病例组	100	5.89±1.27	15.59±5.27	1.71±0.24	5.23±1.87	0.98±0.54	3.21±0.75	2.68±1.56	80.69±16.24
对照组	100	4.21±0.45	11.28±4.32	1.58±0.15	4.25±1.58	1.42±0.59	2.56±0.68	0.82±0.47	63.05±11.38
t 值		12.468	6.324	4.593	4.003	5.501	6.420	11.416	8.895
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 APPL1 水平与血液指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum APPL1 levels with various indicators

指标	APPL1 (pg/mL)	
	r 值	P 值
FBG (mmol/L)	0.847	<0.001
FINS (mU/L)	0.620	<0.001
HDL-C (mmol/L)	-0.277	<0.001
LDL-C (mmol/L)	0.306	<0.001
HOMA-IR	0.655	<0.001
TG (mmol/L)	1.564	0.884
TC (mmol/L)	1.357	0.809

3 讨论

雌激素和孕酮的增加可以维持妊娠的正常进行,但同时也导致胰岛素的敏感性降低,即所谓的孕期胰岛素抵抗^[6]。若此时身体无法相应地增加胰岛素的分泌以维持正常血糖水平,则可能引起糖脂代谢紊乱,最终发展为 GDM。GDM 不仅

2.2 两组糖脂代谢及胰岛素水平比较

病例组 FBG、FINS、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR 及 APPL1 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。病例组 HDL-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 APPL1 水平与各指标的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,病例组中 APPL1 水平与 FBG、FINS、LDL-C、HOMA-IR 显示正相关关系($P < 0.05$),与 HDL-C 显示负相关关系($P < 0.05$),APPL1 与 TG、TC 无明显相关性($P > 0.05$)。见表 3。

增加孕妇面临妊娠期高血压、子痫前期、剖宫产需求的风险,还可能导致胎儿出现先天畸形、发育不良及早产等问题^[7]。因此,识别与 GDM 发病机制相关的生物标志物,对提高 GDM 的早期诊断效率、优化治疗方案以及改善母婴预后具有极为重要的意义。

本研究结果显示,两组糖脂代谢指标及胰岛素水平(FBG、FINS、HDL-C、LDL-C、HOMA-IR)差异显著,表明 GDM 孕妇糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗异常于健康对照组孕妇。分析原因为,孕妇在妊娠中晚期,胎盘组织分泌拮抗胰岛素作用的激素增多,导致胰岛素的生理效应减弱进而引起胰岛素抵抗。与此同时,GDM 孕妇胰岛素分泌代偿能力减弱,最终导致糖代谢紊乱^[8]。胰岛素抵抗不仅影响糖代谢,也牵涉到脂肪和蛋白质的代谢。有研究指出^[9],胰岛素抵抗可促使脂肪细胞加快分解,进而增加血液中游离脂肪酸的浓度,游离

脂肪酸可以被肝脏转化为低密度脂蛋白和甘油三酯,进一步增加血脂水平,从而导致脂代谢紊乱。赵海歌等^[10]研究亦表明,GDM患者中高血糖状态阻碍了正常的血脂代谢,进一步加剧了糖脂代谢的紊乱,加重胰岛素抵抗。由此可得,GDM孕妇糖脂代谢紊乱与胰岛素抵抗之间互为因果,相互影响。

APPL1对胰岛素信号途径尤为关键,它能够直接与胰岛素受体的底物相互作用,并通过影响AKT蛋白的磷酸化状态来调节胰岛素信号的传递。在正常情况下,胰岛素与其受体结合后,会促使APPL1与受体复合物结合,进而触发一系列下游反应,如促进葡萄糖运输器4(GLUT4)的转运到细胞膜,增加细胞对葡萄糖的吸收^[11]。研究表明^[12],在2型糖尿病和肥胖患者中,骨骼肌内的APPL1蛋白表达显著增高,并且在特定位点发生磷酸化,然而随着体重减轻,APPL1的表达降低。Schmid等^[13]在糖尿病肥胖大鼠中观察到肠系膜中APPL1的表达水平较正常大鼠降低,但经胰岛素治疗后其表达上调。本研究中,病例组血清APPL1水平显著高于对照组,且APPL1与FBG、FINS、LDL-C、HOMA-IR呈显著正相关,与HDL-C呈显著负相关,与韦东霞等^[14]报道一致。其原因可能是,在GDM患者中,胰岛素抵抗导致胰岛素功能受损,无法有效地将血糖转运至细胞内,引起血糖水平升高,并对脂代谢造成负面影响。随着胰岛素抵抗的增加,体内可能通过代偿性机制增加APPL1的表达,促进APPL1与胰岛素受体及其下游分子的相互作用,从而提高胰岛素敏感性^[15]。对此,针对APPL1水平较高的患者,管理和治疗应重点关注增强胰岛素敏感性和改善糖脂代谢紊乱,采用低糖、高纤维的饮食,并结合有氧运动帮助改善患者的代谢状态。

综上所述,GDM患者APPL1水平较高,且与糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗密切相关,可考虑将APPL1水平纳入产前监测指标,以便为GDM患者的筛查和预防提供参考。

参考文献

- [1] 谢清华,张晓君,吴燕,等.孕前体质指数与妊娠期糖尿病的关联性研究[J].华南预防医学,2023,49(7):872-875.
- [2] 陈岚,张玉,孙聪,等.妊娠期糖尿病危险因素及妊娠期高血糖对不良妊娠结局影响的研究[J].中华糖尿病杂志,2023,15(10):933-940.
- [3] 程愈,谷伟军,吕朝晖,等.2例APPL1基因突变所致青少年发病的成年型糖尿病.中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):293-293.
- [4] Minuzzi L G, Kuga G K, Breda L, et al. Short-term resistance training increases APPL1 content in the liver and the insulin sensitivity of mice fed a long-term high-fat diet[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(1): 30-37.
- [5] 魏玉梅,杨慧霞.妊娠期高血糖的诊断及管理[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(2):117-120.
- [6] 查红英,袁庆新.妊娠期糖尿病母体胎盘激素和能量代谢改变的研究进展[J].实用妇产科杂志,2023,39(6):425-429.
- [7] 王帅,沈锦平,陆莹.孕晚期血清趋化因子CXCL12、RANTES、CCL2与妊娠糖尿病孕妇妊娠结局的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(11):1907-1912.
- [8] 林晶,陈宇清,陈蕾.妊娠期糖尿病妇女甲状腺功能与胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能的相关性[J].现代妇产科进展,2021,30(8):593-596.
- [9] 叶华莹,李华萍.妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(7):768-773.
- [10] 赵海歌,梁淑新,赵雅堃,等.人胰岛素1、脂肪酸结合蛋白质4与糖脂代谢指标的相关性分析及其对妊娠糖尿病的早期诊断价值[J].检验医学与临床,2024,21(11):1595-1599+1605.
- [11] 刘爽,王秋月.APPL1与胰岛素抵抗及糖尿病肾病关系的研究进展[J].医学综述,2016,22(24):4811-4814.
- [12] Holmes RM, Yi Z, De Filippis E, et al. Increased abundance of the adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif (APPL1) in patients with obesity and type 2 diabetes: evidence for altered adiponectin signalling[J]. Diabetologia, 2011, 54(8): 2122-2131.
- [13] Schmid P M, Resch M, Schach C, et al. Antidiabetic treatment restores adiponectin serum levels and APPL1 expression, but does not improve adiponectin-induced vasodilation and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 46.
- [14] 韦东霞,林旭辉,谷欣.妊娠期糖尿病(GDM)人群血清中脂代谢与胰岛素水平变化的相关性分析[J].中医临床研究,2016,8(30):36-37+59.
- [15] 孙易,丁树哲.APPL1与胰岛素抵抗的关系及运动对其调控作用研究进展[J].中国运动医学杂志,2020,39(6):491-498.

DPR对慢性骨髓增殖性肿瘤患者血栓形成的预测价值

贺媛 任国平 张翠燕 田甜* 胡静宇

[摘要] **目的** 探讨D-二聚体(D-D)/血小板(PLT)比值(DPR)对慢性骨髓增殖性肿瘤(MPNs)患者血栓形成的预测价值。**方法** 选取2020年12月至2023年12月于空军军医大学第二附属医院确诊的116例MPNs患者作为研究对象,根据是否有血栓形成分为血栓形成组34例和非血栓形成组82例。检测两组入院时D-D、PLT,并计算DPR,收集两组临床资料。采用受试者工作特性(ROC)曲线预测DPR对MPNs患者血栓形成的价值。采用二分类Logistic逐步回归分析探讨MPNs患者血栓形成的影响因素。**结果** 血栓形成组DPR明显高于非血栓形成组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC结果显示,D-D、PLT以及DPR预测MPNs患者血栓形成的AUC(95%CI)分别为0.819(0.774~0.869)、0.754(0.709~0.799)、0.926(0.876~0.971)。血栓形成组年龄 ≥ 60 岁、PV、血栓既往史、高血压史比例和血红蛋白、白细胞计数、纤维蛋白原水平高于非血栓形成组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素回归分析显示:年龄 ≥ 60 岁($OR=2.522$, 95%CI: 1.323~4.806)、有血栓既往史($OR=3.013$, 95%CI: 1.468~6.186)、DPR ≥ 1.40 ($OR=4.424$, 95%CI: 2.092~9.353)是MPNs患者血栓形成的影响因素($P<0.05$)。**结论** DPR高表达是MPNs患者的血栓形成的危险因素,可作为预测MPNs血栓形成的生物学标志物。

[关键词] 慢性骨髓增殖性肿瘤;血栓形成;D-二聚体/血小板比值

The value of D-dimer/platelet ratio in predicting thrombosis in patients with chronic myeloproliferative tumors

HE Yuan, REN Guoping, ZHANG Cuiyan, TIAN Tian*, HU Jingyu

(Department of Hematological, the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of D-dimer (D-D)/platelet (PLT) ratio (DPR) in predicting thrombosis in patients with chronic myeloproliferative tumors (MPNs). **Methods** 116 patients with MPNs diagnosed at the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from December 2020 to December 2023 were selected as the research subjects. They were divided into a thrombosis group of 34 cases and a non-thrombosis group of 82 cases based on the presence of thrombosis. D-D and PLT levels were detected at admission for both groups, and DPR was calculated. Clinical data for both groups were collected. The value of DPR in predicting thrombosis in MPNs patients was determined using ROC analysis. The influencing factors of thrombosis in MPNs patients were explored through binary logistic stepwise regression. **Results** The DPR in the thrombosis group was higher than that in the non-thrombosis group ($P<0.05$). The ROC results showed that the AUC (95% CI) for predicting thrombosis in MPNs patients using D-D, PLT, and DPR were 0.819 (0.774~0.869), 0.754 (0.709~0.799), and 0.926 (0.876~0.971), respectively. The thrombosis group had a higher proportion of patients aged ≥ 60 years, PV, history of thrombosis, history of hypertension, as well as higher levels of hemoglobin, white blood cell count, and fibrinogen compared to the non-thrombosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Age ≥ 60 years old ($OR=2.522$, 95%CI: 1.323~4.806), history of thrombosis ($OR=3.013$, 95%CI: 1.468~6.186), DPR ≥ 1.40 ($OR=4.424$, 95%CI: 2.092~9.353) were identified as influencing factors of thrombosis in MPNs patients ($P<0.05$). **Conclusion** A

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023SF-197)

作者单位:空军军医大学第二附属医院血液内科,陕西,西安 710038

*通信作者:田甜, E-mail: tiant202406@163.com

high expression of DPR is a risk factor for thrombosis in MPNs patients and can serve as a biological marker for predicting thrombosis in MPNs.

[KEY WORDS] Chronic myeloproliferative tumor; Thrombosis; D-dimer/platelet ratio

慢性骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative, MPNs)是一组克隆性造血干细胞疾病,主要包括真性红细胞增多症(Polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(Essential thrombocythemia, ET)和骨髓纤维化(Primary myelofibrosis, PMF)^[1]。由于血细胞数量大幅增加,MPNs患者常面临血栓形成等多种并发症,严重影响患者的生活质量和生命安全^[2]。二聚体(D-dimer, D-D)是血栓形成和纤维蛋白溶解过程的标志物,其水平升高通常提示体内存在活跃的血栓形成和溶解过程,因此D-D被广泛用于诊断和监测血栓相关疾病^[3]。血小板(platelet, PLT)在血栓形成过程中起着核心作用,不仅参与初级止血过程,还通过释放促凝物质、激活凝血级联反应促进血栓形成^[4]。DPR结合了D-D和PLT,可提供更全面的评价指标来预测血栓形成的风险。高DPR可能提示体内同时存在高凝血活性和血小板异常增多,MPNs血栓风险更高。本研究主要探讨DPR对MPNs患者血栓形成的预测价值,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年12月至2023年12月于空军军医大学第二附属医院确诊的116例MPNs患者作为本研究对象。其中男61例,女55例,年龄26~78岁,平均年龄(59.47±12.63)岁。纳入标准:①MPN以及分型符合WHO关于MPN的诊断标准^[5];②临床资料完整;③所有研究对象及家属均可正常沟通并签署同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②其他类型血液恶性疾病者;③心、肝、肺等重要器官功能障碍者;④有其他致血栓事件者;⑤处于妊娠期、哺乳期者;⑥精神疾病者。本研究已经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集116例研究对象的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、血红蛋白、白细胞计数、纤维蛋白原、原发病、血栓既往史、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高胆固醇血症)。

1.2.2 分组标准^[6]

根据116例MPNs患者入院时初诊是否有血栓形成分为血栓形成组和非血栓形成组。血栓事件是指通过计算机断层扫描、磁共振成像或冠状动脉造影明确诊断的动脉或静脉血栓。动脉血栓:脑梗塞(通过头颅CT或MRI确认的缺血性病变)、心肌梗塞(符合以下至少两项:①典型胸痛症状;②心电图ST段抬高或新发左束支传导阻滞;③心肌损伤标志物升高)、下肢动脉闭塞(通过血管造影或CT血管成像确认的动脉闭塞)等;静脉血栓:肺栓塞(胸部CT血管造影显示肺动脉充盈缺损)、门静脉栓塞(腹部增强CT或MRI显示门静脉系统充盈缺损)、下肢静脉血栓(下肢静脉超声显示静脉不可压缩或有血栓回声)等。

1.2.3 血液生化指标收集

入院次日清晨采集所有患者空腹静脉血标本5 mL,离心15 min(离心半径8 cm,转速3 500 r/min)后取上清液,置于冰箱备检。采用全自动血液分析仪及其配套试剂检测所有患者PLT水平,采用免疫比浊法检测所有患者D-D水平,并计算DPR(D-D/PLT)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特性(ROC)曲线预测DPR对MPNs患者血栓形成的价值。采用二分类Logistic逐步回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)探讨MPNs患者血栓形成的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组DPR比较

