



ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R
邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

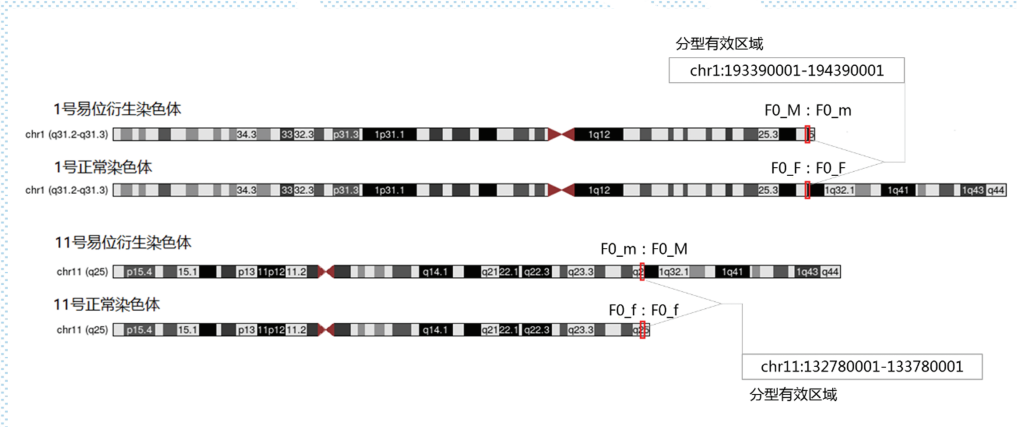
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年6月 第16卷 第6期 总第118期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 6 June 2024



注: 男方为易位携带, 定义男方 chr1 的 2 个单体型是 F0_F 和 F0_M, 男方 chr11 的 2 个单体型是 F0_f 和 F0_m。

图(995) 染色体结构变异的分型有效区域

Figure(995) The effective typing region of chromosomal structural variation

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





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。



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 6 月 第 16 卷 第 6 期 总第 118 期 Monthly Volume 16 Number 6 June 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 6 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 2024.6.18
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6月 第16卷 第6期

目次

述评

基于CRISPR-Cas系统的分子诊断应用研究进展..... 黄佳 房师松(989)

论著

高通量测序法胚胎植入前染色体结构变异检测评价..... 孙楠 许建霞 赵丁丁等(993)

2型糖尿病肾病患者甲状腺功能指标、血清IL-6、IL-10与肾功能的关系
..... 孙美秀 汪承武 江雪莲等(997)

染色体微阵列技术在颈项透明层增厚产前诊断中的应用..... 代文成 刘新红 李慧君等(1002)

脓毒症相关急性肾损伤患者血清NLRP3、IL-17表达水平与肾功能、肾脏预后的关系
..... 史东剑 赵大铭 张坤(1007)

微动力负压引流对烧伤患者创面愈合及LDH、CK及CK-MB水平的影响
..... 戴泽宇 郑健生(1011)

HIGH患者血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平变化及与预后的关系..... 郎彦斌 李仙锋 王龙英等(1015)

CA125、CYFRA21-1、AFR水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系
..... 周宗正 潘刚 乙楠等(1019)

乌拉地尔联合贝那普利治疗冠心病合并心力衰竭患者的价值
..... 张娜 朱红利 李雪青等(1024)

微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗对胸腰椎骨折患者血清CK、HMGB-1及TNF- α 水平的影响
..... 谢德胜 简国坚 陈小林等(1028)

Hey、维生素B12及叶酸在妊娠期亚临床甲状腺功能减退中的水平变化及临床意义
..... 黄敏 曹雪珍 周芳桦(1032)

三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石的疗效以及对血清CRP、
LPS和PCT的影响..... 李明谦 魏军利 梁鹏等(1036)

布地奈德、特布他林、异丙托溴铵雾化对哮喘患儿影响..... 胡楠 王燕 黄莲(1040)

预后营养指数联合CAR、Alb对腹膜透析患者远期预后的预测价值..... 刘文佳 颜胜 陈越(1044)

维得利珠单抗联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能及IL-23/IL-17轴的影响
..... 徐小明 朱小燕 许丽娜等(1049)

LP-PLA2、HCY、D-D与低年龄段急性心肌梗死发病风险的相关性
..... 王静 赫松涛 陈刚(1053)

血清AQP联合CT脑灌注成像参数预测急性缺血性脑卒中短期预后的价值
..... 陈天凤 周雪芳 朱琴美等(1057)

反复呼吸道感染患儿FeNO水平与肺功能、Th1/Th2平衡的关系..... 陶成飞 许木兰 葛敬芳(1062)

血清Neu5Ac、S100A1水平与急性心源性脑梗死患者病情、预后的关系
..... 张东 李玲 张然等(1066)

便通灵胶囊治疗卒中后便秘患者疗效及对血清L-1 β 、IL-6、TNF- α 和肠道菌群水平的影响
..... 徐前 周洁 杨忠华等(1070)

结石性胆囊炎腹腔镜术后并发症发生情况及血清GGT/ALP比值的预测效能	吕万治 顾腾 宋维 等(1075)
CK7、TTF-1及Ki-67在肺腺癌中的表达及临床意义	王辉 郑翔 闻作川 等(1079)
D-二聚体、C反应蛋白/前白蛋白比值对颅脑外伤患者预后的预测价值	周子扬 高山 倪萌 等(1083)
阴道超声联合血清CEA和AFP检测在子宫内膜异位囊肿诊断中的价值	张玉君 张清 刘丹丹(1087)
感染性心内膜炎患者病原菌特征、心肌酶谱水平及疾病转归因素分析	徐克 王山山 杨慧 等(1091)
糖尿病肾病患者血清miR-29a水平与微血管病变的相关性	闫文博 朱慧琪 杜佳 等(1095)
腹横肌平面阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血清S-100 β 、NSE及氧化应激水平的影响	赵巧芸 高华 肖小二(1100)
血清IL-6、KLF2、SP-D与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性	姚秋雨 杨立 喜雷 等(1104)
血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE与原发高血压患者冠状动脉病变的相关性	张滨 陈碧珊 黄旭明 等(1108)
外周血中NLRP3炎症小体及血清IL1 β 、IL18水平与2型糖尿病合并慢性牙周炎的关系	咸猛猛 宋璨 李雪梅 等(1113)
早期高压氧联合依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒的疗效及对血清NT-proBNP、NLR及PLR水平的影响	高顺华 杨硕 唐峰(1117)
胃肠激素变化评估STER与ESD治疗上消化道黏膜下肿瘤的价值	张新竹 凌安生 伍平等(1121)
信迪利单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者疗效及对血清VEGF、TGF- β 1水平的影响	曾春丽 高杰 文海菠 等(1125)
利伐沙班、华法林对ACS患者介入治疗后NT-proBNP、D-D及Fg水平的影响	夏俊涛 李峰 余快 等(1130)
PCT、IGF-1及HBP与新生儿GBS感染所致化脓性脑膜炎的关系	息艳晓 任翠峥 王超(1134)
再生障碍性贫血患者外周血Blimp-1表达与Treg/Th17失衡及预后的关系	吴安琪 宁小康 张立(1138)
急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化预测因素	王一 孙中武 杨玉红 等(1143)
阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对老年抑郁症患者BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平的影响	杜颖 李旭丹 张士巧 等(1147)
盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗ASOPP患者的疗效及对肾功能、血清PCT、CHE和CRP水平的影响	孙杰 胡自廷 张清学 等(1152)
NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP在非瓣膜性HFrEF患者中的表达及对短期预后的预测价值	罗鸿(1156)
短暂性脑缺血发作患者血清ox-LDL、sdLDL-C水平及其临床意义	尚雪峰 王娟 张鹏轩(1161)
血清CYR61、IL-17、Klotho蛋白对Graves眼病病情的评估价值	王方 张欢 付志远 等(1165)
miR-203、CREB1在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系	王亦旻 宋春鸽 杨玉秀 等(1169)
血清miR-34a、IL-1 β 及TNF- α 联合检测对不可复性牙髓炎患者预后的评估价值	徐小倩 夏勇 孙卫国 等(1174)
血清CYFRA21-1、CAR及IL-6联合检测对食管癌同步放化疗疗效的评估价值	张震 王光明 刘玉平等(1178)
1例RHD-CE(3-7)-D基因重组与RHCE变异型患者的血清学与分子生物学分析	唐炳娣 蔡仲仁 邓泳诗 等(1183)