血栓形成组DPR显著高于非血栓形成组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组DPR比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of DPR between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	PLT($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	DPR($\times 10^{-2}$)
非血栓形成组	82	0.81±0.12	176.45±19.39	0.46±0.07
血栓形成组	34	2.93±0.47	110.77±12.15	2.66±0.39
t 值		38.161	18.292	49.482
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 DPR对MPNs患者血栓形成的预测价值

ROC结果显示,D-D、PLT以及DPR预测MPNs患者血栓形成的AUC(95%CI)分别为0.819(0.774~0.869)、0.754(0.709~0.799)、0.926(0.876~0.971)。见表2、图1。

表2 DPR对MPNs患者血栓形成的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
D-D	0.819	0.774~0.869	1.70	0.917	0.564
PLT	0.754	0.709~0.799	139.90	0.917	0.655
DPR	0.926	0.876~0.971	1.40	0.867	0.855

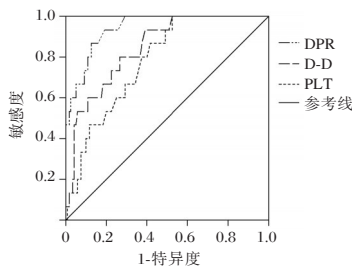


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

2.3 MPNs患者血栓形成的单因素分析

两组性别、BMI、ET比例、PMF比例、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高胆固醇血症)比例比较差异无统计学意义($P>0.05$);血栓形成组年龄 ≥ 60 岁、PV、血栓既往史、高血压史比例和血红蛋白、白细胞计数、纤维蛋白原水平高于非血栓形成组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 MPNs患者血栓形成的多因素分析

将MPNs患者是否发生血栓事件作为因变量(否=0、是=1),单因素分析有意义指标及DPR作为自变量进行Logistic回归分析,结果显示:年龄 ≥ 60 岁($OR=2.522$, $95\%CI: 1.323\sim 4.806$)、有血栓既往史($OR=3.013$, $95\%CI: 1.468\sim 6.186$)、 $DPR\geq 1.40$ ($OR=4.424$, $95\%CI: 2.092\sim 9.353$)是MPNs患者血栓形成的影响因素($P<0.05$)。见表4。

表3 MPNs患者血栓形成的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 3 Univariate analysis of thrombosis in MPNs patients [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

指标	非血栓形成组 ($n=82$)	血栓形成组 ($n=34$)	t/χ^2 值	P值
年龄			6.830	0.009
≥ 60 岁	29(35.37)	21(61.76)		
< 60 岁	53(64.63)	13(38.24)		
性别			0.002	0.961
男	43(52.44)	18(52.94)		
女	39(47.56)	16(47.06)		
BMI(kg/m^2)	22.17 \pm 3.63	23.29 \pm 4.25	1.437	0.153
血红蛋白(g/L)	145.12 \pm 14.62	165.18 \pm 15.60	6.596	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	12.23 \pm 1.37	14.51 \pm 1.98	7.114	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	3.39 \pm 0.27	3.56 \pm 0.31	2.954	0.004
原发病				
PV	22(26.83)	16(47.06)	4.465	0.035
ET	32(39.02)	9(26.47)	1.658	0.198
PMF	28(34.15)	9(26.47)	0.652	0.419
血栓既往史			8.960	0.003
有	8(9.76)	11(32.35)		
无	74(90.24)	23(67.65)		
吸烟史	24(29.27)	15(44.12)	2.375	0.123
饮酒史	17(20.73)	9(26.47)	0.455	0.500
基础疾病				
高血压	20(24.39)	17(50.00)	7.257	0.007
糖尿病	8(9.76)	3(8.82)	0.024	0.876
高胆固醇血症	19(23.17)	7(20.59)	0.092	0.761

3 讨论

MPNs是一种造血系统肿瘤性疾病,临床主要表现为有苍白、乏力、头晕、腹胀及腹泻等^[7]。血栓形成是MPNs的常见并发症,也是影响患者预后的重要因素。有关研究表明^[8],慢性炎症和血小板活化在MPNs发病过程及血栓形成中有重要作用。因此,寻找安全有效的预测指标用于早期识别高风险患者有重要临床意义。

在血栓形成过程中,D-D纤维蛋白单体通过一系列反应交联成网,形成稳定的纤维蛋白聚集体,是血栓的重要组成部分^[9]。D-D常用于深静脉血栓、肺栓塞等血栓相关疾病的临床诊断和监测,其水平升高通常提示体内存在活跃的血栓形成和溶解^[10]。相关研究显示^[11],D-D水平在恶性肿瘤血栓组患者中明显高于无血栓组。PLT是维持血管

表4 MPNs患者血栓形成的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of thrombosis in MPNs patients

变量	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2	P值	OR(95% CI)
年龄	< 60 岁=0, ≥ 60 岁=1	0.925	0.329	7.905	0.005	2.522(1.323~4.806)
血栓既往史	否=0, 是=1	1.103	0.367	9.033	0.003	3.013(1.468~6.186)
DPR	$< 1.40=0$, $\geq 1.40=1$	1.487	0.382	15.153	<0.001	4.424(2.092~9.353)

壁完整性的重要物质,在早期的止血中起重要作用。郭莉等^[12]研究表明,MPNs血栓形成患者的PLT水平明显高于MPNs非血栓形成患者。DPR可综合反映纤维蛋白溶解和血小板数量的情况,相较于单一指标可提供更全面的血栓风险评估方法。

本研究发现,血栓形成组DPR高于非血栓形成组,提示MPNs血栓形成与DPR有一定联系。分析其原因,MPNs常伴有PLT数量和功能的异常变化,PLT在患者疾病初期会发生凝集,导致血液黏滞性增加,血流速率改变,从而促使血液中纤维蛋白原的合成,而活化的血小板还会加速内皮细胞和巨噬细胞释放促炎性因子^[13]。这种异常活化的血小板状态不仅直接影响PLT计数,还通过促进炎症和凝血过程间接影响D-D水平。随着MPNs患者的病情进展,骨髓环境改变以及血栓形成消耗大量PLT,使得PLT数量相对减少,但残存血小板往往过度活化,继续促进血栓形成^[14]。另一方面,MPNs患者常伴随慢性炎症状态,这进一步活化了凝血系统,导致大量纤维蛋白生成和降解。血栓形成后,MPNs患者纤溶系统激活,加之持续的炎症和凝血异常,凝血酶刺激纤维蛋白原水解,释放纤维蛋白肽链,与可溶性纤维蛋白单体和活化因子Ⅲ交联生成D-D。因此,高DPR可能预示着MPNs患者更高的血栓形成风险,对于此类患者临床需要积极干预和管理。

本研究还发现,DPR预测MPNs患者血栓形成的AUC为0.926,最佳截点值为1.40,预测价值优于单一指标。本研究还发现,年龄≥60岁、血栓既往史也是MPNs患者血栓形成的影响因素。分析其原因,随着年龄的增长,人体血管壁逐渐变硬,弹性减弱,血管内皮细胞更容易受损,从而增加血栓形成的风险^[15]。而血栓既往史意味着MPNs患者体内存在一个容易形成血栓的微环境,更加容易再次发生血栓。针对这些高危因素,临床管理中需要加强监测和预防措施,以有效降低血栓发生率,改善MPNs患者预后。

综上所述,MPNs患者DPR高表达是血栓形成的危险因素,可作为预测MPNs血栓形成的生物学标志物。

参考文献

- [1] Fontana D, Elli EM, Pagni F, et al. Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3175.
- [2] Fulvio G, Baldini C, Mosca M, et al. Philadelphia chromosome - negative myeloproliferative chronic neoplasms: is clonal hematopoiesis the main determinant of autoimmune and cardio - vascular manifestations [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1254868.
- [3] 黄美霞,郑燕,潘丹峰,等. 血浆D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎疾病严重程度及预后的相关性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1): 160-165.
- [4] 梁学进,柴红波,倪小兵. 自体牙-骨移植联合富血小板纤维蛋白影响种植体周围缺损的机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(3): 240-245.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-405.
- [6] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 543-603.
- [7] 李青,郭彩娟,付宁. 整体护理在膝部骨肿瘤患者磁共振成像检查中的应用[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(9): 152-156.
- [8] Krežak I, Pivac L, Lucijanić M, et al. Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-to-Drug Interactions in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(5): 1301.
- [9] 韦一枝,高文,何立婷,等. 血清hs-CRP、D-D、LDH水平与缺血性脑卒中患者静脉溶栓预后的关系[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(9): 31-36.
- [10] 田丰,杨家赵,徐玮,等. 创伤性四肢骨折患者血清FIB、FDP、D-D和TAT水平与血栓形成的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1535-1538+1543.
- [11] 姜芹,崔海涛,王君. 恶性肿瘤患者凝血纤溶发生及标志物检测在血栓诊断中的作用[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(10): 693-696.
- [12] 郭莉,魏秀丽,王继芳,等. 慢性骨髓增殖性肿瘤患者血栓形成相关因素及外周血RPR、DFR对血栓形成的预测效能[J]. *海南医学*, 2023, 34(21): 3087-3091.
- [13] 王广强,李本夫,王炳国,等. 丁苯酞联合双联抗血小板药治疗急性进展性脑梗死对侧支循环建立及脑血流灌注量的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2021, 22(4): 206-210.
- [14] Tosca EM, De Carlo A, Bartolucci R, et al. In silico trial for the assessment of givinostat dose adjustment rules based on the management of key hematological parameters in polycythemia vera patients [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13(3): 359-373.
- [15] 吕小草. 肾病综合征并发下肢深静脉血栓的危险因素分析及相关护理对策[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(5): 128-132.

结核性胸腔积液 PAI、YKL-40 和 APTT 水平改变及其临床价值

王兴昌* 孙丽琴 李正国 席彩霞 杨婷 杨尚雪 王彬

[摘要] 目的 研究结核性胸腔积液(TPE)患者纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)、壳多糖酶3样蛋白1(YKL-40)和活化部分凝血酶时间(APTT)水平改变及其临床价值。方法 选择2021年3月至2023年6月甘肃省武威肿瘤医院收治的128例胸腔积液患者作为研究对象,根据诊断分为TPE组($n=42$)、恶性胸腔积液(MPE)组($n=48$)、细菌性胸腔积液(BPE)组($n=38$)。检测血浆PAI、YKL-40和APTT及胸水腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH),比较组间各指标的差异,分析PAI、YKL-40、APTT与ADA、LDH的相关性以及PAI、YKL-40和APTT对TPE的诊断价值。结果 三组血浆PAI、YKL-40的比较,TPE组>MPE组>BPE组,差异有统计学意义($F=11.392, 9.382, P<0.05$);三组血浆APTT水平的比较,TPE组<MPE组<BPE组,差异有统计学意义($F=7.785, P<0.05$);TPE组患者血浆PAI、YKL-40、APTT水平与胸水ADA水平呈正相关($r=0.324, 0.409, P<0.05$),与胸水LDH水平呈负相关($r=-0.384, -0.342, P<0.05$);血浆APTT水平与胸水ADA水平呈负相关($r=-0.375, P<0.05$),与胸水LDH水平呈正相关($r=0.412, P<0.05$);PAI、YKL-40和APTT诊断TPE的ROC曲线AUC分别为0.789、0.724、0.627,联合诊断TPE的ROC曲线AUC为0.859,联合诊断的AUC高于单独诊断($Z=5.492, 6.029, 7.114, P<0.05$)。结论 TPE患者血浆PAI及YKL-40水平增加、APTT水平降低,三项指标对TPE具有诊断价值。

[关键词] 结核性胸腔积液;纤溶酶原激活物抑制剂;壳多糖酶3样蛋白1;活化部分凝血酶时间

Changes of PAI, YKL-40 and APTT levels in tuberculous pleural effusion and their clinical values

WANG Xingchang*, SUN Liqin, LI Zhengguo, XI Caixia, YANG Ting, YANG Shangxue, WANG Bin
(Department of Pharmacy, Wuwei Tumor Hospital, Wuwei, Gansu, China, 733000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of plasminogen activator inhibitor (PAI), chitinase-3-Like protein 1 (YKL-40) and activated partial thrombin time (APTT) levels and their clinical value in patients with tuberculous pleural effusion (TPE). **Methods** A total of 128 patients with pleural effusion treated from March 2021 to June 2023 were selected as the study subjects and divided into three groups: the TPE group ($n=42$), the malignant pleural effusion (MPE) group ($n=48$) and the bacterial pleural effusion (BPE) group ($n=38$) based on diagnosis. Plasma levels of PAI, YKL-40 and APTT, and adenosine deaminase (ADA) and lactate dehydrogenase (LDH) in pleural effusion were measured. The correlation between PAI, YKL-40, APTT, ADA, LDH, and the diagnostic value of PAI, YKL-40 and APTT in TPE were analyzed. **Results** The comparison of plasma PAI and YKL-40 among the three groups was TPE group >MPE group >BPE group ($F=11.392, 9.382, P<0.05$), and the comparison of plasma APTT level among the three groups was TPE group <MPE group <BPE group, ($F=7.785, P<0.05$) and the difference was statistically significant. The levels of PAI, YKL-40, and APTT in the TPE group were positively correlated with ADA level in pleura ($r=0.324, 0.409, P<0.05$), and negatively correlated with LDH level in pleura ($r=-0.384, -0.342, P<0.05$), plasma APTT level was negatively correlated with ADA levels in the pleura ($r=-0.375, P<0.05$), and positively correlated with LDH levels in the pleura ($r=0.412, P<0.05$). The ROC curve AUC of PAI,

作者单位:甘肃省武威肿瘤医院检验科,甘肃,武威733000

*通信作者:王兴昌, E-mail: wxc90068@163.com

YKL-40, and APTT was 0.789, 0.724, 0.627 diagnosis of TPE was respectively, and the ROC curve AUC of combined diagnosis of TPE was 0.859, and the AUC of combined diagnosis was higher than that of single diagnosis ($Z=5.492, 6.029, 7.114, P<0.05$). **Conclusion** The plasma levels of PAI and YKL-40 increased, while APTT levels decreased in patients with TPE. These three indicators are valuable for the diagnosing TPE.

[KEY WORDS] Tuberculous pleural effusion; Plasminogen activator inhibitor; Chitinase 3-like protein 1; Activated partial thrombin time

结核性胸腔积液(tuberculosis pleural effusion, TPE)组是肺结核的常见并发症,其原因是结核分枝杆菌及代谢产物进入胸膜腔、引起结核性胸膜炎,炎性渗出增多并形成胸腔积液^[1]。胸腔积液的病因多样,除结核性胸腔积液外,恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)、细菌性胸腔积液(Bacterial pleural effusion, BPE)也是胸腔积液的常见类型^[2]。在临床实践中,尽早明确胸腔积液类型并开展救治具有重要意义。并非所有类型的胸腔积液都会伴随明显的炎症反应,有些胸腔积液可能是由于循环障碍、淋巴回流受阻等非感染性因素引起的,这些情况下,炎症反应可能并不明显,因此炎症反应激活是TPE的重要特征之一。相关研究证实^[3-5],血浆纤溶酶原激活物抑制剂(Plasminogen activator inhibitor, PAI)及壳多糖酶3样蛋白1(Chitinase-3-Like protein 1, CHI3L1, 又名YKL-40)、活化部分凝血酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)水平单一使用对胸腔积液的类型均具有一定的鉴别价值,也存在一定不足。本研究对TPE、MPE、BPE患者PAI、YKL-40和APTT水平的差异及三项指标联合对TPE的诊断价值展开分析,旨在发现新的胸腔积液类型评估手段。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择2021年3月至2023年6月甘肃省武威肿瘤医院收治的128例胸腔积液患者作为研究对象,其中男性76例、女性52例,年龄20~69岁。所有患者根据出院时诊断进行分组,包括TPE组($n=42$)、MPE组($n=48$)、BPE组($n=38$)。本研究的方案获得医院临床伦理委员会批准,取得入组患者的知情同意。

纳入标准:①根据《核性胸膜炎超声诊断、分型及介入治疗专家共识(2022年版)》^[6],明确诊断为渗出性胸腔积液;②病因诊断为TPE或MPE或BPE^[7-8];③临床资料完整;④治疗前留取胸腔积液

样本。排除标准:①既往有胸腔积液、肺结核病史;②合并肺癌、哮喘、慢性阻塞性肺疾病;③不明原因胸腔积液;④合并心肝肾功能不全;⑤合并血液系统疾病、免疫系统疾病以及正在接受糖皮质激素治疗。本次研究已经伦理委员会通过,患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 胸腔积液的抽取及检测

所有入组患者均在入院当天或次日行超声引导下胸腔穿刺术,抽取胸腔积液30 mL,按照转速1 500 r/min、半径15 cm离心10 min,分离上清,在-80℃备用。检测时,统一取胸腔积液解冻,采用酶联免疫吸附法试剂盒检测腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的含量。所有检测操作均由同一名人员完成,操作过程按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 血液标本的采集及检测

所有入组患者均在入院当天或次日在含有枸橼酸钠抗凝剂的采血管内采集外周静脉血3 mL,3 000 r/min、半径15 cm离心10 min,分离血浆,采用酶联免疫吸附法检测PAI、YKL-40水平,采用全自动凝血分析仪(型号:ACL TOP-700,沃芬)检测APTT。所有检测操作均由同一名人员完成,操作过程按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS23.0软件进行统计学处理,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,两两比较采用 t 检验;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料的比较

三组性别、年龄、体质量指数、胸腔积液体积四项一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	胸腔积液体积 (mL)	体质量指数 (kg/m ²)
TPE组	42	26/16	53.57±7.96	561.32±76.53	21.09±2.85
BPE组	48	28/20	54.42±8.12	549.58±78.48	21.84±2.77
MPE组	38	22/16	54.09±7.68	538.52±79.14	21.18±2.46
χ^2/F 值		1.231	0.351	0.641	0.225
P值		0.241	0.696	0.495	0.708

2.2 三组血浆PAI、YKL-40和APTT水平的比较

三组血浆PAI、YKL-40的比较,TPE组>MPE组>BPE组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组血浆APTT水平的比较,TPE组<MPE组<BPE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组血浆PAI、YKL-40和APTT水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of plasma PAI, YKL-40 and APTT levels among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAI (ng/mL)	YKL-40 (pg/mL)	APTT (s)
TPE组	42	1.22±0.17	121.23±17.93	29.26±5.39
BPE组	48	1.05±0.13	108.86±12.12	31.36±3.47
MPE组	38	1.05±0.16	104.28±20.42	34.25±4.51
χ^2/F 值		11.392	9.382	7.785
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 三组胸水ADA、LDH水平的比较

TPE组的胸水ADA水平>BPE组>MPE组,差异有统计学意义($P<0.05$);BPE组与MPE组的胸水ADA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。BPE组的胸水LDH水平>MPE组>TPE组,差异有统计学意义($P<0.05$);TPE组与MPE组的胸水LDH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 三组胸水ADA、LDH水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ADA and LDH levels in pleural effusion among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADA (U/L)	LDH (U/L)
TPE组	42	43.94±6.41	312.57±67.94
BPE组	48	13.02±1.94	573.45±82.38
MPE组	38	12.31±2.29	319.24±65.48
χ^2/F 值		453.392	104.581
P值		<0.001	<0.001

2.4 TPE组患者血浆指标与胸水指标的相关性

TPE组患者血浆PAI、YKL-40与胸水ADA水平呈正相关($r=0.324, 0.409, P<0.05$),与胸水LDH水平呈负相关($r=-0.384, -0.342, P<0.05$)。TPE组患者血浆APTT水平与胸水ADA水平呈负相关($r=-0.375, P<0.05$),与胸水LDH水平呈正相关

($r=0.412, P<0.05$)。2.5 PAI、YKL-40和APTT对TPE的诊断价值

PAI、YKL-40和APTT诊断TPE的ROC曲线AUC分别为0.789、0.724、0.627,联合诊断TPE的ROC曲线AUC为0.859,联合诊断的AUC高于单独诊断($Z=5.492, 6.029, 7.114, P<0.05$),联合诊断的灵敏度和特异度分别为86.05%和80.95%。见表4、图1。

表4 PAI、YKL-40和APTT对TPE的诊断价值

Table 4 The value of PAI, YKL-40 and APTT in the diagnosis of TPE

项目	AUC	Z值	P值
联合诊断	0.859		
PAI	0.789	5.492	0.05
YKL-40	0.724	6.029	0.05
APTT	0.627	7.114	0.05

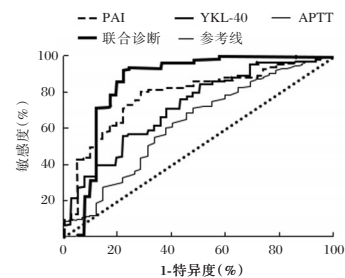


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

胸腔积液的病因复杂、类型多样,准确判断胸腔积液的类型对指导临床诊疗具有重要意义。生理状态下胸腔内存在少量浆液,其吸收和滤过处于平衡状态、在呼吸运动时起润滑作用。在结核分枝杆菌感染、恶性肿瘤等病理状态下,胸膜腔内液体形成速度超过吸收速度,最终产生胸腔积液^[9]。

BPE和MPE是除TPE外常见的胸腔积液类型,需要对三种类型胸腔积液进行鉴别^[10]。研究资料显示^[11],血常规炎症指标中性粒细胞/淋巴细胞比值对TPE具有诊断价值。这一结果提示TPE的发生发展过程中不仅存在胸膜腔炎症反应激活,机体的全身炎症反应也会发生不同程度的激活。因此,外周血炎症标志物预期能够作为诊断TPE、判断胸腔积液类型的潜在标志物^[12];与直接检测胸腔积液比较,外周血指标的检测无需进行胸腔穿刺,操作更为简便和无创。

PAI、YKL-40 是已知与炎症反应密切相关的血浆标志物,两者均来源于巨噬细胞、淋巴细胞等活化的炎症细胞,在胸膜腔内能够促进炎症细胞浸润、激活炎症反应级联放大。研究资料显示^[13-14],PAI 激活炎症反应的作用与下游 NF- κ B 途径相关,而 YKL-40 激活炎症反应的作用与下游 IL-8、MAPK 途径相关^[15]。分析原因可能是,结核性脓胸患者治疗后的胸水 PAI 水平较治疗前降低,提示 PAI 增多与结核性脓胸的发生发展相关;MPE 患者的胸水 YKL-40 水平高于 BPE 患者,提示 YKL-40 增多参与 MPE 的发生发展。本研究中,三种类型胸腔积液患者血浆中 PAI、YKL-4 水平均呈现 TPE 组>MPE 组>BPE 组。在炎症反应激活过程中伴随凝血途径激活,肺结核患者体内高凝状态会引起 APTT 水平降低,本研究中三种类型胸腔积液患者的 APTT 水平呈现 TPE 组<MPE 组<BPE 组,提示 PAI 和 YKL-40 增多、APTT 降低参与 TPE 的发生发展。分析原因可能是 PAI 作为纤溶调节因子,抑制纤溶酶原转化,阻碍纤维蛋白降解,促进结核性胸腔积液形成。结核性胸腔积液患者体内 YKL-4 水平升高,与炎症反应、组织损伤及胸腔积液形成有关。此外,患者可能存在凝血功能异常,APTT 缩短,可能与炎症反应、纤溶系统失衡相关,共同参与结核性胸腔积液的发生发展。

既往研究结果提示^[11,16],TPE 患者的胸水 ADA 水平较 BPE 患者增加且与炎症水平呈正相关,LDH 水平降低较 BPE 患者且与炎症水平呈负相关。本研究通过相关性分析证实 PAI、YKL-40 与 ADA 呈正相关、与 LDH 呈负相关,APTT 与 ADA 呈负相关、与 LDH 呈正相关。进而通过 ROC 曲线分析证实三项血浆指标对 TPE 具有诊断价值,并且三项指标联合诊断 TPE 的效能优于单一指标,联合诊断的灵敏度和特异度均超过 80%。

综上所述,本研究通过组间比较、相关性分析以及 ROC 曲线分析证实 PAI、YKL-40、APTT 三项血浆指标在 TPE 诊断中的价值,三项指标联合能够鉴别 TPE 与其他两种类型胸腔积液,为今后临床上发现新的 TPE 诊断方法提供了依据。

参考文献

- [1] Samanta J, Mitra S, Chakraborty S, et al. Pulmonary tuberculosis among patients of tubercular pleural effusion: A single-center experience[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2023, 12(2):139-143.
- [2] Huang L, Niu Y, Zhang L, et al. Diagnostic value of chemiluminescence for urinary lipoarabinomannan antigen assay in active tuberculosis: insights from a retrospective study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 8(13): 1291974.
- [3] Bedawi EO, Kanellakis NI, Corcoran JP, et al. The Biological Role of Pleural Fluid PAI-1 and Sonographic Septations in Pleural Infection: Analysis of a Prospectively Collected Clinical Outcome Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(6): 731-739.
- [4] Söyler Y, Kayacan O, Taner A. Levels of YKL-40 in pleural effusion and blood from patients with pleuritis [J]. *Tuber Toraks*, 2020, 68(3): 268-277.
- [5] Liang L, Li X, Liu B, et al. Activated partial thromboplastin time as a potential biomarker for the diagnosis of tuberculous pleural effusion [J]. *Am J Med Sci*, 2023, 365(5): 437-442.
- [6] 中华医学会结核病学分会超声专业委员会,中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会. 结核性胸膜炎超声诊断、分型及介入治疗专家共识(2022年版)[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(9): 880-897.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社. 肺结核基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709-717.
- [8] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 252-256.
- [9] Marín Franco JL, Genoula M, Corral D, et al. Host-Derived Lipids from Tuberculous Pleurisy Impair Macrophage Microbicidal-Associated Metabolic Activity [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(13): 108547.
- [10] Fei G, Yijun M, Weijiang J, et al. Biomarkers for distinguishing tuberculous pleural effusion from non-tuberculosis effusion: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 771.
- [11] 雷震,王震,郭锋,等. 外周血 NLR、PLR 及胸水 ADA、LDH 在鉴别胸腔积液性质中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1102-1105.
- [12] Jeon DS, Kim SH, Lee JH, et al. Conditional diagnostic accuracy according to inflammation status and age for diagnosing tuberculous effusion [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 400.
- [13] Fang WF, Chen YM, Lin CY, et al. Histone deacetylase 2 (HDAC2) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by regulating PAI-1 expression [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 10(15): 3.
- [14] Ghosh AK, Kalousdian AA, Shang M, et al. Cardiomyocyte PAI-1 influences the cardiac transcriptome and limits the extent of cardiac fibrosis in response to left ventricular pressure overload [J]. *Cell Signal*, 2023, 104: 110555.
- [15] Lee JW, Kim MN, Kim EG, et al. Chitinase 3-like 1 is involved in the induction of IL-8 expression by double-stranded RNA in airway epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 12(592): 106-112.
- [16] Janković J, Ilić B, Đurđević N, et al. ADA as main biochemical marker in patients with tuberculous effusion [J]. *J Med Biochem*, 2023, 42(4): 722-726.

外周血 Adropin、IL-6、NLR 对急性脑出血患者预后的预测价

唐永峰^{1*} 邱秀英² 吴国培³ 宋黄成¹

[摘要] 目的 探究外周血 Adropin 蛋白、白细胞介素 6(IL-6)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对急性脑出血患者预后的预测价值。方法 分析 82 例南通市海门区人民医院 2018 年 9 月至 2023 年 9 月期间救治的急性脑出血患者资料,治疗后进行 3 个月随访,采用改良 Rankin 量表评估预后并将患者分为预后良好组($n=49$)和预后不良组($n=33$)。比较两组入院时临床检查、影像学及实验室指标等基线资料,分析急性脑出血患者近期预后的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价外周血 Adropin、IL-6、NLR 水平对脑出血患者预后的预测价值。结果 相比预后良好组,预后不良组患者合并高血压占比、合并糖尿病占比、饮酒者占比、出血破入脑室者占比、年龄、入院时 NIHSS 评分、出血量以及外周血 IL-6、NLR 水平更高,差异均具有统计学意义($\chi^2=5.722, 9.175, 4.192, 4.058, t=3.456, 6.907, 3.377, 6.760, 6.165, P<0.05$);预后不良组患者外周血 Adropin 水平则低于预后良好组($t=6.430, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示急性脑出血患者年龄、入院时 NIHSS 评分、外周血 Adropin 水平降低、IL-6 及 NLR 水平升高是其预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线结果显示外周血 Adropin、IL-6、NLR 联合预测患者预后不良的曲线下面积为 0.943,优于单一检测($P<0.05$)。结论 外周血 Adropin、IL-6、NLR 对急性脑出血患者预后有一定预测价值,三者联合检测预测效能更高。

[关键词] 脑出血;能量平衡相关蛋白;白细胞介素;中性粒细胞与淋巴细胞比值

Prognostic value of peripheral blood adropin, IL-6 and NLR in patients with acute cerebral hemorrhage

TANG Yongfeng^{1*}, QIU Xiuying², WU Guopei³, SONG Huangcheng¹

(1. Department of Neurosurgery, Haimen District People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu, China, 226000; 2. Department of Neurology, Haimen District People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu, China, 226000; 3. Department of Neurosurgery, Nantong Ruici Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the prognostic value of peripheral blood adropin protein, interleukin-6 (IL-6) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** 82 patients from September 2018 to September 2023 with acute cerebral hemorrhage admitted to Haimen District People's Hospital in Nantong City were analyzed. They were classified into a good prognosis group (49 cases) and a poor prognosis group (33 cases) based on their modified rankin scale score three months after treatment. Baseline data, including clinical examination, imaging and laboratory indicators, were compared between the two groups upon admission to identify factors influencing short-term prognosis. The predictive value of peripheral blood adropin, IL-6, and NLR levels on patient prognosis was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Age, proportion of patients with hypertension, proportion of patients with diabetes, proportion of alcohol drinkers, proportion of patients with hemorrhage into ven-

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(MSZ20220111)

作者单位:1.南通市海门区人民医院神经外科,江苏,南通 226000

2.南通市海门区人民医院神经内科,江苏,南通 226000

3.南通瑞慈医院神经外科,江苏南通 226000

*通信作者:唐永峰, E-mail: 13815218586@163.com

tricle, NIHSS score at admission, blood loss, and peripheral blood IL-6 and NLR levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group with statistical significance ($\chi^2=5.722, 9.175, 4.192, 4.058, t=3.456, 6.907, 3.377, 6.760, 6.165, P<0.05$). Meanwhile, the peripheral blood adropin level in the poor prognosis group was significantly lower ($t=6.430, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, NIHSS score at admission, decreased adropin level in peripheral blood, and increased IL-6 and NLR levels were independent risk factors for poor prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve of peripheral blood adropin, IL-6, and NLR combined to predict poor prognosis of patients was 0.943, which was superior to that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood levels of adropin, IL-6, and NLR can predict the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage.