综 述

聚集诱导发光材料在疾病诊断中的应用进展	陈昶旭 陈湘芸 张冰阳 等(1187)
---------------------	---------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 6 June 2024

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress on molecular diagnostic applications based on CRISPR-Cas system
HUANG Jia , FANG Shisong..... (989)

ORIGINAL ARTICLES

- Evaluation of preimplantation genetic testing for structural rearrangements based on next generation sequencing
SUN Nan , XU Jianxia , ZHAO Dingding , ZHANG Wenxin , KONG Lingyin , HUANG Jie , QU Shoufang (993)
- Relationship between thyroid function index , serum IL-6 , IL-10 and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy
SUN Meixiu , WANG Chengwu , JIANG Xuelian , ZHU Defa..... (997)
- Application of chromosome microarray in prenatal diagnosis of thickening of nuchal translucency
DAI Wencheng , LIU Xinhong , LI Huijun , MA Xiaorong , YU Zhen..... (1002)
- The relationship between serum NLRP3 , IL-17 expression levels and renal function prognosis in patients with sepsis-associated acute kidney injury
SHI Dongjian , ZHAO Daming , ZHANG Kun..... (1007)
- Effect of microdynamic negative pressure drainage on wound healing and LDH , CK and CK-MB levels in burn patients
DAI Zeyu , ZHENG Jiansheng..... (1011)
- Changes of serum VEGF , MIP-1 α and CD40 levels in patients with HICH and relationship with prognosis
LANG Yanbin , LI Xianfeng , WANG Longying , DENG Wusheng , WANG Qisheng..... (1015)
- Relationship between CA125 , CYFRA21-1 , AFR levels and prognosis of advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy
ZHOU Zongzheng , PAN Gang , YI Nan , ZHANG Zilong , LI Xinzhong..... (1019)
- Value of urapidil combined with benazepril on patients with coronary heart disease and heart failure
ZHANG Na , ZHU Hongli , LI Xueqing , CUI Yanmin , GONG Yangyang , LIU Qian , SONG Yuehan..... (1024)
- Effect of minimally invasive small-incision common pedicle screw fixation therapy on serum CK , HMGB-1 and TNF- α levels in patients with thoracolumbar spine fractures
XIE Desheng , JIAN Guojian , CHEN Xiaolin , WANG Bowen , LIU Haoyuan..... (1028)
- The changes of Hcy , vitamin B12 and folic acid in Subclinical Hypothyroidism (SCH) during pregnancy and its clinical significance
HUANG Min , CAO Xuezheng , ZHOU Fangye..... (1032)
- Curative effect of Sanjin Decoction combined with flexible ureteroscopic lithotripsy and its influences on serum CRP , LPS and PCT in impacted proximal urethral calculi
LI Mingqian , WEI Junli , LIANG Peng , HAO Yanjun , ZHANG Sai..... (1036)
- Effects of nebulization of budesonide , terbutaline and ipratropium bromide on children with asthma
HU Nan , WANG Yan , HUANG Lian..... (1040)
- The predictive value of prognostic nutritional index combined with CAR and Alb for the long-term prognosis of peritoneal dialysis patients
LIU Wenjia , YAN Sheng , CHEN Yue..... (1044)

Effects of verdelezumab combined with mesalazine on intestinal mucosal barrier function and IL-23/IL-17 axis in patients with ulcerative colitis <i>XU Xiaoming, ZHU Xiaoyan, XU Lina, XIA Dan, ZHANG Daoming</i>	(1049)
Correlation between LP-PLA2, HCY, D-D and the risk of acute myocardial infarction in young age groups <i>WANG Jing, HE Songtao, CHEN Gang</i>	(1053)
Predictive value of serum AQP combined with CT cerebral perfusion imaging parameters on short-term prognosis of acute ischemic stroke patients <i>CHEN Tianfeng, ZHOU Xuefang, ZHU Qinmei, JIANG Yudan</i>	(1057)
Relationship between exhaled nitric oxide level and lung function, Th1/Th2 balance in children with recurrent respiratory tract infection <i>TAO Chengfei, XU Mulan, GE Jingfang</i>	(1062)
Relationship between serum Neu5Ac and S100A1 levels and the condition and prognosis of cases with acute cardiogenic cerebral embolism <i>ZHANG Dong, LI Ling, ZHANG Ran, LIU Yali, ZHANG Ying, WANG Yanhong, WEI Haiyan, LI Yong, HOU Shumin, HUANG Jing, BAI jing</i>	(1066)
Efficacy of Biantongling Capsule in the treatment of patients with constipation after stroke and its effect on serum IL-1 β , IL-6, TNF- α and intestinal flora levels <i>XU Qian, ZHOU Jie, YANG Zhonghua, SHEN Zhongmei, WU Yue, YAO Zhihao, BEI Minmin</i>	(1070)
The incidence of postoperative complications of laparoscopic calculous cholecystitis and the predictive efficacy of serum GGT/ALP ratio <i>LV Wanzhi, GU Teng, SONG Wei, HU Guobing, ZHU Shuai, MA Deming</i>	(1075)
Expression and clinical significance of CK7, TTF-1 and Ki-67 in lung adenocarcinoma <i>WANG Hui, ZHENG Xiang, WEN Zuochuan, WANG Yongping</i>	(1079)
Prognostic value of D-dimer and C-reactive protein/prealbumin ratio in patients with craniocerebral trauma <i>ZHOU Ziyang, GAO Shan, NI Meng, LI Yanwu</i>	(1083)
The value of transvaginal ultrasound combined with serum CEA and AFP detection in the diagnosis of endometriotic cysts <i>ZHANG Yujun, ZHANG Qing, LIU Dandan</i>	(1087)
Analysis of pathogenic bacteria characteristics, myocardial enzyme profile and disease outcome factors in patients with infective endocarditis <i>XU Ke, WANG Shanshan, YANG Hui, SONG Li, WANG Gang, SAI Lintao</i>	(1091)
Correlation between serum miR-29a level and microangiopathy in diabetic nephropathy patients <i>YAN Wenbo, ZHU Huiqi, DU Jia, LIU Zhenzhen</i>	(1095)
Influence of transversus abdominis plane block on serum S-100 β , NSE and oxidative stress in patients with laparoscopic cholecystectomy <i>ZHAO Qiaoyun, GAO Hua, XIAO Xiaoer</i>	(1100)
Correlation of serum IL-6, KLF2, and SP-D with the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome <i>YAO Qiuyu, YANG Li, XI Lei, LU Xu</i>	(1104)
Correlation between serum NQO1, CRP/ApoA1, sRAGE and coronary artery disease in patients with essential hypertension <i>ZHANG Bin, CHEN Bishan, HUANG Xuming, SHI Yihua, ZHANG Mingxing</i>	(1108)
Relationship between peripheral blood NLRP3 inflammasome, serum IL-1 β , IL-18 levels and type 2 diabetes mellitus with chronic periodontitis <i>XIAN Mengmeng, SONG Can, LI Xuemei, ZHAO Meng, LIU Xiangya</i>	(1113)
Effect of early hyperbaric oxygen combined with edaravone on the levels of serum NT-proBNP, NLR and PLR in the treatment of acute carbon monoxide poisoning <i>GAO Shunhua, YANG Shuo, TANG Feng</i>	(1117)