[KEY WORDS] Cerebral hemorrhage; Energy balance related proteins; Interleukin; Neutrophil to lymphocyte ratio

急性脑出血患者病情复杂,在起病和进展过程中受多重因素影响,预后较差,通过便捷、安全、有效的检测手段对急性脑出血患者预后进行预测,完善诊疗方案对改善患者预后、提升其生存质量具有重要临床意义^[1]。Adropin 蛋白是体内参与能量代谢调节的一种小分子蛋白,可能通过调节相关能量平衡基因的表达发挥作用,有研究显示^[2],在糖尿病、心脑血管疾病患者中 Adropin 蛋白发生异常改变,影响机体代谢水平,从而参与到疾病的发生和进展中;中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为一种同时囊括固有性和获得性免疫过程中相关免疫炎症因子的指标,其检测简单、价廉且普适性强,可以很好评估机体炎症反应程度;在机体各种继发性损害机制中,免疫炎症反应占据一定重要地位,白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等细胞炎症因子发挥着重要作用,有研究报道^[3],IL-6、NLR 在急性脑梗死、恶性肿瘤等多种疾病中具有较好的诊断或预测价值。本研究旨在探究外周血 Adropin、IL-6、NLR 对急性脑出血患者预后的预测价值,以期为脑出血临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 82 例急性脑出血患者作为研究对象,均选自南通市海门区人民医院,就诊时间于 2018 年 9 月至 2023 年 9 月期间,其中男性患者 48 例,女性患者 34 例,年龄 58~78 岁,平均(64.82±5.16)岁,所有患者入院后均按照相关指南给予治疗。纳入标准:①临床症状符合《中国脑出血诊治指南 2014》^[4]中脑出血相关标准,并通过影像学检查明确出血灶位置;②首次发病,发病 24 h 内入院;

③具有完整的影像学检查、临床生化及相关实验室检测资料;④患者、家属对本研究知情同意。排除标准:①继发性脑出血、脑肿瘤或外伤等引发的脑出血;②既往有脑卒中史、心肌梗死史患者;③近期有免疫抑制剂、糖皮质激素、抗凝剂等药物服用史;④合并恶性肿瘤、心肺等重要脏器功能严重障碍者;⑤临床资料、随访信息缺失者。剔除标准:①入院 24 h 内死亡者;②治疗期间转院患者。本研究已通过南通市海门区人民医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床基线资料收集

通过医院电子病历系统收集整理所有患者人口学信息、影像学检查及实验室检查等基本资料,包括性别、年龄、合并基础病情况、生活习惯、既往病史、出血部位、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分等。

1.2.2 实验室检查

患者入院后,于治疗前采集其外周肘静脉血 3 mL 完成血常规、血生化及相关指标实验室检测,另取 5 mL 外周静脉血经过离心(条件:3 500 r/min 转速,离心半径 10 cm,时间 10 min)后于-20℃冰箱备检。血常规通过日本 Sysmex 公司的 XE2100 血球仪及其配套试剂完成检测,并根据结果中的中性粒细胞、淋巴细胞计数值,计算 NLR。血清 Adropin 和 IL-6 水平检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒由华美生物工程有限公司提供。

1.2.3 随访和预后评估分组

患者出院后进行为期 3 个月的随访,采用改良 Rankin 量表^[5](mRS)评估患者病情转归情况:将 mRS 评分>2 分归为预后不良组,33 例;mRS 评分≤2 分者归为预后良好组,49 例。

1.3 统计学方法

统计学分析采用统计学软件 SPSS 21.0 完成,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,进行 t 检验;以 $n(\%)$ 表示计数资料,进行 χ^2 检验;患者预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型;外周血 Adropin、IL-6、NLR 预测急性脑出血患者预后的价值评估采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别构成、合并高脂血症、合并冠心病、吸烟占比以及脑出血部位等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组患者年龄、合并高血压占比、合并糖尿病占比、饮酒者占比、出血破入脑室者占比、入院时 NIHSS 评分、出血量以及血清 IL-6、NLR 水平均高于预后良好组,外周血 Adropin 水平则低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	预后良好组 (n=49)	预后不良组 (n=33)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.21±8.54	68.71±8.06	3.456	0.001
性别			0.252	0.616
男	28(57.14)	17(51.52)		
女	21(42.86)	16(48.48)		
合并高血压	18(36.73)	21(63.64)	5.722	0.017
合并糖尿病	16(32.65)	22(66.67)	9.175	0.003
合并高脂血症	19(38.78)	18(54.55)	1.981	0.159
合并冠心病	11(22.45)	9(27.27)	0.249	0.618
饮酒	17(34.69)	19(57.58)	4.192	0.041
吸烟	18(36.73)	19(57.58)	3.459	0.063
入院时 NIHSS 评分(分)	9.28±2.69	14.32±3.56	6.907	<0.001
出血破入脑室	5(10.20)	9(27.27)	4.058	0.044
出血量(mL)	13.34±3.47	16.54±5.12	3.377	0.001
出血部位			6.261	0.100
脑干	11(22.45)	8(24.24)		
小脑	7(14.29)	6(18.18)		
脑叶	4(8.16)	3(9.09)		
脑深部	27(55.10)	16(48.48)		
Adropin($\mu\text{g/mL}$)	2.18±0.67	1.34±0.41	6.430	<0.001
IL-6(pg/mL)	55.28±14.38	82.54±22.17	6.760	<0.001
NLR	5.47±1.08	7.83±2.34	6.165	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归模型分析

多因素 Logistic 回归模型将患者预后情况作为因变量(1=预后良好,2=预后不良组),纳入上述结果中具有统计学差异的指标作为自变量进行分析,结果显示患者年龄、入院时 NIHSS 评分、外周血水平 Adropin 降低、IL-6 及 NLR 水平升高均是导致患者预后不良的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 急性脑出血患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of prognostic factors in patients with acute cerebral hemorrhage

因子	β 值	S.E 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	1.107	0.326	11.531	0.001	3.025	1.597~5.731
合并高血压	0.148	0.134	1.220	0.269	1.160	0.892~1.508
合并糖尿病	0.379	0.256	2.192	0.139	1.461	0.884~2.413
饮酒	1.034	0.637	2.635	0.105	2.812	0.807~9.801
入院时 NIHSS 评分	1.107	0.316	12.272	<0.001	3.025	1.628~5.620
出血破入脑室	0.926	0.519	3.183	0.074	2.524	0.913~6.981
Adropin	1.119	0.431	6.741	0.009	3.062	1.316~7.126
IL-6	1.178	0.436	7.300	0.007	3.248	1.382~7.634
NLR	-1.439	0.487	8.731	0.003	0.237	0.091~0.616

2.3 ROC 曲线分析

ROC 曲线结果外周血 Adropin、IL-6、NLR 单独预测急性脑出血患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.858、0.810,均有一定预测价值,三者联合检测的 AUC 为 0.943,联合检测的预测效能更高。见表 3、图 1。

表 3 外周血 Adropin、IL-6、NLR 对急性脑出血患者预后的预测价值

Table 3 Prognostic value of peripheral blood Adropin, IL-6 and NLR in patients with acute cerebral hemorrhage

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
Adropin	2.05	0.856	0.673	67.3	100.0	0.775~0.938	<0.001
IL-6	69.16	0.858	0.605	87.8	72.7	0.774~0.943	<0.001
NLR	6.44	0.810	0.584	85.7	72.7	0.703~0.917	<0.001
联合检测		0.943	0.838	95.9	87.9	0.885~1.000	<0.001

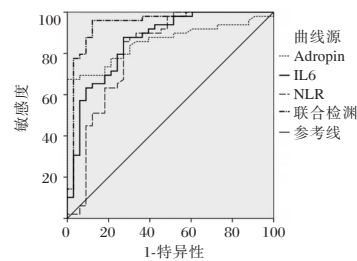


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

脑出血患者出血后除血肿原发性损伤外,短时间内便可发生神经毒性、兴奋性毒性、白细胞浸润、炎性反应等多种病理变化,导致神经细胞及神经胶质细胞死亡、血管源性脑水肿等继发性损伤,进一步损伤血管内皮功能,破坏血脑屏障,加重大脑微血管循环障碍,导致患者预后极差^[6]。有调查显示^[7],

近三分之一的急性脑出血患者治疗后3个月内仍有不同程度的神经功能障碍遗留,使得患者生活质量严重下降。因此对急性脑出血患者预后相关影响因素的研究以及探索对病情和预后简便、可靠、有效的预测指标一直是临床关注的重要课题。

本研究结果显示,与预后良好组比较,急性脑出血预后不良组患者年龄更大,合并高血压、糖尿病占比、饮酒者占比、出血破入脑室者占比、入院时NIHSS评分、出血量以及血清IL-6、NLR水平更高,Adropin水平则明显低于预后良好组,提示以上因素可能与急性脑出血患者预后相关。进行多因素Logistic回归分析,结果显示年龄、入院时NIHSS评分高、外周血Adropin水平降低,IL-6、NLR水平升高是急性脑出血患者预后不良的独立危险因素,这与既往研究结果基本一致^[8]。Adropin蛋白由能量稳态相关基因表达,在大脑、心肌、肝脏等组织器官中表达最为丰富,参与体内多种生理过程,包括维持能量稳态、调节自主神经功能平衡、血管内皮细胞增殖、迁移、代谢适应、微血管样结构形成等^[9]。杨学等^[10]研究亦显示,脑出血患者Adropin水平较健康人群下降,且与病情严重程度及预后有关。脑出血患者Adropin水平下降可能通过增强炎症反应、促进对血管内皮功能损害而影响其预后。NLR是近年来新兴的炎症指标,其关联了中性粒细胞和淋巴细胞两种因子,涵盖了机体非特异性免疫和特异性免疫,对机体炎症状态反应相对更为高效。有研究显示^[11],高水平NLR与糖尿病患者发生脑出血、急性脑梗死患者溶栓后出血转化等具有明显的相关性。IL-6在炎症反应中也扮演者重要角色,淋巴细胞等在应激下分泌产生,IL-6水平急剧升高并参与到炎症反应中,对大脑毛细血管内皮细胞及基底膜等产生损伤,最终造成神经细胞损伤^[12]。陈伏等^[13]研究显示,急性脑出血患者血清IL-6水平明显高于健康者,且与患者病情和预后呈现正相关,或者可成为脑出血患者预后的潜在预测指标。本研究结果与既往研究相似,进一步证实NLR、IL-6水平升高,可加重脑组织炎性损伤,使体内免疫-炎症机制严重失衡,使得患者病情加重、预后变差。本研究绘制ROC曲线进一步分析外周血Adropin、IL-6、NLR对预后预测的价值,结果显示三者单独检测及联合检测对预后均有良好的评估效能,且联合检测的评估效能更高,提示联合检测外周血Adropin、IL-6、NLR水平有助于急性脑出血患者预后的评估。

综上所述,外周血Adropin、IL-6、NLR对急性脑出血患者预后具有良好预测价值,三者联合预测效能更高,临床外周血采集方便,上述指标检测操作便捷且相比量表等工具预测预后更为客观,作为临床检测指标或可有助于实施更有效完善的诊疗策略,更大程度改善患者预后。

参考文献

- [1] 张爱玲,任梦杨,田龙,等.脑出血伴小的弥散加权成像高信号病变与脑小血管病总负荷的关系及对预后的影响[J].中华神经科杂志,2022,55(8):842-853.
- [2] Chang X, Jin F, Wang L, et al. Adropin - A new player in energy regulation predicts long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction[J]. Heliyon, 2023,9(7):e17803.
- [3] 张丰,倪海滨,吕汪洵,等.血清神经元特异性烯醇化酶与白细胞介素-6水平在颅脑损伤相关性脑死亡诊断中的临床意义[J].中国急救医学,2020,40(12):1157-1162.
- [4] 张苏明,许予明,朱遂强.中国脑出血诊治指南(2014)[J].中华神经科杂志,2015,48(6):435-444.
- [5] Niznick N, Saigle V, Marti ML, et al. Patient Relevance of the Modified Rankin Scale in Subarachnoid Hemorrhage Research: An International Cross-sectional Survey [J]. Neurology, 2023,100(15):e1565-e1573.
- [6] 李育健,郑峻.自发性脑出血血肿扩大机制及止血治疗进展[J].中国现代神经疾病杂志,2021,21(2):94-100.
- [7] 苟志勇,谭华,朱黎,等.CD47、8-OHdG、Adropin蛋白对急性脑出血90d临床预后的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1317-1320.
- [8] Sandset EC, Wang X, Carcel C, et al. Sex differences in treatment, radiological features and outcome after intracerebral haemorrhage: Pooled analysis of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage trials 1 and 2 [J]. Eur Stroke J, 2020,5(4):345-350.
- [9] Ying T, Wu L, Lan T, et al. Adropin inhibits the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-}/Enho^{-/-} mice by regulating endothelial-to-mesenchymal transition [J]. Cell Death Discov, 2023,9(1):402.
- [10] 杨学,周赤忠,严钢莉,等.血清Adropin联合血小板反应蛋白2对脑出血患者预后的预测价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(8):832-835.
- [11] He J, Bian X, Song C, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio with type 2 diabetes mellitus predicts poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a large-scale cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2022,21(1):156.
- [12] Leasure AC, Kuohn LR, Vanent KN, et al. Association of Serum IL-6 (Interleukin 6) With Functional Outcome After Intracerebral Hemorrhage [J]. Stroke, 2021,52(5):1733-1740.
- [13] 陈状,温锦崇,江澈,等.急性期脑出血患者血清炎症因子IL-6、IL-8及tau蛋白水平的变化的临床潜在价值[J].空军医学杂志,2020,36(6):489-491+508.

血清 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 对尿毒症血液透析患者细菌感染的诊断价值

张涛¹ 刘升凤¹ 李杰^{2*}

[摘要] 目的 探讨血清降钙素原(PCT)/白蛋白(ALB)、C-反应蛋白(CRP)/前白蛋白(PA)及生长刺激表达基因2蛋白(ST2)对尿毒症血液透析(HD)患者细菌感染的诊断价值。方法 选取2020年6月至2023年5月于南京市中心医院血液透析中心进行HD的尿毒症患者102例,根据是否发生细菌感染分为感染组40例和非感染组62例,比较两组的血清PCT、ALB、CRP、PA、PCT/ALB、CRP/PA和ST2,并统计临床资料,并分析上述指标与尿毒症HD患者细菌感染的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCT/ALB、CRP/PA、ST2及联合对尿毒症HD患者细菌感染的诊断价值。结果 感染组的PCT和CRP高于非感染组,而ALB和PA低于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);感染组的PCT/ALB、CRP/PA及ST2水平高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);PCT、CRP、PCT/ALB、CRP/PA、ST2、HD时长和WBC均为尿毒症HD患者合并细菌感染的危险因素,而ALB、PA和Ca是尿毒症HD患者合并细菌感染的保护因素($P<0.05$);PCT/ALB、CRP/PA和ST2对尿毒症HD患者细菌感染进行诊断时,CRP/PA的曲线下面积(AUC)最高,为0.924,敏感度和特异度为81.82%和90.32%;PCT/ALB、ST2的AUC分别为0.900和0.798;联合后的AUC为0.986,敏感度和特异度为93.18%和95.16%。结论 血清PCT/ALB、CRP/PA及ST2水平与尿毒症HD患者细菌感染关联密切,可作为诊断尿毒症HD患者是否发生细菌感染的有效指标,具有良好的临床价值。

[关键词] 尿毒症血液透析; 细菌感染; 降钙素原/白蛋白; C-反应蛋白/前白蛋白; 生长刺激表达基因2蛋白

The diagnostic value of serum PCT/ALB, CRP/PA and ST2 in uremic hemodialysis patients with bacterial infection

ZHANG Tao¹, LIU Shengfeng¹, LI Jie^{2*}

(1. Hemodialysis Center, Nanjing Central Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Science and Education, Nanjing Central Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of serum procalcitonin (PCT)/albumin (ALB), C-reactive protein (CRP)/prealbumin (PA) and growth stimulation expressed gene 2 protein (ST2) in uremic hemodialysis (HD) patients with bacterial infection. **Methods** One hundred and two uremic patients undergoing HD at the Hemodialysis Center of Nanjing Central Hospital from June 2020 to May 2023 were selected. They were divided into two groups: an infection group (40 cases) and a non-infection group (62 cases) based on whether bacterial infection occurred. Serum levels of PCT, ALB, CRP, PA, PCT/ALB, CRP/PA, and ST2 were compared between the two groups. Clinical data was collected, and the relationship between the above indicators and bacterial infection in hemodialysis patients with uremia was analyzed. ROC analysis was used to analyze the diagnostic value of serum PCT/ALB, CRP/PA, ST2, and their combination

基金项目:江苏省干部保健科研项目(BJ20006)

作者单位:1. 南京市中心医院血透中心,江苏,南京21000

2. 南京市中心医院科教科,江苏,南京21000

*通信作者:李杰, E-mail:black97450@126.com

for bacterial infection in hemodialysis patients with uremia. **Results** The levels of PCT and CRP in the infection group were higher than those in the non-infection group, while ALB and PA were lower than those in the non-infection group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of PCT/ALB, CRP/PA and ST2 in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). PCT, CRP, PCT/ALB, CRP/PA, ST2, hemodialysis duration and WBC were identified as risk factors for bacterial infection in uremic HD patients, while ALB, PA and Ca were protective factors for bacterial infection in uremic HD patients ($P<0.05$). When using PCT/ALB, CRP/PA, and ST2 to diagnose bacterial infection in uremic HD patients, the AUC of CRP/PA was the highest at 0.924) with a sensitivity of 81.82% and specificity of 90.32%, respectively. The AUC for PCT/ALB and ST2 were 0.900 and 0.798, respectively. Combination all three factors resulted in an AUC of 0.986, with a sensitivity of 93.18% and specificity of 95.16%. **Conclusions** The levels of serum PCT/ALB, CRP/PA, and ST2 are closely related to bacterial infection in uremic HD patients. These levels can be used as effective indicators for diagnosing bacterial infections in uremic HD patients and have good clinical value.

[KEY WORDS] Uremia hemodialysis; Bacterial infection; Procalcitonin/albumin; C-reactive protein/prealbumin; Growth Stimulation expressed gene 2 protein

尿毒症患者因代谢严重紊乱和多器官功能障碍,普遍存在肾性贫血、营养不良、微炎症状态等,导致免疫功能和抵抗力低下,而通过留置中心静脉导管等建立血管通路、频繁进行HD、透析器重复使用等更增加了细菌感染风险^[1]。因此,早期、准确且可靠的诊断标志物对于指导临床治疗、降低感染相关并发症具有重要意义。血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)作为降钙素的前体蛋白, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症标志物之一,与细菌感染和免疫过程密切相关^[2]。白蛋白(Albumin, ALB)和前白蛋白(Prealbumin, PA)与机体营养状态相关,可间接反映机体炎症状态和免疫功能的变化^[3]。生长刺激表达基因2蛋白(Growth Stimulation expressed gene 2 protein, ST2)是白细胞介素-1受体家族成员,研究表明血清中的可溶性ST2可能参与炎症反应并影响HD患者的预后^[4]。PCT/ALB和CRP/PA比值反映了炎症与机体营养的关系,研究表明^[5]其比值对感染性疾病的进展和预后具有良好的评估价值。本研究旨在通过分析血清PCT/ALB、CRP/PA及ST2在尿毒症合并HD患者中的变化,探讨其对细菌感染的诊断价值,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2023年5月于南京市中心医院血液透析中心进行HD的尿毒症患者102例,根据是否发生细菌感染分为感染组40例(39.22%)

和非感染组62例(60.78%)。感染组男18例、女22例,年龄平均(56.00±10.31)岁,体重平均(53.24±6.74)kg,其中导管相关感染12例、血流感染14例、肺部感染8例、尿路感染4例、腹膜感染2例,病原菌为金黄色葡萄球菌19例,肺炎克雷伯菌7例、铜绿假单胞菌6例、大肠埃希菌3例、鲍不动杆菌2例、溶血葡萄球菌2例、化脓性链球菌1例;非感染组男30例、女32例,年龄平均(55.20±10.75)岁,体重平均(52.94±6.12)kg。

纳入标准:①患者均符合《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[6]中尿毒症的诊断标准;②感染组患者出现体温超过38℃、局部红肿疼痛等感染症状,实验室检查得炎症因子升高,血液、分泌物、排泄物或组织细菌培养呈阳性;③HD时长≥12个月者,且每周进行HD≥2次;④年龄为18~78岁,对本研究知情并签署同意书。排除标准:①伴有其他血液、免疫系统疾病或病史;②合并其它感染性疾病、败血症、恶性肿瘤、精神疾病、急性出血;③合并其他重要器官功能不全;④病历资料缺失、不清。本研究已获南京市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

PCT/ALB、CRP/PA及ST2检测:于进行HD前采集尿毒症HD患者空腹静脉血6 mL, 3 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),收集上层清液,采用电化学发光免疫分析仪检测PCT水平;采用全自动生化分析仪检测ALB和CRP水平;采用免疫比浊法检测血清PA水平;采用酶联免疫吸附法检测血清

ST2水平;计算 PCT/ALB 和 CRP/PA 的比值。

其它临床资料收集:根据患者既往病历资料统计尿毒症病程、HD 时长和尿毒症基础疾病,采用全自动生化分析仪检测血钙(Ca)、血磷(P)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、白细胞计数(White blood cell count, WBC),采用电化学发光免疫分析仪检测 B 型利钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据统计与分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间用 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,用 χ^2 检验;各指标及临床资料与尿毒症 HD 患者细菌感染的关系采用多因素 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 对尿毒症 HD 患者细菌感染的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的血清 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 水平比较

感染组的 PCT、CRP 和 ST2 高于非感染组,而 ALB 和 PA 低于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$);感染组的 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 水平高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组的血清 PCT/ALB、CRP/PA 及 ST2 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$
Table 1 Comparison of serum PCT/ALB, CRP/PA and ST2 levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

指标	感染组 (n=40)	非感染组 (n=62)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PCT (ng/mL)	21.44±2.17	18.32±2.35	7.716	<0.001
ALB (g/L)	32.97±4.53	39.20±4.77	6.567	<0.001
PCT/ALB	0.67±0.14	0.47±0.09	8.762	<0.001
CRP (mg/L)	20.52±4.25	15.83±3.83	5.783	<0.001
PA (mg/L)	139.50±28.77	184.02±27.52	7.836	<0.001
CRP/PA	0.15±0.04	0.09±0.02	9.885	<0.001
ST2 (ng/mL)	27.11±9.12	16.84±7.71	6.110	<0.001

2.2 尿毒症 HD 患者细菌感染的单因素分析 感染组的 HD 时长、Ca、BNP 和 WBC 显著高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 尿毒症 HD 患者细菌感染的多因素 Logistic 回归分析

以尿毒症 HD 患者细菌感染为因变量,血清 PCT、CRP、ALB、PA、PCT/ALB、CRP/PA、ST2、HD 时长、Ca、BNP、WBC 为自变量作多因素 Logistic 回

表 2 尿毒症 HD 患者细菌感染的单因素分析 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Univariate analysis of bacterial infection in uremic HD patients $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

指标	感染组 (n=40)	非感染组 (n=62)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			0.112	0.738
男	18 (45.00)	30 (48.39)		
女	22 (55.00)	32 (51.61)		
年龄(岁)	56.00±10.31	55.20±10.75	0.376	0.708
尿毒症病程(年)	4.27±1.48	4.03±1.25	0.880	0.381
体重(kg)	53.24±6.74	52.94±6.12	0.232	0.817
HD 时长(年)	6.57±0.62	6.34±0.50	2.062	0.042
尿毒症基础疾病			1.143	0.887
慢性肾小球肾炎	24 (60.00)	40 (64.52)		
糖尿病肾病	8 (20.00)	13 (20.97)		
高血压肾病	4 (10.00)	5 (8.06)		
多囊肾	2 (5.00)	1 (1.61)		
其它类型肾病	2 (5.00)	3 (4.84)		
Ca(mmol/L)	2.12±0.20	2.37±0.24	5.473	<0.001
P(mmol/L)	1.45±0.37	1.61±0.43	1.935	0.056
Hb(g/L)	76.27±17.33	82.02±16.70	1.673	0.612
BNP(ng/L)	2 507.50±838.87	2 103.68±692.60	2.644	0.010
WBC($\times 10^9/L$)	10.61±1.23	7.93±1.91	7.876	<0.001

归分析。结果显示,PCT、CRP、PCT/ALB、CRP/PA、ST2、HD 时长和 WBC 均为尿毒症 HD 患者合并细菌感染的危险因素,而 ALB、PA 和 Ca 是尿毒症 HD 患者合并细菌感染的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 尿毒症 HD 患者细菌感染的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of bacterial infection in HD patients with uremia

影响因素	β 值	标准误	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
PCT	0.700	0.235	8.897	0.003	2.013	1.271~3.188
ALB	-0.226	0.105	4.658	0.031	0.798	0.650~0.979
PCT/ALB	0.154	0.044	12.124	<0.001	1.166	1.070~1.272
CRP	0.495	0.172	8.290	0.004	1.640	1.171~2.296
PA	-0.105	0.030	12.190	<0.001	0.900	0.848~0.955
CRP/PA	0.758	0.196	14.902	<0.001	2.133	1.452~3.134
ST2	0.175	0.064	7.451	0.006	1.192	1.051~1.351
HD 时长	0.731	0.364	4.026	0.045	2.077	1.017~4.240
Ca	-5.777	1.681	11.815	0.001	0.003	0.000~0.083
BNP	-0.343	0.197	3.027	0.082	0.710	0.482~1.044
WBC	1.105	0.250	19.599	<0.001	3.019	1.851~4.924

2.4 血清 PCT/ALB、CRP/PA、ST2 及联合对于尿毒症 HD 患者细菌感染的诊断效能

血清 PCT/ALB、CRP/PA 和 ST2 对尿毒症 HD 患者细菌感染进行诊断时,CRP/PA 的曲线下面积(AUC)最高(0.924);PCT/ALB、ST2 联合后的 AUC 为 0.986;PCT-CRP-ST2 联合诊断的 AUC 和敏感度低于 PCT/ALB-CRP/PA-ST2 联合诊断,见表 4、图 1。

表4 血清PCT/ALB、CRP/PA、ST2及联合对于尿毒症HD患者细菌感染的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of PCT/ALB, CRP/PA, ST2 and their combination for bacterial infection in uremic HD patients

指标	AUC	标准误	95 CI	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
PCT/ALB	0.900	0.031	0.839~0.960	0.57	79.55	90.32	0.699	<0.001
CRP/PA	0.924	0.025	0.875~0.974	0.12	81.82	90.32	0.721	<0.001
ST2	0.798	0.043	0.714~0.881	14.75 ng/mL	97.73	48.39	0.461	<0.001
联合预测	0.986	0.008	0.972~1.000		93.18	95.16	0.883	<0.001
PCT	0.836	0.040	0.758~0.914	20.795	68.20	87.10	0.553	<0.001
CRP	0.792	0.044	0.706~0.878	19.489	63.60	85.50	0.491	<0.001
ST2	0.798	0.043	0.714~0.881	14.75 ng/mL	97.73	48.39	0.461	<0.001
联合预测	0.961	0.016	0.930~0.992		79.50	96.80	0.763	<0.001

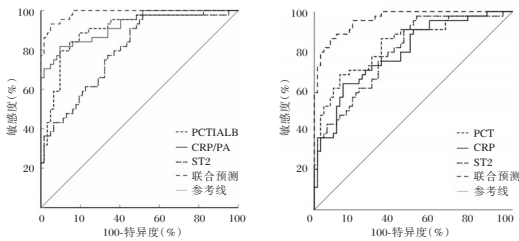


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

3 讨论

尿毒症是慢性肾脏疾病的终末阶段,肾脏滤过和转运仅为正常的10%~15%,导致代谢废物和毒素在体内积聚,引起水、电解质、酸碱平衡紊乱,各器官系统功能及代谢障碍^[7]。我国慢性肾脏疾病的发病率约为10.8%,其中约有1%患者最终发展至尿毒症^[8]。研究表明^[9],以硫酸吡啶酚为主的尿毒症毒素,与免疫功能缺陷和严重感染风险密切相关。