Comparison of value of STER and ESD in treating upper gastrointestinal submucosal tumors based on the changes of gastrointestinal hormones <i>ZHANG Xinzhu, LING Ansheng, WU Ping, LI Feng</i>	(1121)
Curative effect of sintilimab combined with chemotherapy and its influences on serum VEGF and TGF- β 1 in patients with advanced esophageal cancer <i>ZENG Chunli, GAO Jie, WEN Haibo, ZHANG Ruodan</i>	(1125)
Effect of rivaroxaban and warfarin on NT-proBNP, D-D and Fg levels after intervention in ACS patients <i>XIA Juntao, LI Feng, YU Kuai, HU Li, CHEN Li, ZHOU Leling, TIAN Lin</i>	(1130)
Clinical significance of PCT, IGF-1 and HBP in serum and cerebrospinal fluid in neonates with purulent meningitis induced by GBS infection <i>XI Yanxiao, REN Cuizheng, WANG Chao</i>	(1134)
Relationship between <i>Blimp-1</i> expression in peripheral blood and Treg/Th17 imbalance and prognosis of aplastic anemia patients <i>WU Anqi, NING Xiaokang, ZHANG Li</i>	(1138)
Study on predictive factors of hemorrhagic transformation in intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke <i>WANG Yi, SUN Zhongwu, YANG Yuhong, ZHOU Xia</i>	(1143)
Effects of agomelatine combined with venlafaxine and placebo on levels of BDNF, 5-HT, FGF-22 and ACTH in elderly patients with depression <i>DU Ying, LI Xudan, ZHANG Shiqiao, MA Zhanping</i>	(1147)
Curative effect of penethylidine hydrochloride combined with pralidoxime chloride and its influences on renal function, serum PCT, CHE and CRP in patients with acute severe organophosphorus pesticides poisoning <i>SUN Jie, HU Ziting, ZHANG Qingxue, ZHAO Shuguang</i>	(1152)
Expression of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP in patients with non-valvular HFrEF and their predictive value for short-term prognosis <i>LUO Hong</i>	(1156)
Levels and clinical significance of serum ox-LDL and sdLDL-C in patients with transient ischemic attack <i>SHANG Xuefeng, WANG Juan, ZHANG Pengxuan</i>	(1161)
Evaluation value of serum CYR61, IL-17 and Klotho protein in patients with Graves eye disease <i>WANG Fang, ZHANG Huan, FU Zhiyuan, BU Zhanyun</i>	(1165)
Expression of miR-203 and CREB1 in patients with multiple myeloma and their relationship with prognosis <i>WANG Yiyang, SONG Chungu, YANG Yuxiu, MA Ruojin, MA Yunyun, YANG Xiaoyu</i>	(1169)
Value of serum miR-34a, IL-1 β and TNF- α combined detection in patients with irretrievable pulpitis <i>XU Xiaoqian, XIA Yong, SUN Weiguo, ZHU Ying</i>	(1174)
Evaluation value of combined detection of serum CYFRA21-1, CAR and IL-6 in the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in esophageal cancer <i>ZHANG Zhen, WANG Guangming, LIU Yuping, CHANG Juanjuan</i>	(1178)
Serological and molecular biological analysis of a patient with <i>RHD-CE (3-7)-D</i> gene recombination and RHCE*cE variant <i>TANG Bingdi, CAI Zhongren, DENG Yongshi, WU Changlin</i>	(1183)

REVIEWS

Progress in the application of aggregation-induced luminescent materials in disease diagnosis <i>CHEN Changxu, CHEN Xiangyun, ZHANG Bingyang, LIN Guanfeng, WU Yingsong, HE An</i>	(1187)
---	--------

基于CRISPR-Cas系统的分子诊断应用研究进展

黄佳¹ 房师松^{2*}

[摘要] CRISPR-Cas系统是细菌抵御噬菌体入侵的适应性免疫系统,按照其效应蛋白的不同分为两大类。其在特异性识别切割目标序列的基础上,还附带有切割周围单链DNA和RNA分子的反式切割特性,这种特异的识别机制为分子诊断带来了新机会,本文简单介绍了CRISPR-Cas的机制和类型,重点关注已经用于分子诊断的CRISPR-Cas系统,列举了其应用和相关研究进展。

[关键词] CRISPR-Cas; Cas蛋白; 分子诊断

Research progress on molecular diagnostic applications based on CRISPR-Cas system

HUANG Jia¹, FANG Shisong^{2*}

(1. School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510006; 2. Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong, China, 518055)

[ABSTRACT] The CRISPR/Cas system is an adaptive immune system used by bacteria to defend against phage invasion. It is divided into two categories according to its effector proteins. In addition to specifically recognizing and cutting target sequences, it also has the property of trans-cutting surrounding single-stranded DNA and RNA molecules. This specific recognition mechanism has brought new opportunities for molecular diagnosis. This article briefly introduces the mechanism and types of CRISPR-Cas, focusing on the CRISPR-Cas system that has been used for molecular diagnosis, and lists its applications and related research progress.

[KEY WORDS] CRISPR-Cas; Cas protein; Molecular diagnosis

成簇规律间隔短回文重复序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR)和CRISPR关联蛋白(CRISPR associated proteins)共同组成CRISPR-Cas系统,介导细菌的适应性免疫机制以防御外源核酸的入侵^[1]。其特殊的免疫机制应用于基因编辑技术中使操作更加简便而且成本低廉,开启了分子医学的新时代。

在分子诊断领域,广泛应用的PCR等技术过于依赖大型医学检验实验室及专业操作,有悖于世界卫生组织提出理想的诊断方式是价格低廉、准确性高、快速、操作简便以及无需专业设备和基础设施的要求。2019年新型冠状病毒的大流行,更突显了大规模提供准确、有效地诊断检测以识

别感染者的重要性。从2016年开始^[2],CRISPR-Cas系统首次被运用于分子诊断领域,成功展示了其在复杂的背景下依然具有高灵敏度、高特异性,并且成本低廉、操作简单无需依赖大型仪器的优点,开辟了分子诊断新方向。本文简单介绍CRISPR-Cas系统,重点关注已经用于分子诊断的CRISPR-Cas系统,列举了其应用和相关研究进展。

1 CRISPR 发展

1987年,Nakata研究组在分析大肠杆菌(*E.coli*)时在*iap*基因(invasion associated protein, *iap*)三端侧翼首次发现了不同寻常的一段重复间隔序列^[3]。这种特殊的重复间隔序列第一次走进大

基金项目:深圳市科技计划项目(JCYJ20180307102005105)

作者单位:1. 广东药科大学公共卫生学院,广东,广州 510006

2. 深圳市疾病预防控制中心,广东,深圳 518055

*通信作者:房师松, E-mail: 1229346705@qq.com

众的视线。之后 Jansen 团队将其命名为成簇规律间隔短回文重复序列 (CRISPR), 并且发现了位于 CRISPR 位点附近的 4 种 *cas* 基因 (CRISPR-associated (*cas*) genes), 首次提出了 *cas* 基因和 CRISPR 位点可能具有功能关系且参与 DNA 代谢或基因表达^[4]。2007 年, Barrangou 团队揭示了 CRISPR-Cas 的免疫机制: CRISPR-Cas 免疫系统通过获取入侵噬菌体的片段来激活 CRISPR 序列从而存储感染的记忆, CRISPR 与 *cas* 基因一起提供了对噬菌体的抗性, 并且其抗性特异性由间隔序列决定^[5]。Garneau 团队^[6]进一步发现 CRISPR-Cas 免疫系统可以在特定部位切割质粒和噬菌体双链 DNA, 并且发现 Cas9-crRNA 复合物作为 RNA 引导的内切酶具有 RNA 定向识别和蛋白质介导的 DNA 裂解特性。很快 Doudna 和 Charpentier 成功利用 CRISPR-Cas9 在 gRNA 编程下靶向切割目标 dsDNA 序列, 展现了使用 CRISPR-Cas 系统进行基因编辑的巨大潜力^[7]。

2 CRISPR-Cas 简介

CRISPR 被分为两个部分: CRISPR 序列 (CRISPR array) 和编码 Cas 蛋白的基因。完整的 CRISPR array 包含间隔序列 (spacer) 和重复序列 (repeat)。重复序列 (每个 25~35 bp) 通常是两个到几百个, 被间隔序列 (每个 30~40 bp) 区分开。在 array 的上游有一段包含启动子的领导序列 (leader), 负责启动对重复和间隔序列的转录^[8]。*cas* 基因通常围绕在 CRISPR array 附近, 在获取和切割外源基因片段方面起着重大作用, 同时根据其编码的不同蛋白将 CRISPR 系统分为两类。一类系统占总体的 90%, 按照不同的效应结构和标志蛋白再被细分为 I 型、III 型、IV 型及其 12 种亚型, 其在发挥作用时需要多个 Cas 蛋白的联用组成多亚基效应复合物。二类系统仅占比 10%, 分为 II 型、V 型、VI 型及 9 个亚型, 其效应器为种类单一的蛋白分子, 在作用时只需一种蛋白, 使得应用于基因编辑时操作简单, 因此 CRISPR-Cas 系统的基因编辑多围绕二类系统展开^[9]。CRISPR 的适应性免疫功能作用机制分为三步, 第一步适应 (Adaptation)。在外源性噬菌体入侵细菌/古生菌后, Cas 蛋白 (Cas1、Cas2 蛋白) 通过原间隔序列邻近基序 (PAM) 的识别特异性选择切割入侵的 DNA 片段, 并将入侵片段整合到自身 CRISPR 序列的两个重复序列中间, 形成新的间隔序列为细菌提供感染

记忆。第二步表达 (Expression)。在一类系统中, 新的 CRISPR 序列经过转录形成前体 RNA (pre-crRNA), 之后在 Cas6 酶的作用下直接切割形成成熟的 CRISPR RNA (crRNA)^[10]。二类系统则需要反式激活 crRNA (TracrRNA) 的辅助, 以激活 pre-crRNA 形成 TracrRNA-crRNA 复合物后被 RNA 酶 III (RNase III) 处理, 形成成熟的 crRNA^[11]。

第三步为干扰 (Interference) 在一类系统中, crRNA 与多个 Cas 蛋白复合物结合形成 Cas 蛋白效应复合物 (Cascade), 对间隔区的入侵序列互补的 DNA 靶点基因进行识别, 并由 CRISPR-Cas3 负责对入侵的 DNA 进行切割^[12]。在二类系统中, 以 Cas9 蛋白为例, 当外源 DNA 再次入侵时, 成熟的 crRNA 与 TracrRNA 形成 TracrRNA-crRNA 复合物即向导 RNA (sgRNA)^[11, 13], 再与 Cas9 蛋白相结合, 对再次入侵的同源 DNA 的 PAM 位点的上游前 20nt 识别定位进行切割^[6-7]。但是在二类系统中如 Cas12a、Cas13 则不需要 TracrRNA, 在 PAM 识别后根据其蛋白特性直接对靶序列进行切割, 并且具有反式切割活性: 即在对靶序列进行切割的同时对存在于体系中的所有单链 DNA 或 RNA 也进行切割^[14-15]。

3 CRISPR 应用于分子诊断领域

3.1 基于 II 型系统平台的分子诊断

Cas9 蛋白是单一效应复合物, 由 TracrRNA 合成 gRNA 通过识别 PAM 位点对目标序列定位切割。FLASH-NGS 是基于 Cas9 系统开发的一种检测低丰度抗菌素耐药性序列技术, 团队设计 Cas9-gRNA 精确去除了背景中不必要的高丰度序列并将目标的序列切割成适合测序大小, 更加方便快速^[16]。还有团队利用荧光原位杂交技术, 使用 dCas9-sgRNA 复合物靶向 SYBR Green I (SGI) 作为荧光探针快速可靠地诊断了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)^[17]。Pardee 团队将 Cas9 与等温扩增以及生物传感器联合起来, 通过设计 gRNA 将 SNP 位点定位在 PAM 位点来特异性区分检测美国寨卡病毒和非洲寨卡病毒^[2]。另有团队^[18]通过设计 dCas9-gRNA 复合物与小分子 RNA (miRNA) 结合, 激活辣根过氧化物酶与体系中的四甲基苯胺结合发生反应出现颜色的改变, 成功区分了非小细胞癌患者和健康人群。类似的还有团队将 Cas9 复合物固定在微孔板上, 结合生物素使用比色法用肉

眼成功识别了 SARS-CoV-2、pH1N1 和 pH1N1/H275Y 病毒^[19]。除此之外,Cas9 结合侧向层析技术^[20]或使用荧光素诱导^[21]能显著提高现场诊断的能力,成本低廉且减少了大型设备的需求。Kiana 团队将石墨烯与 CRISPR-Cas9 结合,通过石墨烯涂层载体利用苯并芘-PBA 结合 dCas9 蛋白和 gRNA,引起电流变化免扩增对靶标 DNA 进行检测,开发出基于 CRISPR 的石墨烯效应晶体管技术:CRISPR-chip^[22]。

3.2 基于 V 型系统平台的分子诊断

CRISPR-Cas12a(Cpf1)是单一的 crRNA 引导内切酶,具有反式切割活性,使用单个 RuvC 催化结构域来引导 RNA 定向双链 DNA 断裂,在引导 RNA 与靶 DNA 结合的同时可以非特异性切割周围的单链 DNA^[14]。Doudna 团队将重组酶聚合酶扩增与 Cas12a 结合开发出新的检测方法:DETECTR。利用 Cas12a 反式切割特性在 60 分钟内成功识别了 10 pM 的靶标。团队使用 DETECTR 准确地区分了 25 个患者肛门拭子粗 DNA 提取物中的 HPV16 和 HPV18^[23]。同时期,王金团队使用 Cas12a 利用 PCR 对靶序列进行扩增开发出 HOLMES 技术^[24]。随后又开发出 HOLMESv2 系统^[25]:Cas12b 结合 LAMP 扩增一锅法检测(one-pot),通过对 Cas 蛋白反应温度的优化全程无开盖降低了气溶胶污染的风险。Tsou 团队直接使用体液样本结合 CRISPR-Cas12a 与试纸条技术直接读取 HPV DNA,避免了提取的繁杂步骤^[26]。刘长春团队通过靶向 SARS-CoV-2 的核蛋白(N)基因设计两个单独的 crRNA 形成一对 CRISPR-Cas12a 复合物结合 RPA 扩增高效地启动基于 CRISPR 的检测,成功区分了 28 个临床样本^[27]。之后团队又开发出第一个利用数字芯片热启动的 CRISPR 检测系统,在 50-55°C 下反应,可以对未经 RNA 提取的唾液样本进行热处理后直接检测,检测极限低至 5 拷贝^[28]。Cas14a 是目前发现最小的二类 CRISPR 效应蛋白。现在已更名为 Cas12f。Cas12f 不需要 PAM 即可激活,并且具有像 Cas12 和 Cas13 一样的反式切割活性,可以对周围的 ssDNA 进行无差别切割。Harrington 团队利用其没有 PAM 位点限制的特性针对蓝眼 SNP 位点设计 gRNA 成功区分了人类 HERC2 基因^[29]。

3.3 基于 VI 型系统平台的分子诊断

Cas13 蛋白在 gRNA 引导下 CRISPR-Cas 系统

对靶基因进行切割的同时,在 Cas13-crRNA 复合物在与靶 RNA 结合后,激活了 Cas13 蛋白的 HEPN-RNase 的酶切活性,使其在精准切割靶 RNA 的同时附带切割周围其他单链 RNA^[30]。张峰研究团队研发出 SHERLOCK 技术,使用重组酶聚合酶扩增法对靶目标进行扩增后,当 Cas13a-crRNA 与靶 RNA 结合激活 Cas13a 的 HEPN-RNase 活性,使其在切割靶 RNA 的同时,附带切割周围的荧光分子从而检测到荧光信号。SHERLOCK 所用检测试剂可冻干制备成滤纸片,非常适用于即时检测。之后团队在 SHERLOCK 的基础上,开发了 SHERLOCKv2 技术,在原有的反应体系中加入 Csm6(III 型 CRISPR-Cas 系统的 RNA 内切酶)放大检测信号,灵敏度更高,可以同时分析 4 种不同的荧光信号^[31-33]。Doudna 团队对 Csm6 蛋白的 A2 位点进行脱氧或氟代修饰后,显著提高了体系的检测灵敏度,开发了免扩增直检方法:FIND-IT^[34]。Myhrvold 团队在 SHERLOCK 基础上开发了直接从体液中检测病毒的新方法:HUDSON,使用高温和化学方法裂解病毒并灭活体液中高 RNA 酶,结合 SHERLOCK 直接从多种体液中检测出寨卡病毒,且试剂可以冻干保存^[35]。