PCT是一种内源肽,可反映感染的病原类型及炎症程度,健康状态下血清PCT水平很低,当发生严重细菌感染时水平升高,而自身免疫、过敏、慢性炎症、局部轻微细菌感染或非细菌感染则不会影响PCT水平^[2]。在尿毒症血液透析患者中,PCT水平的变化可能受肾功能衰竭导致的微炎症状态及代谢异常等因素影响,但其对细菌感染的诊断价值仍不容忽视^[10]。ALB和PA均为肝细胞合成的营养运输蛋白,可调节血液渗透压和血容量,在应激反应、组织修补和坏死物质清除等生理过程中发挥重要作用,ALB相比,PA分子量小,半衰期短,对感染或营养状态的变化具有更高敏感性^[3]。CRP可激活补体和吞噬细胞以清除入侵的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,其与感染的程度呈正相关^[11]。Zhu等^[12]的研究表明,在细菌或其它病微生物的刺激下,肝细胞生成大量CRP,同抑制时ALB和PA的合成;PCT水平与

CRP水平呈正相关,且在炎症前期,PCT对细菌感染的敏感度高于CRP。然而,PCT、CRP水平受多种因素影响,如创伤、药物及个体差异、基础疾病等,在而HD患者由于肾脏代谢功能受损,长期处于自身中毒及微炎症状态,营养吸收及免疫下降,对PCT、CRP水平均会产生一定的干扰。本研究结果显示,相较于单独的PCT、ALB、CRP或PA,PCT/ALB和CRP/PA与尿毒症HD患者细菌感染的相关性更好,可能是因为上述指标不仅可反映细菌感染后的炎症反应和组织损伤情况,同时也反映了机体的营养状态和免疫能力,更有利于排除尿毒症和HD对血清指标的干扰,对尿毒症HD患者合并细菌感染的诊断具有更好的敏感度和特异度。

研究表明^[13],ST2水平在感染状态下也呈上升趋势,通过刺激巨噬细胞或成纤维细胞等上调促炎因子的表达,间接参与炎症反应,影响患者预后。但是,ST2水平与心功能或心肌损伤均相关,而尿毒症HD患者因代谢紊乱和微炎症状态,心血管并发症的发病率高于一般人群,影响了ST2对尿毒症HD患者细菌感染的诊断价值^[14],与本实验结果一致。与病原学检测相比,PCT/ALB、CRP/PA和ST2血清学检测对患者创伤小,检测所需时间短,可进行动态化监测,有助于早期诊断HD患者细菌感染,制定个性化治疗方案并根据感染情况及时调整。

综上所述,血清PCT/ALB、CRP/PA及ST2水平与尿毒症HD患者细菌感染关联密切,可作为诊断尿毒症HD患者是否发生细菌感染的有效指标,具有良好的临床价值。

参考文献

[1] 王文文,郑方兰,阎颖. 2022年郑州市21所医疗机构血液透析事件现况调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(21): 3349-3352.

血清TC、TG及ApoB在输血后脂质代谢监测中的应用价值

臧炫月¹ 王明星^{2*} 张刘仟¹ 文柯²

[摘要] 目的 探讨血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及载脂蛋白B(ApoB)在输血后脂质代谢监测中的应用价值。方法 回顾性纳入2022年7月至2023年10月南京医科大学附属淮安第一医院收治的外伤失血性休克患者152例,依据脂质代谢诊断标准将152例患者分为脂质代谢正常组86例、脂质代谢异常组66例。比较两组一般资料、TC、TG及ApoB水平变化;分析影响输血后脂质代谢异常的危险因素,绘制ROC曲线评估TC、TG及ApoB单独及联合检测对输血后脂质代谢异常的预测价值。结果 两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史占比、输血量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);脂质代谢异常组年高密度脂蛋白胆固醇水平低于脂质代谢正常组,低密度脂蛋白胆固醇水平高于脂质代谢正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脂质代谢异常组TC、TG及ApoB水平均明显高于脂质代谢正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经logistic多因素分析显示:高密度脂蛋白胆固醇(男性 <0.91 mmol/L,女性 <1.1 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(>4.14 mmol/L)、TC(<2.4 mmol/L, >5.7 mmol/L)、TG(<0.4 mmol/L, >1.8 mmol/L)及ApoB(男性 <0.43 g/L, >1.28 g/L,女性 <0.42 g/L, >1.12 g/L)是影响输血后脂质代谢异常的危险因素($P<0.05$)。依据ROC曲线可知,TC、TG及ApoB联合预测输血后脂质代谢异常的敏感度和特异度分别为89.84%、88.24%,AUC为0.898,高于三指标单独检测($P<0.05$)。结论 TC、TG及ApoB在输血后脂质代谢异常患者中呈高表达,三指标联合检测可全面、客观地反映输血后脂质代谢异常情况,为临床诊断、治疗提供更为准确、可靠的依据。

[关键词] 总胆固醇;甘油三酯;载脂蛋白B;输血;脂质代谢

The application value of serum TC, TG and ApoB in monitoring lipid metabolism after blood transfusion

ZANG Xuanyue¹, WANG Mingxing^{2*}, ZHANG Liuqian¹, WEN Ke²

(1. Department of Blood Transfusion, Huaian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu, China, 223300; 2. Department of Clinical Laboratory, Huaian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu, China, 223300)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and apolipoprotein B (ApoB) in the monitoring of lipid metabolism after blood transfusion. **Methods** A total of 152 patients with traumatic hemorrhagic shock were admitted to Huai'an First Hospital Affiliated with Nanjing Medical University from July 2022 to October 2023. These patients were retrospectively included in the study. Based on the diagnostic criteria for lipid metabolism, the patients were divided into two groups: those with normal lipid metabolism group ($n=86$) and those with abnormal lipid metabolism group ($n=66$). General data, TC, TG, and ApoB levels were compared between the two groups. The study also analyzed the risk factors associated with abnormal lipid metabolism after blood transfusion.

基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目(2022152)

作者单位:1.南京医科大学附属淮安第一医院输血科,江苏,淮安 223300

2.南京医科大学附属淮安第一医院检验科,江苏,淮安 223300

*通信作者:王明星, E-mail: 15152399606@163.com

Additionally, a ROC curve was created to assess the predictive value of single and combined detection of TC, TG, and ApoB on abnormal lipid metabolism following blood transfusion. **Results** There were no significant differences in age, sex, smoking history, drinking history, history of diabetes, history of hypertension and blood transfusion between the two groups ($P>0.05$). The level of high-density lipoprotein cholesterol in the abnormal lipid metabolism group was lower than that in the normal lipid metabolism group, and the level of low-density lipoprotein cholesterol was higher than that in the normal lipid metabolism group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of TC, TG, and ApoB in the abnormal lipid metabolism group were significantly higher than those in the normal lipid metabolism group ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that high density lipoprotein cholesterol (male <0.91 mmol/L, female <1.1 mmol/L), low-density lipoprotein cholesterol (>4.14 mmol/L), TC (5.7 mmol/L), TG (1.8 mmol/L) and ApoB (male 1.28 g/L, female 1.12 g/L) were risk factors for abnormal lipid metabolism after blood transfusion ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of TC, TG, and ApoB combined to predict abnormal lipid metabolism after blood transfusion were 89.84% and 88.24%, respectively, and the AUC was 0.898, which was higher than that of the three indicators alone ($P<0.05$). **Conclusion** TC, TG, and ApoB are highly expressed in patients with abnormal lipid metabolism after a blood transfusion. The combined detection of these three indicators can comprehensively and objectively reflect abnormal lipid metabolism after a blood transfusion, providing a more accurate and reliable basis for clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Total cholesterol; Triglyceride; Apolipoprotein B; Blood transfusion; Lipid metabolism

输血是一种重要的治疗手段,是救治大量失血、贫血及凝血功能障碍等危重患者的关键措施之一。通过输注血液或血液成分,可迅速补充患者体内缺失血容量和功能性成分,维持生命体征稳定^[1]。输血过程中,由于外源性血液成分引入,患者体内生理环境会发生脂质代谢变化等一系列复杂变化,而脂质代谢作为机体能量储存、转运和利用重要过程,其紊乱与诸多疾病发生、发展密切相关^[2]。研究报道^[3],通过监测输血后脂质代谢变化,可及时发现潜在代谢异常,为预防输血相关并发症、评估输血效果及指导后续治疗提供依据。总胆固醇(Serum Total Cholesterol, TC)是衡量血液中所有脂蛋白所含胆固醇总量的重要指标,与心血管健康密切相关。甘油三酯(Triglyceride, TG)水平异常与代谢综合征、心血管疾病风险增加有关。载脂蛋白B(Apolipoprotein B, ApoB)水平是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要预测因子^[4-5]。本文旨在探讨血清TC、TG及ApoB在输血后脂质代谢监测中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2022年7月至2023年10月南京医科大学附属淮安第一医院收治的外伤失血性休克患者192例,纳入标准:①符合外伤失血性休克

诊疗标准^[6];②凝血功能正常;③无精神、心理障碍;④均实施输血治疗,具备输血指征;⑤无高脂血症;排除标准:①患有血液、免疫系统等严重疾病者;②近期服用过影响脂质代谢药物、抗凝血药物;③外伤严重者;④严重心脏疾病患者;⑤急性感染患者;⑥肝肾功能不全。

经纳入、排除标准剔除40例病例,最终纳入152例病例。152例外伤失血性休克患者中,男90例,女62例;年龄21~59岁,平均年龄(57.37±4.01)岁。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血清TC、TG及ApoB检测

所有患者于输血后1d抽取静脉血3mL,进行离心(3 500 r/min,离心半径9 cm, 15 min),分离血清。采用比色法检测TC、TG及ApoB水平,试剂盒由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供。

1.2.2 脂质代谢诊断标准^[7]

所有患者输血后1d均抽取静脉血3mL,进行离心(3 500 r/min,离心半径9 cm, 15 min),分离血清,采用酶联免疫吸附法检测低密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,试剂盒由烟台海川医疗器械有限公司提供。当低密度脂蛋白胆固醇水平 >4.14 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇水平男性 <0.91 mmol/L,女性 <1.1 mmol/L则认定为脂质代谢异常,反之为脂质代谢正常。152例患者中,

脂质代谢正常组 86 例、脂质代谢异常组 66 例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。采用受试者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 TC、TG 及 ApoB 水平对输血后脂质代谢异常的预测价值, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史占比、输血量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 脂质代谢异常组年高密度脂蛋白胆固醇水平低于脂质代谢正常组, 低密度脂蛋白胆固醇水平高于脂质代谢正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of general information between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

项目	脂质代谢正常组 ($n=86$)	脂质代谢异常组 ($n=66$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	57.58±4.17	57.10±4.37	0.688	0.492
性别			2.813	0.093
男	52(72.09)	38(57.58)		
女	34(27.91)	28(42.42)		
吸烟史	58(67.44)	42(63.64)	0.240	0.624
饮酒史	55(63.95)	40(60.61)	0.178	0.672
糖尿病史	47(54.65)	35(53.03)	0.147	0.700
高血压史	55(63.95)	40(60.61)	0.178	0.672
输血量(mL)	791.53±15.88	789.73±14.64	0.716	0.474
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.28±0.59	0.78±0.22	6.540	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.76±0.83	3.80±0.96	7.151	<0.001

2.2 两组 TC、TG 及 ApoB 水平比较

脂质代谢异常组 TC、TG 及 ApoB 水平均明显高于脂质代谢正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 TC、TG 及 ApoB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TC, TG and ApoB levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	ApoB(g/L)
脂质代谢正常组	86	3.49±1.21	1.25±0.25	0.82±0.15
脂质代谢异常组	66	5.21±2.09	2.14±1.47	1.58±0.18
t 值		6.370	5.516	28.374
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响输血后脂质代谢异常的危险因素分析

经 logistic 多因素分析显示: 高密度脂蛋白胆固醇 (男性 <0.91 mmol/L, 女性 <1.1 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 (>4.14 mmol/L)、TC (<2.4 mmol/L, >5.7 mmol/L)、TG (<0.4 mmol/L, >1.8 mmol/L) 及 ApoB (男性 <0.43 g/L, >1.28 g/L, 女性 <0.42 g/L, >1.12 g/L) 是影响输血后脂质代谢异常的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 TC、TG 及 ApoB 对输血后脂质代谢异常的预测价值

依据 ROC 曲线可知, TC、TG 及 ApoB 联合预测输血后脂质代谢异常的敏感度和特异度分别为 89.84%、88.24%, AUC 为 0.898, 高于三指标单独检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

3 讨论

有研究指出^[8], 输血过程中或输血后可能出现输血反应、感染、溶血等一系列并发症, 影响患者全身代谢状态, 对患者健康构成严重威胁。故在输血后密切关注患者脂质代谢情况极其必要。TC

表 3 输血后脂质代谢异常的危险因素

Table 3 Risk factors of abnormal lipid metabolism after transfusion

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)值
高密度脂蛋白胆固醇	男性>0.91 mmol/L, 女性>1.1 mmol/L=0, 男性<0.91 mmol/L, 女性<1.1 mmol/L=1	0.754	0.373	6.238	0.015	2.624(1.333~7.523)
低密度脂蛋白胆固醇	<4.14 mmol/L=0, >4.14 mmol/L=1	0.761	0.337	5.110	0.024	2.141(1.106~4.142)
TC	2.4~5.7 mmol/L=0, <2.4 mmol/L, >5.7 mmol/L=1	0.827	0.354	7.135	0.019	2.341(1.107~4.911)
TG	0.4~1.8 mmol/L=0, <0.4 mmol/L, >1.8 mmol/L=1	0.674	0.265	6.147	<0.001	2.016(1.152~3.487)
ApoB	男性 0.43~1.28 g/L, 女性 0.42~1.12 g/L=0, 男性 <0.43 g/L, >1.28 g/L, 女性 <0.42 g/L, >1.12 g/L=1	0.743	0.287	6.527	0.021	2.104(1.169~3.495)

表4 TC、TG及ApoB对输血后脂质代谢异常的预测价值
Table 4 The predictive value of TC, TG and ApoB on lipid metabolism abnormalities after transfusion

预测因子	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P值
TC	77.78	72.85	0.760	0.660~0.859	<0.001
TG	79.24	78.52	0.720	0.618~0.822	<0.001
ApoB	82.14	79.19	0.805	0.713~0.897	<0.001
联合	89.84	88.24	0.898	0.826~0.970	<0.001