还有团队针对 SARS-CoV-2 RNA 设计 Cas13a 的 crRNA 并通过基于手机摄像头的荧光显微镜读取鼻拭子 RNA,无需大型仪器在 30 分钟内实现 100 拷贝的灵敏度^[36]。Ackerman 团队开发出核酸多路复用检测的组合阵列反应(CARMEN)。在 CARMEN 平台上建立基于 CRISPR 的核酸检测试剂的纳米微井,与扩增后的样本的液滴配对后再与独特的荧光颜色代码相结合,作为光学标识符对照每个 crRNA 进行测试,可以在单个阵列上对 4500 多个 crRNA 目标进行测试,同时区分 169 种人类相关病毒^[37]。之后团队使用 Fluidigm 微流体技术和仪器,开发了 mCARMEN 呼吸道病毒面板,可以检测多达 21 种病毒包括 SARS-CoV-2、其他冠状病毒和两种流感菌株,并且识别出 6 个 SARS-CoV-2 变体谱系,包括 Delta 和 Omicron^[38]。

4 展望

综上所述 CRISPR 系统展现出的巨大的魅力,使其成为目前最火热的高特异性高灵敏度诊断工具。如今大多数的核酸诊断都依赖扩增技术(PCR、RPA、NASBA、LAMP),基于 CRISPR 诊断

为常温无需扩增的核酸诊断提供了新思路,大大拓展了护理点检测的应用。但 CRISPR 系统的诊断也存在一些让人无法忽视的缺陷,即可能出现的假阴性结果和引导 RNA 与所研究目标序列的非特异性结合以及在结合过程中可能受到二级结构和 RNA 结合蛋白的影响^[39],但这些都会被不断发展的检测技术所弥补。2020年,第一个 CRISPR 诊断系统(SHERLOCK™ CRISPR SARS-CoV-2 试剂盒)已经在美国获得了 FDA 对 SARS-CoV-2 诊断的紧急使用授权。CRISPR 诊断技术正在从实验室走向临床诊断应用,解决上述缺点后,其势必能成为更快速、更敏感、更准确的诊断工具。

参考文献

- [1] Sorek R, Kunin V, Hugenoltz P. CRISPR--a widespread system that provides acquired resistance against phages in bacteria and archaea[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008,6(3):181-186.
- [2] Pardee K, Green AA, Takahashi MK, et al. Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components[J]. *Cell*, 2016,165(5):1255-1266.
- [3] Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, et al. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product[J]. *J Bacteriol*, 1987,169(12):5429-5433.
- [4] Jansen R, Embden JD, Gaastra W, et al. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes[J]. *Mol Microbiol*, 2002,43(6):1565-1575.
- [5] Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes[J]. *Science*, 2007,315(5819):1709-1712.
- [6] Garneau JE, Dupuis ME, Villion M, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA[J]. *Nature*, 2010,468(7320):67-71.
- [7] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. *Science*, 2012,337(6096):816-821.
- [8] Jansen R, van Embden JD, Gaastra W, et al. Identification of a novel family of sequence repeats among prokaryotes[J]. *OMICS*, 2002,6(1):23-33.
- [9] Makarova KS, Koonin EV. Annotation and Classification of CRISPR-Cas Systems[J]. *Methods Mol Biol*, 2015,1311:47-75.
- [10] Gesner EM, Schellenberg MJ, Garside EL, et al. Recognition and maturation of effector RNAs in a CRISPR interference pathway[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011,18(6):688-692.
- [11] Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III[J]. *Nature*, 2011,471(7340):602-607.
- [12] Brouns SJ, Jore MM, Lundgren M, et al. Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes[J]. *Science*, 2008,321(5891):960-964.
- [13] Kabadi AM, Ousterout DG, Hilton IB, et al. Multiplex CRISPR/Cas9-based genome engineering from a single lentiviral vector[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014,42(19):e147.
- [14] Fonfara I, Richter H, Bratovic M, et al. The CRISPR-associated DNA-cleaving enzyme Cpf1 also processes precursor CRISPR RNA[J]. *Nature*, 2016,532(7600):517-521.
- [15] Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Konermann S, et al. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector[J]. *Science*, 2016,353(6299):f5573.
- [16] Quan J, Langelier C, Kuchta A, et al. FLASH: a next-generation CRISPR diagnostic for multiplexed detection of antimicrobial resistance sequences[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019,47(14):e83.
- [17] Guk K, Keem JO, Hwang SG, et al. A facile, rapid and sensitive detection of MRSA using a CRISPR-mediated DNA FISH method, antibody-like dCas9/sgRNA complex[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017,95:67-71.
- [18] Qiu XY, Zhu LY, Zhu CS, et al. Highly Effective and Low-Cost MicroRNA Detection with CRISPR-Cas9[J]. *ACS Synth Biol*, 2018,7(3):807-813.
- [19] Moon J, Kwon HJ, Yong D, et al. Colorimetric Detection of SARS-CoV-2 and Drug-Resistant pH1N1 Using CRISPR/dCas9[J]. *ACS Sens*, 2020,5(12):4017-4026.
- [20] Osborn MJ, Bhardwaj A, Bingea SP, et al. CRISPR/Cas9-Based Lateral Flow and Fluorescence Diagnostics[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2021,8(2).
- [21] Zhang Y, Qian L, Wei W, et al. Paired Design of dCas9 as a Systematic Platform for the Detection of Featured Nucleic Acid Sequences in Pathogenic Strains[J]. *ACS Synth Biol*, 2017,6(2):211-216.
- [22] Hajian R, Balderston S, Tran T, et al. Detection of unamplified target genes via CRISPR-Cas9 immobilized on a graphene field-effect transistor[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019,3(6):427-437.
- [23] Chen JS, Ma E, Harrington LB, et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity[J]. *Science*, 2018,360(6387):436-439.
- [24] Li SY, Cheng QX, Wang JM, et al. CRISPR-Cas12a-assisted nucleic acid detection[J]. *Cell Discov*, 2018,4:20.
- [25] Li L, Li S, Wu N, et al. HOLMESv2: A CRISPR-Cas12b-Assisted Platform for Nucleic Acid Detection and DNA Methylation Quantitation[J]. *ACS Synth Biol*, 2019,8(10):2228-2237.
- [26] Tsou J H, Leng Q, Jiang F. A CRISPR Test for Detection of Circulating Nuclei Acids[J]. *Transl Oncol*, 2019,12(12):1566-1573.

高通量测序法胚胎植入前染色体结构变异检测评价

孙楠¹ 许建霞¹ 赵丁丁² 张文新¹ 孔令印² 黄杰^{1*} 曲守方^{1*}

[摘要] **目的** 使用建立的染色体结构异常的家系样本,评价基于高通量测序法的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒的性能。**方法** 首先将家系中模拟胚胎细胞样本进行单细胞全基因组扩增,然后扩增产物和家系中其他样本的DNA进行酶切打断、接头连接和磁珠富集等操作完成文库构建。将文库进行定量,使用高通量测序仪进行测序。使用生物信息学软件把测序得到的序列与人基因组参考序列比对,并进行SNP分析。结合家系亲缘关系筛选出有效SNP位点,构建家系单体型图谱。最后对易位断点上下游紧密连锁的区域进行分析,鉴别出易位携带型胚胎和正常型胚胎。**结果** 参考样本的测序染色体拷贝数变异(CNV)结果,确定1号染色体断点位置为chr1:194390001,胚胎样本的分型有效区域为断点上游1 Mb区域(chr1:193390001-194390001),有63个有效位点;11号染色体断点位置为chr11:133780001,胚胎样本分型有效区域为断点上游1 Mb区域(chr11:132780001-133780001),有36个有效位点。通过单体型分型判断胚胎样本是携带型。**结论** 评价的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒能够准确检出染色体结构异常的家系样本,为临床提供了一种新的染色体结构变异检测方法。

[关键词] 平衡易位;罗氏易位;胚胎植入前遗传学检测;结构变异;单体型连锁分析

Evaluation of preimplantation genetic testing for structural rearrangements based on next generation sequencing