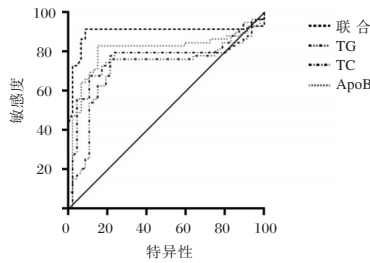


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curves

是血脂检测的核心指标之一。相关研究报道^[9], TC水平的异常升高常反映脂质代谢的紊乱,可能与肝脏对胆固醇合成、代谢和排泄功能异常有关,TC水平对脂质代谢异常具有重要的预测价值。本研究结果显示,脂质代谢异常组TC水平均明显高于脂质代谢正常组,TC(<2.4 mmol/L, >5.7 mmol/L)是影响输血后脂质代谢异常的危险因素,说明输血后脂质代谢异常可能与TC水平的异常波动有密切关系。分析原因:在脂质代谢异常情况下,体内胆固醇的合成可能过度激活,这可能与参与胆固醇合成的关键酶(如HMG-CoA还原酶)的活性增加有关,导致胆固醇前体物质向胆固醇的转化速度加快。另一方面,胆固醇代谢途径可能受到阻碍,尤其是低密度脂蛋白受体功能受损时,会导致低密度脂蛋白胆固醇无法被有效清除,从而在血液中积累,进而导致TC水平升高。

TG是脂质代谢的重要组成部分,其升高可能引发高脂血症^[10]。中国肾脏移植受者血脂异常临床诊疗指南(2023版)中指出^[11],高达60%肾脏移植受者患有高脂血症,表现为TC、低密度脂蛋白胆固醇及或TG水平升高。本次研究发现,脂质代谢异常组TG水平均明显高于脂质代谢正常组。分析原因:在输血刺激下,由于细胞因子、激素等信号分子调节作用所致,肝脏可能会增加TG合成速率;其次,输血可影响脂蛋白脂肪酶等酶的活性或表达水平,导致富含甘油三酯的脂蛋白分解减少,使得脂蛋白在血液中滞留时间延长,TG水平升高。

ApoB是一种大型糖蛋白,可与脂质结合形成脂蛋白复合物,其是动脉粥样硬化的重要危险因素^[12]。国外学者^[13]通过对输血后患者进行抽血评估血清ApoB水平与输血后脂质代谢异常的关系,结果发现输血后脂质代谢异常患者血清ApoB水平呈高表达,跟本次研究结果类似。究其原因在于:ApoB是低密度脂蛋白的主要结构蛋白,而低密度脂蛋白是血液中携带胆固醇的主要载体。输血后,如患者出现脂质代谢异常,尤其是胆固醇代谢障碍,可能会导致低密度脂蛋白合成或清除的异常,进而体现为ApoB水平升高^[14]。

依据ROC曲线可知,TC、TG及ApoB预测输血后脂质代谢异常的敏感度、特异度、AUC高于三指标单独检测,说明三指标联合检测更能全面、准确预测输血后脂质代谢异常情况。

综上所述,TC、TG及ApoB在输血后脂质代谢异常患者中呈高表达,三指标联合检测可全面、客观地反映输血后脂质代谢异常情况,为临床诊断、治疗提供更为准确、可靠的依据。

参考文献

[1] 李晓荣,项汉城,詹晓燕,等.急性失血患者中早期输注冷沉淀治疗对凝血功能的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(22):4249-4252.
 [2] 赵春楠,张泽智,苏东峰,等.2型糖尿病患者FGF-21,OC及ucOC水平与血脂代谢的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(8):1304-1307.
 [3] 罗娜,时荣臣,代荣阳,等.胆固醇代谢与肿瘤免疫[J].四川大学学报(医学版),2022,53(2):335-341.
 [4] 魏点点,李洪春.血脂结合常规肝脏指标对良、恶性梗阻性黄疸的鉴别诊断价值[J].医学研究杂志,2023,52(9):74-78.
 [5] 郑桃,田雪飞,胡青松,等.连翘苷对肥胖症大鼠脂代谢紊乱和氧化应激的影响及机制研究[J].医学分子生物学杂志,2023,20(1):78-83.
 [6] 张松,金钊,许美馨,等.补中益气、升阳举陷法治疗前列腺电切术后尿血、失血性休克并发多器官功能障碍综合征1例[J].中国中西医结合杂志,2022,42(11):1396-1398.
 [7] 张鹏飞,陈光强,杜攀.血清高密度脂蛋白胆固醇低密度脂蛋白胆固醇及脑源性神经营养因子水平与产后抑郁的相关性分析[J].中国妇幼保健,2022,37(15):2728-2730.
 [8] 王红日,缪雪钦,高美云,等.血清miR-126在妊娠期糖尿病孕妇中的表达及意义[J].感染、炎症、修复,2020,21(3):174-176.
 [9] 王波,苏勇,刘述平,等.血清超敏C反应蛋白、胱抑素C与脓毒性休克患者心功能、肾功能损伤的关系[J].保健医学研究与实践,2024,21(3):38-42.

(下转第2210页)

miR-1197 在临床疾病中的研究进展

侯丹 余丹* 杨国帅* 胡裕洁

[摘要] miR-1197 是非常重要的微小非编码 RNA, 在多个疾病模型中存在明显的表达差异。miR-1197 的表达受到长链非编码 RNA 和环状 RNA 的调控, 广泛参与恶性肿瘤、脑血管疾病、退行性椎间盘病变、动物繁殖调控功能等各种疾病的生物发生发展过程。miR-1197 通过抑制靶基因翻译过程广泛的参与细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、增殖、侵袭等生物学功能。miR-1197 是某些癌症的生物标记物, 与抗癌药物敏感性关系密切, 已被证明是多个恶性肿瘤、动脉粥样硬化、退行性腰椎间盘病变等疾病的关键治疗靶点。

[关键词] miR-1197; 恶性肿瘤; 脑血管疾病; 生物学功能

Research Progress of miR-1197 in Diseases

HOU Dan, YU Dan*, YANG Guoshuai*, HU Yujie

(Department of Neurology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan, China, 570208)

[ABSTRACT] MiR-1197 is a crucial miRNA with significantly different expression levels in various disease models. MiR-1197 is regulated by long-chain non-coding RNA and circular RNA, playing a vital role in the development of diseases like malignant tumors, cerebrovascular disease, degenerative intervertebral disc disease, and animal reproductive regulation. MiR-1197 is involved in numerous biological functions such as apoptosis, oxidative stress, inflammation, proliferation, and invasion by inhibiting the translation of target genes. It serves as a biomarker for some cancers, closely linked to anti-cancer drug sensitivity, and is a key therapeutic target for multiple malignant tumors, atherosclerosis, degenerative lumbar disc disease, and other conditions.

[KEY WORDS] MiR-1197; Malignant tumor; Cerebrovascular disease; Biological function

微小核糖核酸 (MicroRNAs, miRNAs) 是一类长度为 17~22 个核苷酸的非编码 RNA, 在转录后基因调控中发挥关键功能^[1]。它们活跃于各个生命活动过程, 广泛表达于各个组织, 通过其结构上的种子序列与 mRNA 3' 末端非翻译区结合调控 mRNA。miR-1197 是非常重要的 miRNA, 它在肿瘤、脑血管疾病、肺纤维化、生殖系统等疾病的发生发展中扮演重要的角色。本文就 miR-1197 在各系统疾病的研究进展作一综述。

1 miR-1197 的结构简介

2007 年, 秦冰等^[2]首次报道了 miR-1197。在

牛 (*Bos taurus*, bta), 山羊 (*Capra hircus*, chi), 绵羊 (*Ovis aries*, oar), 小鼠 (*Mus musculus*, mmu), 大猩猩 (*Gorilla gorilla*, ggo), 马 (*Equus caballus*, eca), 黑猩猩 (*Pan troglodytes*, ptr) 等多种生物体中均被发现与人类 (*Homo sapiens*, hsa) miR-1197 相比具有高度保守的基因序列, 其序列为 5'-UAGGACACAUGGUCUACUUCU-3'。不同物种间, miR-1197 分子的染色体基因位置也不同。其中, 人、大猩猩与黑猩猩的 miR-1197 来自 14 号染色体, 小鼠的 miR-1197 来自 12 号染色体, 山羊和牛的 miR-1197 来自 21 号染色体。见表 1。

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (21A200361); 海南省自然科学基金项目 (822MS204); 海南省重点研发项目 (ZDYF2023SHFZ105)

作者单位: 中南大学湘雅医学院附属海口医院神经内科, 海南, 海口 570208

*通信作者: 余丹, E-mail: yudanyuyue@163.com; 杨国帅, E-mail: youngester4213@sina.com

表1 各物种 miR-1197 序列信息及染色体位置

Table 1 Sequence information and chromosomal location of miR-1197 from each species

物种	序列信息	染色体号	基因组位置
hsa-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr14	101025564-101025651 [+]
mmu-miR-1197-3p	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr12	109712317-109712436 [+]
ggo-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUC	chr14	85048882-85048991 [+]
chi-miR-1197-3p	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr21	67103896-67104024 [+]
oar-miR-1197-3p	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr18	64524697-64524825 [+]
bta-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr21	67843672-67843768 [+]
eca-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr24	42898113-42898232 [+]
ptr-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	chr14	86274065-86274151 [+]

注:人类(Homo sapiens, Hsa);小鼠(Mus musculus, mmu);大猩猩(Gorilla gorilla, ggo);山羊(Capra hircus, chi);绵羊(Ovis aries, oar);牛(Bos taurus, bta);马(Equus caballus, eca);黑猩猩(Pan troglodytes, ptr)。

2 miR-1197 参与各系统疾病的证据分析

2.1 miR-1197 与肿瘤的关系

miR-1197 广泛参与多种癌症的进展过程,在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物过程中发挥重要功能。miR-1197 在肝癌细胞中高表达, circ_0004018 通过 miR-1197/PTEN/PI3K/AKT 信号通路,抑制肝癌细胞增殖和迁移^[3]。RIPK1 rs17548629 C>T 突变与肺癌患病风险显著相关,突变发生时,hsa-miR-1197 与 rs17548629 相互作用抑制 RIPK1 的翻译水平,促进肺癌的发生发展^[4]。过表达 miR-1197 可增强前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,可能是通过 hsa_circ_0075542/miR-1197/HOXC11 轴发挥促肿瘤作用^[5]。

此外,miR-1197 作为抑癌基因在肾细胞癌、纤维乳头瘤、非小细胞肺癌和结肠癌等恶性肿瘤发挥作用。miR-1197 在 NONO-TFE3 融合基因肾细胞癌中低表达,过表达 miR-1197 可抑制细胞增殖、集落和肿瘤球形成, CircMET 可靶向结合 miR-1197 调控 SMAD3 的表达^[6]。Delta 牛乳头瘤病毒(Delta bovine papillomaviruses, δ BPV) 主要感染牛并引起纤维乳头瘤。 δ BPVs 编码 E5、E6 和 E7 致癌基因,过表达 E6 的 NIH/3T3 细胞中 miR-1197 明显低表达,可能是 BPV E6 致癌的原因^[7]。结肠癌患者血清中 miR-1197 表达水平与肿瘤恶性程度负相关;与癌旁组织比较,miR-1197 在结肠癌肿瘤组织中明显低表达;与未发生远端转移相比,发生转移的肿瘤组织中 miR-1197 明显低表达,提示 miR-1197 的异常低表达与结肠癌的发生发展密切相关。高表达 miR-1197,可抑制结肠癌细胞的增殖、侵袭、迁移能力及 S 期细胞周期的聚集,其机制主要是通过 miR-1197/Smad3 轴发挥抑癌作用^[8]。金香等^[9]将

18 例非小细胞肺癌(non-smallcellLungcancer, NSCLC)患者和 18 例正常人血清样本进行 RNA 测序,发现 miR-1197 在 NSCLC 患者血清中明显低表达,通路富集分析发现其与癌症相关途径、癌症中的蛋白聚糖和调节干细胞的多能性等通路有关。miR-1197 在 NSCLC 细胞系和组织中也明显低表达,通过 Circ_0000429/miR-1197/MADD 信号通路调控,过表达 miR-1197 可抑制 NSCLC 细胞系增殖和转移^[10]。孙彦龙等^[11]发现,过表达 miR-1197 导致 TIAF1 蛋白水平降低,促进 NSCLC A549 细胞的凋亡,该机制主要是通过 circRNA AAMDC/miR-1197/TIAF1 信号通路来调节的。少部分研究发现^[12], miR-1197 在 NSCLC 中表达上调,发挥促癌作用。研究结果的不一致,使得 miR-1197 是否作为 NSCLC 抑癌基因存在一定争议,仍需要进一步研究。

特定的 miRNA 在肿瘤发生发展过程中表达水平会持续改变,可在转录后调节癌症相关基因的表达,miR-1197 可作为恶性肿瘤临床诊断和预后判断的潜在非侵入性指标。研究者将随访 7 年未发生癌变的 Barrett 食管样本与随访 3~4 年后发生癌变的样本进行比较,发现 miR-1197 等 12 个分子在发生癌变的人群中明显低表达,这一特征可识别易于进展为癌症的 Barrett 食管患者,可作为一种筛查和监测工具预防 Barrett 食管癌进展,降低食管腺癌的发生率^[13]。肿瘤沉积物(Tumor deposits, TDs)被认为是结直肠癌的独立危险预后因素^[14],钙信号通路在结直肠癌的复发、转移和预后中起关键作用^[15], miR-1197、miR-614、miR-3136、miR-4770、miR-3173 和 miR-4636 经生信预测与钙信号通路相关,这 6 个分子特征临床病理列线图在术前 TDs 状态评估中显示出很好的临床预测性和准确性^[16]。胰腺导管腺癌中 miR-1197、miR-218-2

明显高表达, miR-487a 明显低表达, 特征的 miRNA 表达越高, 接受根治性切除的早期胰腺导管腺癌患者的总生存期越长, 认为可作为接受根治性切除术的早期胰腺导管腺癌患者的潜在预后生物标志物^[17]。由此可知, miR-1197 可作为食管腺癌、胰腺导管腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤临床预测、诊断和判断预后的潜在非侵入性生物标志物。

在癌症治疗过程中, miR-1197 的表达水平与抗癌药物敏感性密切相关。miR-1197 在人胶质瘤组织中低表达, 且恶性程度越高, 表达越低。miR-1197 可靶向结合 O⁶-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶, 过表达 miR-1197, 可促进凋亡、有效降低胶质瘤的增殖, 提高其对替莫唑胺的药物敏感性^[18]。筛铂类耐药卵巢癌组织样本中 miR-1197 表达下调^[19]。对吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中 miR-1197 表达上调, 其表达水平与接受吉西他滨化疗的胰腺癌患者预后直接相关, 其机制是 miR-1197 通过靶向结合人平衡核转运体下调其表达, 影响肿瘤细胞对吉西他滨的摄取, 进而影响药物敏感性, 说明 miR-1197 在胰腺癌细胞原发和获得性耐药中起重要作用, 为临床患者化疗效果及预后评估具有重要意义^[20]。

2.2 miR-1197 与脑血管疾病的关系

miR-1197 在脑血管系统中广泛存在, 参与内皮细胞受损、脑血管痉挛等过程, 影响脑血管疾病的发生发展。体外动脉粥样硬化细胞模型中 has-miR-1197 明显低表达^[2]。类似的结果在临床及细胞实验中也得到验证, 与健康志愿者相比动脉粥样硬化患者血液样本中 miR-1197 表达下调 2.13 倍; 与对照细胞相比, miR-1197 水平在 50~100 μg/mL 浓度氧化低密度脂蛋白处理的血管平滑肌细胞下调 1.42~2.13 倍。NCK1-AS1/miR-1197/COX10 轴在动脉粥样硬化发育过程中发挥重要作用, 过表达 miR-1197 对平滑肌和内皮细胞的增殖、凋亡和炎症反应起到重要作用, 减少动脉粥样硬化的形成^[21]。miR-1197 还可调节脑血管功能, Stylli 等^[22]观察到, 蛛网膜下腔出血后未发生脑血管痉挛患者与发生脑血管痉挛的患者存在明显的 CSF miRNA 特征, 其中 miR-1197 明显低表达, 认为这些 miRNA 的变化可能导致蛛网膜下腔出血后血管痉挛状态。miRNA 被认为是脑血管疾病新的治疗靶点, 如动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄和中风等^[23-25]。局灶性脑缺血及血管成形术后大鼠模型中均被观察到 miRNA 水平显著发生变化, miR-1197 是否可成

为预防缺血后病理生理事件和促进可塑性和再生的治疗选择, 仍需要进一步研究探索^[23, 26]。

2.3 miR-1197 与动物繁殖的关系

miR-1197 影响动物繁殖功能, 主要包括在睾酮分泌及合成、卵泡发育及闭锁、卵巢功能障碍等生物学过程中起调控作用。卵泡闭锁主要归因于颗粒细胞的凋亡, miR-1197-3p 通过靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PPARG coactivator 1 alpha, *PPARGC1A*) 的线粒体依赖性细胞凋亡途径作为山羊黄素化颗粒细胞凋亡的关键调节因子, 抑制 miR-1197-3p 可增加 *PPARGC1A* 表达来保护山羊黄素化颗粒细胞免受 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡, 有效调控山羊卵泡发育和闭锁的凋亡发生。预测及监测 miR-1197-3p 的表达水平, 可能在预防卵巢功能障碍中起到关键作用^[27]。此外, 卵巢转录本揭示 miR-1197-3p 存在差异性高表达, 可能在绵羊高繁殖能力中发挥关键作用^[28]。*PPARGC1A* 是许多与类固醇生成相关的转录因子的强大共激活因子, *PPARGC1A* 蛋白在睾丸中存在多种定位, 抑制 miR-1197-3p 的表达, 可通过靶向山羊睾丸间质细胞中的 *PPARGC1A* 促进了 *PPARGC1A* 及关键类固醇生成相关基因 (*STAR*, *CYP11A1* 和 *3BHS*) 的表达, 增加睾酮合成。miR-1197-3p 可作为山羊睾丸间质细胞睾酮分泌的重要调节剂^[29]。此外, 上调 lncRNA LOC102176306 可通过靶向 miR-1197-3p 促进 *PPARGC1A* 的表达, 从而影响山羊睾丸间质细胞的类固醇生成、细胞增殖和氧化应激^[30]。

2.4 miR-1197 与其他疾病的关系

miR-1197 除影响癌症发生、脑血管疾病、繁殖调控等发生发展过程外, 也是其他疾病的生物标志物或治疗靶点。血清中 miR-1197 的表达水平在甲状腺相关性眼病发生发展过程中会持续改变。与正常对照组相比甲状腺相关性眼病急性组患者血液样本中 miR-1197 存在显著高表达, 说明 miR-1197 可能参与甲状腺相关性眼病的发病机制^[31]。在雌性瘦素受体缺失突变基因小鼠中, miR-1197-3p 明显高表达, 推测 miR-1197-3p 可能在转录水平上参与瘦素对生长激素的调控^[32]。此外, 退行性椎间盘组织中 miR-1197 明显高表达, 体外过表达 miR-1197 时, 胶原蛋白 II、聚集蛋白聚糖和 SOX9 表达减少, 降解细胞外基质的蛋白质如 MMP3、MMP13、ADAMTS4 和 ADAMTS5 表达增加。过表达 circ SPG21 可通过 miR-1197/

ATP1B3 轴减缓退化髓核细胞凋亡、减少细胞外基质降解,说明 circ SPG21、miR-1197 可作为退行性椎间盘病变的潜在治疗靶点^[33]。

3 总结

综上所述,miR-1197 与恶性肿瘤、脑血管疾病、退行性椎间盘病变、动物繁殖等多个疾病的发生发展过程密切相关。miR-1197 广泛参与多种癌症的进展过程,不仅是癌症临床预测、诊断和判断预后的生物标记物,还作为抑癌或促癌基因在恶性肿瘤进程中发挥重要功能,还与抗癌药物敏感性密切相关。miR-1197 是多个恶性肿瘤疾病、动脉粥样硬化、退行性椎间盘病变等疾病的关键治疗靶点,miR-1197 在不同细胞中通过靶向不同的靶基因广泛参与凋亡、氧化应激、炎症反应、增殖、侵袭等生物学功能^[8, 12, 18, 30]。miR-1197 是非常重要的 miRNA,在大部分疾病系统的相关分子机制仍有广泛的问题需要被一一探讨,而以 miR-1197 为靶标的药物研制也将是今后的研究重点。

参考文献

- [1] Alkan AH, Akgül B. Endogenous miRNA Sponges[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2257: 91-104.
- [2] 秦冰. 氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞凋亡过程的 microRNA 表达谱及 let-7c 的功能研究[D]. 长沙:中南大学, 2012.
- [3] Wang H, Zhang Q, Cui W, et al. Circ_0004018 suppresses cell proliferation and migration in hepatocellular carcinoma via miR-1197/PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(20): 2125-2136.
- [4] Yang S, Yu F, Lin M, et al. Single-nucleotide polymorphism rs17548629 in RIPK1 gene may be associated with lung cancer in a young and middle-aged Han Chinese population[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 143.
- [5] Han Y, Wen X, Li X, et al. Circular RNA hsa_circ_0075542 acts as a sponge for microRNA-1197 to suppress malignant characteristics and promote apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5620-5631.
- [6] Yang L, Chen Y, Liu N, et al. CircMET promotes tumor proliferation by enhancing CDKN2A mRNA decay and up-regulating SMAD3[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 23.
- [7] Pang F, Zhang M, Li G, et al. Integrated mRNA and miRNA profiling in NIH/3T3 cells in response to bovine papillomavirus E6 gene expression[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7442.
- [8] 张隆陶, 王劲, 张贻庆, 等. miR-1197 负调控 Smad3 抑制结肠癌细胞 SW620 的增殖、侵袭、迁移能力及 S 期细胞周期的聚集相关研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 874-879.
- [9] 金香. 非小细胞肺癌差异表达的 miRNA 和 circRNA 的筛选及 miR-582-3p 功能的初步验证[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [10] Wang JY, Zhang F, Hong L, et al. CircRNA_0000429 Regulates Development of NSCLC by Acting as a Sponge of miR-1197 to Control MADD[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 861-870.
- [11] 孙彦龙, 路鹏, 赵明星. 环状 RNA AAMDC 靶向微小 RNA-1197 调控非小细胞肺癌细胞 A549 的凋亡[J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*, 2020, 37(10): 1858-1860.
- [12] Sun B, Hua J, Cui H, et al. MicroRNA-1197 downregulation inhibits proliferation and migration in human non-small cell lung cancer cells by upregulating HOXC11 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109041.
- [13] Saller J, Jiang K, Xiong Y, et al. A microRNA Signature Identifies Patients at Risk of Barrett Esophagus Progression to Dysplasia and Cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(2): 516-523.
- [14] Landau MA, Zhu B, Akwuole FN, et al. Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and Tumor Budding Using AJCC8 Criteria[J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(2): 147-158.
- [15] Yang X, Lou J, Shan W, et al. Pathogenic roles of altered calcium channels and transporters in colon tumorigenesis[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 116909.
- [16] Xiao S, Guo J, Zhang W, et al. A Six-microRNA Signature Nomogram for Preoperative Prediction of Tumor Deposits in Colorectal Cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 675-687.
- [17] You L, Wang J, Zhang F, et al. Potential four-miRNA signature associated with T stage and prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma identified by co-expression analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 441-451.
- [18] 聂耳, 石秦宇, 韩正中, 等. miR-1197 抑制 MGMT 表达对胶质瘤替莫唑胺耐药性的影响[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(6): 645-651.
- [19] 牛蕾蕾, 侯英子, 尼华, 等. miR-10a-5p 基因甲基化对卵巢癌铂类耐药的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(6): 362-367.
- [20] 常振宇. 胰腺癌吉西他滨耐药相关分子的筛选及功能研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2019.
- [21] Zhang B, Wang J, Du L, et al. Knockdown of NCK1-AS1 inhibits the development of atherosclerosis by targeting miR-1197/COX10 axis[J]. *J Biol Eng*, 2022, 16(1): 2.
- [22] Stylli SS, Adamides AA, Koldej RM, et al. miRNA expression profiling of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(4): 1131-1139.
- [23] Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation [J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1579-1588.
- [24] Bsati S, Halaoui A, Kobeissy F, et al. Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise? [J]. *Acute*

- Med Surg, 2021, 8(1): e696.
- [25] Deng Y, Huang P, Zhang F, et al. Association of MicroRNAs With Risk of Stroke: A Meta-Analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 865265.
- [26] Dharap A, Bowen K, Place R, et al. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4): 675-687.
- [27] Zhang GM, An SY, El-Samahy MA, et al. Suppression of miR-1197-3p attenuates H(2)O(2)-induced apoptosis of goat luteinized granulosa cells via targeting PPARGC1A [J]. *Theorigenology*, 2019, 132: 72-82.
- [28] Miao X, Luo Q, Zhao H, et al. Ovarian transcriptomic study reveals the differential regulation of miRNAs and lncRNAs related to fecundity in different sheep [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35299.
- [29] An SY, Zhang GM, Liu ZF, et al. MiR-1197-3p regulates testosterone secretion in goat Leydig cells via targeting PPARGC1A [J]. *Gene*, 2019, 710: 131-139.
- [30] An SY, Liu ZF, M AE, et al. LncRNA LOC102176306 plays important roles in goat testicular development [J]. *Reproduction*, 2021, 161(5): 523-537.
- [31] 卞扬. 甲状腺相关性眼病(TAO)静脉血单个核细胞差异表达 microRNA 的初步筛选 [D]. 浙江:温州医科大学, 2014.
- [32] Allensworth-James ML, Odle AK, Lim J, et al. Metabolic signalling to somatotrophs: Transcriptional and post-transcriptional mediators [J]. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32(11).
- [33] Huang Y, Zhang Z, Wang J, et al. circSPG21 protects against intervertebral disc disease by targeting miR-1197/ATP1B3 [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1547-1558.

(上接第 2201 页)

- [2] 蒋涵,贾超. 入院早期 PCT、NLR、Lac 对脓毒症患者病情分级及预后预测的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(10): 1720-1723.
- [3] 董震,王芳,张小宁,等. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清肝细胞生长因子、前清蛋白水平变化及其临床意义 [J]. *内科*, 2022, 17(4): 371-375.
- [4] Wang S, Wei F, Chen H, et al. The Prognostic Value of Soluble ST2 in Maintenance Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(1-2): 114-120.
- [5] Chen L, Wu X, Qin H, et al. The PCT to Albumin Ratio Predicts Mortality in Patients With Acute Kidney Injury Caused by Abdominal Infection - Evoked Sepsis [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 584461.
- [6] 陈香美,倪兆慧,刘玉宁,等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1029-1033.
- [7] Mazumder M K, Paul R, Bhattacharya P, et al. Neurological sequel of chronic kidney disease: From diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3097.
- [8] 罗淑贞,曾红艳,何家淳,等. 超声左室压力-应变环技术对不同透析龄尿毒症患者左室心肌做功的评估价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2023, 7(24): 60-63.
- [9] Lano G, Sallee M, Pelletier M, et al. Neutrophil: lymphocyte ratio correlates with the uremic toxin indoxyl sulfate and predicts the risk of death in patients on hemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(12): 2528-2537.
- [10] 李霞,王旭,杨菊先,等. 降钙素原在小儿体外循环心脏术后早期的自然变化规律及其影响因素 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(1): 106-112.
- [11] 马莹辉. 血清补体 C3、CRP 及免疫球蛋白检验在支原体肺炎诊断中的临床意义 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2023, 55(12): 1508-1511.
- [12] Zhu S, Zeng C, Zou Y, et al. The Clinical Diagnostic Values of SAA, PCT, CRP, and IL-6 in Children with Bacterial, Viral, or Co-Infections [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 7107-7113.
- [13] 赵文勇,雷雨欣,孙智平,等. 膝关节骨性关节炎患者血清 sST2、SOST 表达水平及对患者疾病转归的影响 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2023, 21(4): 44-47.
- [14] 苏晓琳,邝日禹,覃凯,等. 血清 TLR4、MyD88 在尿毒症合并心力衰竭患者诊断中的应用价值 [J]. *河北医药*, 2023, 45(24): 3736-3740.

(上接第 2205 页)

- [10] Kothari V, Ho TWW, Cabodevilla AG, et al. Imbalance of APOB Lipoproteins and Large HDL in Type 1 Diabetes Drives Atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2024, 135(2): 335-349.
- [11] 郭明秋,殷晓捷,刁殿琰,等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- [12] 中华医学会器官移植学分会,中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会. 中国肾脏移植受者血脂异常临床诊疗指南(2023 版) [J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(4): 216-232.
- [13] Strøm TB, Asprusten E, Laerdahl JK, Oygard I, Hussain M. M. Bogsrud M. P. Leren T. P. Missense mutation Q384K in the APOB gene affecting the large lipid transfer module of apoB reduces the secretion of apoB-100 in the liver without reducing the secretion of apoB-48 in the intestine [J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(6): 800-807.
- [14] 赵静,赵淑清. 老年高血压病患者脂质代谢异常及其与心血管疾病发生风险的相关性分析 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(3): 544-548.

杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于 2009 年 5 月创刊，是由中山大学主管，《中国家庭医生》杂志社有限公司主办，广州达安基因股份有限公司承办的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家 80 余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于 2016 年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