SUN Nan¹, XU Jianxia¹, ZHAO Dingding², ZHANG Wenxin¹, KONG Lingyin², HUANG Jie^{1*}, QU Shoufang^{1*}
(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. Basecare Medical Device Co., Ltd., Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the performance of preimplantation genetic testing (PGT) kit for structural rearrangements based on next generation sequencing using pedigrees. **Methods** First, we conducted single-cell whole-genome amplification of simulated embryonic cell samples. Next, we constructed the library by performing enzyme digestion, splicing, and magnetic bead enrichment with DNA from samples in the pedigrees. We quantified the library and used a sequencer for sequencing. We then used bioinformatics software to align the acquired sequence with the human genome reference sequence and conducted SNP analysis. Based on the genetic relationship of the pedigrees, we screened effective SNP loci and constructed a haplotype map of the pedigrees. Finally, we analyzed the regions closely linked upstream and downstream of the translocation breakpoint to identify embryos carrying the translocation and normal embryos. **Results** According to the sequencing results for copy number variation (CNV) of the reference sample, the breakpoint position of chromosome 1 was chr1:194390001. The effective typing region of the embryonic sample was the upstream 1 Mb region (chr1:193390001 - 194390001) with 63 effective sites. The breakpoint position of chromosome 11 was chr11:133780000. The effective typing region of the embryonic sample was the upstream 1 Mb region (chr11:132780001

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFC2700500)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院,北京 100050

2. 苏州贝康医疗器械有限公司,江苏,苏州 215000

*通信作者:曲守方, E-mail: qushouang@126.com; 黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

注:孙楠和许建霞共为第一作者

-133780001) with 36 effective sites. The embryo sample was classified as a carrier type through haplotype classification. **Conclusion** The evaluated preimplantation chromosomal structural abnormality detection kit can accurately detect chromosomal structural abnormalities in family samples, offering a new method of detection.

[KEY WORDS] Balanced translocation; Robertsonian translocation; Preimplantation genetic testing; Structural rearrangements; Haplotype linkage analysis

染色体平衡易位是最常见的染色体结构异常,是非同源两条或多条染色体的染色质同时发生断裂和错误拼接交换(非同源末端链接)而引起的染色体结构变化,包括相互易位和罗氏易位^[1]。罗氏易位是发生于近端着丝粒染色体(chr13、chr14、chr15、chr21、chr22属于近端着丝粒染色体)的一种特殊的易位形式^[2]。染色体平衡易位仅有位置的改变,没有染色体或基因的增减,携带者在生育前通常无明显临床症状,生育时会表现为反复流产或不孕不育^[3]。染色体平衡易位携带者能够自然生育健康后代的概率很低,临床建议选择胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)技术辅助生育。荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、微阵列比较基因组杂交技术(comparative genomic hybridization, CGH)、单核苷酸多态芯片检测技术(single nucleotide polymorphism array, SNP array)以及新一代测序技术(next generation sequencing, NGS)等技术已经应用于胚胎的遗传学检测^[4-5]。

目前临床上常规的PGT技术难以识别拷贝数正常的染色体结构异常,即难以区分平衡易位携带胚胎和完全正常胚胎,生育的孩子中有50%仍是平衡易位携带者。随着测序技术的发展,胚胎植入前染色体结构重排遗传学检测(Preimplantation genetic testing for structural rearrangements, PGT-SR)不仅能够检出胚胎染色体是否为非整倍体,而且能够检出整倍体的胚胎是否存在平衡易位携带,该技术已经广泛在临床上应用^[6-7],目前国内已有公司开发了相应的检测试剂盒。本研究将使用胚胎植入前染色体结构异常检测国家参考品,评价基于联合探针锚定聚合测序法的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒的性能。

1 材料与方法

1.1 样本

染色体结构异常家系样本,中国食品药品检定研究院(简称中检院)提供。见表1。

表1 染色体结构异常家系样本信息

Table 1 The samples for structural rearrangements in the pedigrees

编号	家系关系	核型	类型
F1F-1-1	父亲	46,XY,t(1;11)(q31;q25)	DNA
F1M-1-1	母亲	46,XX	DNA
F1R-1-1	参考样本 (子代)	46,XY,der(11)t(1;11)(q31;q25); 1q31.3q44*3,11q25*1	DNA
F1E-1-1	胚胎样本	46,XX,t(1;11)(q31;q25)	细胞

注:F1E-1-1为本次待检测的胚胎样本。

1.2 试剂与仪器

胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)和测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法),苏州贝康医疗器械有限公司。Qubit 3.0荧光定量仪,美国Life Technology公司;基因测序仪,型号DA5000,苏州贝康医疗器械有限公司;96孔梯度PCR仪,型号A47394,美国Applied Biosystems公司。

1.3 方法

按照试剂盒的说明书进行操作,取家系样本中的胚胎细胞样本进行细胞裂解,然后进行单细胞全基因组扩增,将扩增产物使用Qubit 3.0荧光定量仪进行定量。取家系中其它样本的基因组DNA和胚胎细胞全基因组扩增产物,经酶切打断、接头连接和磁珠富集等步骤完成文库构建。使用Qubit 3.0荧光定量仪对文库定量。根据文库的定量结果,取等物质量的文库进行混合。混合文库进行上机测序,根据测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)操作说明书进行操作。

1.4 结果分析

测序数据使用胚胎植入前染色体结构异常分析软件进行分析,根据比对信息对家系中每个样本进行染色体拷贝数变异(Copy number variation, CNV)分析和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析。通过CNV分析可以确定该家系的易位断点和分型区域,通过SNP分析和已知家系关系可以构建家系单体型连锁分析图谱。基于平衡易位配子形成机制,染色体邻位分

离会产生染色体拷贝数异常的配子,表现为一条易位染色体存在片段重复型CNV,另一条易位染色体存在片段缺失型CNV,其中存在片段重复型CNV的易位染色体来源于正常链,存在片段缺失型CNV的易位染色体来源于携带链。

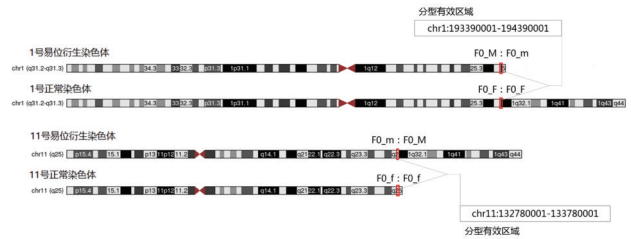
根据家系样本的核型信息,参考样本(F1R-1-1)存在因邻位分离导致的CNV异常,分型区域为测序结果中CNV断裂点上游及下游1 Mb区域。构建好家系单体型连锁分析图谱,对家系分型区域内的SNP位点进行分析。家系中父亲(F1F-1-1)的核型为易位携带[46,XY,t(1;11)(q31;q25)],母亲(F1M-1-1)的核型为正常,统计父源链的有效SNP位点进行胚胎样本的易位携带型与正常型的鉴别。试剂盒说明书规定,在1Mb区域内支持携带型的有效SNP位点数量≥6个,判断胚胎样本是携带型;支持正常型的有效SNP位点数量≥6个,判断胚胎样本是正常型。

2 结果

2.1 分型有效区域的确定

根据参考样本(F1R-1-1)的测序CNV结果,确定断点位置及分型有效区域。见图1。参考样本(F1R-1-1)的1号染色体断点位置为chr1:194390001,其断点下游1 Mb区域(chr1:194390001-195390001)存在拷贝数异常无法分型,所以1号染色体的分型有效区域为断点上游1 Mb区域(chr1:193390001-194390001);11号染色体断点为chr11:133780001,其断点下游1 Mb区域(chr11:

133780001-134780001)存在拷贝数异常无法分型,所以11号染色体的分型有效区域为断点上游1 Mb区域(chr11:132780001-133780001)。



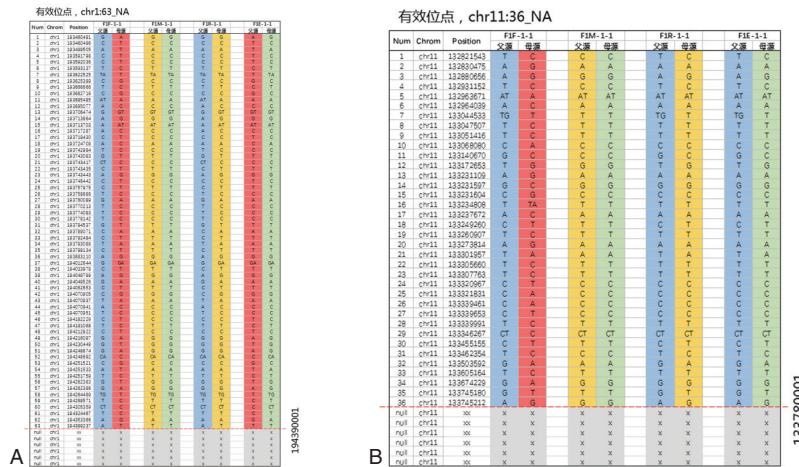
注:男方为易位携带,定义男方chr1的2个单体型是F0_F和F0_M,男方chr11的2个单体型是F0_f和F0_m。

图1 染色体结构变异的分型有效区域

Figure 1 The effective typing region of chromosomal structural variation

2.2 SNP连锁分析结果

经过胚胎植入前染色体结构异常分析软件分析,参考样本的1号染色体父源链存在片段重复型CNV,来源于父亲的正常链;11号染色体父源链存在片段缺失型CNV,来源于父亲的携带链。在1号染色体分型有效区域内(断点位置上游1 Mb)有63个父源有效SNP位点支持分型,在11号染色体分型有效区域内(断点位置上游1 Mb)有36个父源有效SNP位点支持分型,见图2。经分析,参考样本(F1R-1-1)1号染色体(chr1)的父源链为蓝色,胚胎样本(F1E-1-1)的父源链为红色,说明胚胎样本与参考样本的父源链来源不一致,判断胚胎样本的父源链为携带链;参考样本(F1R-1-1)11号染色



注:红色虚线为易位断点;A图中“chr1:63_NA”表示1号染色体断点位置上游1 Mb区域有63个有效SNP位点;B图中“chr11:36_NA”表示11号染色体断点位置上游1 Mb区域有36个有效SNP位点;灰色标记区域为无法分型。

图2 家系单体型图谱

Figure 2 The haplotype map of pedigrees

体(chr11)的父源链为蓝色,胚胎样本(F1E-1-1)的父源链也是蓝色,说明胚胎样本与参考样本的父源链来源一致,判断胚胎样本的父源链为携带链。所以胚胎样本(F1E-1-1)判定为携带型,对应染色体核型是46,XX,t(1;11)(q31;q25),与国家参考品的标示结果一致。

3 讨论

染色体平衡易位携带者的易位衍生染色体和正常染色体在减数分裂前期 I 通过同源区域配对形成四价体结构,四价体结构按照不同的分离模式形成 32 种配子,其中只有对位分离模式产生的 2 种配子为正常或者携带型配子,其他配子均为染色体异常。非同源染色体的罗氏易位携带者本身无表型异常,在形成生殖细胞时可产生 6 种类型配子,其中 1 种为正常配子,1 种为平衡配子(罗氏易位携带),其余 4 种为不平衡配子。染色体不平衡胚胎是导致携带者夫妻不孕、反复流产的重要原因。

平衡易位可以发生在任意两个染色体上的任意位置,这导致几乎所有平衡易位携带者的染色体断点位置均不相同。如果直接对易位断点进行检测来识别胚胎的易位携带状态,需要对每个患者进行个性化的设计和验证,且易位断点区域一般高度重复或异质,导致直接针对易位断点进行检测变得极富挑战。国内林戈团队^[8]在 2016 年研发的 MicroSeq 技术结合了染色体显微切割技术和二代测序技术,可检测出平衡易位的携带胚胎,而且能精确定位染色体断点所在的基因。徐家伟等^[9-10]在 2017 年研发的等位基因映射识别胚胎平衡易位携带状态技术(mapping allele with resolved carrier status, MaReCs),可通过识别染色体的断裂位点及构建 SNP 单体型,区分染色体完全正常与染色体平衡易位携带者两种胚胎。本次研究的试剂盒基于高通量测序和 SNP 单体型连锁分析技术,对全基因组的 SNP 进行捕获检测结合特定易位区域的目标分析,可以满足所有可能发生易位区域的分析需要。这种技术既保证了用于分型的 SNP 数量足够多,也避免了需要针对特定易位患者单独个体化定制的临床难题,具有很好的临床适用性,适用于所有染色体上发生的平衡易位。欧洲人类生殖与胚胎协会在 2020 年发布的有关 PGT 单基因疾病的建议,提出在 1 Mb 的区域内最好保证 6 个以上的有效 SNP 位点^[11]。

本研究使用染色体结构变异的家系样本,对胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)的性能进行评价,待评价的试剂盒能够准确确定易位断点和分型有效区域,在 1 Mb 的分型有效区域内识别出足量支持分型的有效位点(分别为 63 个和 36 个,数量远大于欧洲人类生殖与胚胎协会建议的 6 个),最终判定待检测胚胎为携带型,检测结果与标示结果一致。评价的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒能够准确检出染色体结构异常的家系样本,为临床检测染色体结构变异提供了一种新的检测方法。

参考文献

- [1] Poornima S, Daram S, Krishna R, et al. Robertsonian and Balanced Reciprocal Translocation in Both Child and Mother with a History of Recurrent Abortions [J]. *J Reprod Infertil*, 2020, 21(1): 65-67.
- [2] Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. Embryos of robertsonian translocation carriers exhibit a mitotic interchromosomal effect that enhances genetic instability during early development [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(10): e1003025.
- [3] 李太肠,李蓉,黄锦,等.平衡易位携带者性别对复发性流产夫妇胚胎移植结局的影响[J].*中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(1): 36-42.
- [4] 谢言信,徐艳文,苗本郁,等.微阵列芯片比较基因组杂交技术在染色体易位携带者胚胎植入前遗传学诊断中的应用[J].*中华妇产科杂志*, 2014, 49(3): 193-198.
- [5] Liu H, Mao B, Xu X, et al. The Effectiveness of Next-Generation Sequencing-Based Preimplantation Genetic Testing for Balanced Translocation Couples [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2020, 160(11-12): 625-633.
- [6] 高明,王丽娟,邹洋,等.染色体平衡易位影响基因组稳定性的临床研究[J].*生物医学转化*, 2022, 3(4): 79-84.
- [7] 王喜良,伍昌胜,郝冬梅,等.高通量测序多 SNP 单体型连锁分析技术诊断罗氏易位患者正常胚胎的临床应用[J].*生殖医学杂志*, 2021, 30(10): 1323-1328.
- [8] Hu L, Cheng D, Gong F, et al. Reciprocal Translocation Carrier Diagnosis in Preimplantation Human Embryos [J]. *EBioMedicine*, 2016, 14: 139-147.
- [9] Xu J, Zhang Z, Niu W, et al. Mapping allele with resolved carrier status of Robertsonian and reciprocal translocation in human preimplantation embryos [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41): E8695-E8702.
- [10] 宋歌,米冬青,孟繁玉,等. MaReCs 技术在染色体平衡易位携带者胚胎移植中的应用[J].*河北医药*, 2022, 44(16): 2454-2457.
- [11] ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho F, Moutou C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(3): hoaa018.

2型糖尿病肾病患者甲状腺功能指标、血清IL-6、IL-10与肾功能的关系

孙美秀^{1*} 汪承武¹ 江雪莲¹ 朱德发²

[摘要] 目的 分析研究2型糖尿病(T2DM)肾病患者甲状腺功能指标、血清白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)与肾功能的关系。方法 选取2021年4月至2023年8月黄山首康医院收治的T2DM肾病患者为T2DM肾病组($n=65$),单纯T2DM患者为T2DM组($n=65$)。比较两组血清甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、IL-6、IL-10与肾功能[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)]水平。采用Pearson相关系数分析T2DM肾病患者TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10与Scr、BUN、eGFR的相关性。采用多因素Logistic回归分析T2DM肾病发生的影响因素,并绘制ROC曲线分析TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10水平对T2DM肾病发生的预测价值。结果 T2DM肾病组的TSH、IL-6、Scr、BUN水平均高于T2DM组($t=3.031, 4.056, 15.106, 12.401$, 均 $P<0.05$);T2DM肾病组的FT3、FT4、IL-10、eGFR水平均低于T2DM组($t=3.135, 3.370, 3.908, 10.881$, 均 $P<0.05$);Pearson相关系数分析显示,TSH、IL-6与Scr、BUN呈正相关,与eGFR呈负相关(均 $P<0.05$);FT3、FT4、IL-10与Scr、BUN呈负相关,与eGFR呈正相关(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,年龄 >60 岁、病程 >10 年、TSH水平升高、FT3水平降低、FT4水平降低、IL-6水平升高及IL-10水平降低均是T2DM肾病发生的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线分析显示,TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10水平及联合检测的曲线下面积(AUC)为0.832,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。结论 TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10水平与T2DM肾病患者肾功能相关,可能成为T2DM肾病发生的辅助预测指标。

[关键词] 2型糖尿病肾病;甲状腺功能;白细胞介素6;白细胞介素10

Relationship between thyroid function index, serum IL-6, IL-10 and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy

SUN Meixiu^{1*}, WANG Chengwu¹, JIANG Xuelian¹, ZHU Defa²

(1. Department of Hematology and Endocrinology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000; 2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230022)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between thyroid function index, serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) nephropathy. **Methods** Patients with T2DM nephropathy admitted to Huangshan Shoukang Hospital from April 2021 to August 2023 were retrospectively selected as the T2DM nephropathy group ($n=65$) and the T2DM patients without nephropathy group ($n=65$). Serum thyroid function [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)], IL-6, IL-10 and renal function [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] were compared between the two groups. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between TSH, FT3, FT4, IL-6, IL-10, Scr, BUN, and eGFR in T2DM nephropathy patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the

基金项目:国家自然科学基金项目(81272152)

作者单位:1. 黄山首康医院血液内分泌科,安徽,黄山 245000

2. 安徽医科大学第一附属医院老年干部科,安徽,合肥 230022

*通信作者:孙美秀, E-mail: 15805595900@163.com

influencing factors of the occurrence of T2DM nephropathy, and a ROC curve was drawn to analyze the predictive value of TSH, FT3, FT4, IL-6 and IL-10 levels on the occurrence of T2DM nephropathy. **Results** The levels of TSH, IL-6, Scr, and BUN in the T2DM nephropathy group were higher than those in the T2DM group ($t=3.031, 4.056, 15.106, 12.401, P<0.05$). FT3, FT4, IL-10, and eGFR levels in the T2DM nephropathy group were lower than those in the T2DM group ($t=3.135, 3.370, 3.908, 10.881, P<0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed that TSH and IL-6 were positively correlated with Scr and BUN, but negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). FT3, FT4, and IL-10 were negatively correlated with Scr and BUN, but positively correlated with eGFR ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age > 60 years, disease duration >10 years, increased TSH level increased, decreased FT3 level, decreased FT4 level, increased IL-6 level, and decreased IL-10 level were independent risk factors for T2DM nephropathy ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the levels of TSH, FT3, FT4, IL-6, and IL-10 and the area under the curve (AUC) of combined were 0.832, respectively. Combined detection was superior to single detection ($P<0.05$). **Conclusion** TSH, FT3, FT4, IL-6, and IL-10 levels are correlated with renal function in T2DM patients, and may serve as additional predictors of T2DM nephropathy.

[KEY WORDS] Type 2 diabetic nephropathy; Thyroid function; Interleukin 6; Interleukin 10

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是临床常见病,患者因长期代谢紊乱、能量供应障碍等因素影响,容易发生甲状腺功能异常,引起碘泵功能紊乱,导致患者病情恶化进展,不利于患者预后^[1]。糖尿病肾病是T2DM患者常见的并发症,其发病机制十分复杂,可能与氧化应激、炎症反应、细胞自噬等多种因素相关^[2]。白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)是主要促炎因子之一,当机体处于感染、应激反应及炎症反应等状态时,IL-6表达水平会迅速增加,并且能够促使多种促炎细胞因子分泌,介导组织浸润和破坏,影响糖尿病肾病患者的疗效与预后^[3]。白细胞介素10(Interleukin 10, IL-10)是具有多效应功能的炎性因子,其主要通过液体免疫刺激等方式,调节机体炎症反应与免疫平衡^[4]。目前甲状腺功能、炎性因子对T2DM肾病患者肾功能的影响目前尚不清晰,相关报道较少。本研究通过分析T2DM肾病患者甲状腺功能指标、血清IL-6、IL-10与肾功能的关系,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年4月至2023年8月黄山首康医院收治的65例T2DM肾病患者为T2DM肾病组($n=65$),另选65例单纯T2DM患者为T2DM组。纳入标准:①均符合T2DM的诊断标准^[5];②T2DM肾病患者随机检测尿白蛋白/肌酐比值 ≥ 30 mg/g^[5]。③无精神或认知功能障碍;④患者及家属均知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤;②由其他因素

引起的肾功能损伤;③合并感染性疾病或免疫性疾病;④存在重要脏器功能不全。本研究已通过黄山首康医院伦理委员会通过(编号:2021-LC-021)

1.2 外周血指标检测

入院后于次日清晨空腹状态下采集两组患者静脉血6 mL分成两部分,置入乙二胺四乙酸抗凝管,每管3 mL。取其中一管静脉全血以5 000 r/min离心8 min(半径12 cm),收集血清置入 -80°C 冰箱保存待检。

1.2.1 血糖、总胆固醇与甘油三酯检测

取一管静脉全血3 mL,以BS-200型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血液标本中的空腹血糖、总胆固醇与甘油三酯水平。

1.2.2 甲状腺功能

以电化学发光免疫分析法测定血清促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)水平,仪器选用迈瑞BS-200型全自动生化分析仪,按照试剂盒(瑞士Roche公司)说明书完成检测操作。

1.2.3 炎性因子

以酶联免疫吸附试验法检测血清IL-6、IL-10水平,将血液样本外送艾迪康公司检测。

1.2.4 肾功能

以放射免疫法检测血清肌酐(Serum creatinine, Scr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)水平,按照试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)说明书完成操作。以CKD-EPI公式估算肾小球滤过率(Estimate glomerular filtration rate, eGFR)^[6]。

1.3 资料收集

收集受试者的临床资料,收集可能对T2DM肾病发生存在影响的相关资料,包括性别、年龄、身体质量指数(Body mass index, BMI)、既往病史(高血压、冠心病)、糖尿病病程、空腹血糖、血脂(总胆固醇、甘油三酯)、血清TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10、Scr、BUN及eGFR等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行t检验;计数资料用n(%)表示,行 χ^2 检验;采用Pearson相关系数分析T2DM肾病患者TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10与Scr、BUN、eGFR的相关性;采用多因素Logistic回归分析T2DM肾病发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对T2DM肾病发生的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料及甲状腺功能指标、血清IL-6、IL-10、肾功能比较

两组年龄、病程比较差异有统计学意义($P < 0.05$);T2DM肾病组的TSH、IL-6、Scr、BUN水平均高于T2DM组;T2DM肾病组的FT3、FT4、IL-10、eGFR水平均低于T2DM组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 T2DM肾病患者TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10与Scr、BUN、eGFR的相关性

Pearson相关系数分析显示,TSH、IL-6与Scr、BUN呈正相关,与eGFR呈负相关(均 $P < 0.05$);FT3、FT4、IL-10与Scr、BUN呈负相关,与eGFR呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.3 T2DM肾病发生影响因素的多因素Logistic回归分析

以是否发生T2DM肾病为因变量,将收集的资料为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,年龄 >60 岁、病程 >10 年、TSH水平升高、FT3水平降低、FT4水平降低、IL-6水平升高及IL-10水平升高均是T2DM肾病发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10水平对T2DM肾病发生的预测价值

ROC曲线分析显示,TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10水平联合检测的曲线下面积(AUC)为0.832,高于单一检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

表1 T2DM组与T2DM肾病组基本资料及甲状腺功能指标、血清IL-6、IL-10、肾功能比较[n(%), $(\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of basic data, thyroid function index, serum IL-6, IL-10 and renal function between T2DM group and T2DM nephropathy group [n(%), $(\bar{x} \pm s)$]

因素	T2DM组 (n=65)	T2DM肾病组 (n=65)	χ^2/t 值	P值
性别			1.895	0.169
男	33(50.77)	44(67.69)		
女	32(49.23)	21(32.31)		
年龄(岁)			5.205	0.023
≤60	38(58.46)	25(38.46)		
>60	27(41.54)	40(61.54)		
BMI指数(kg/m ²)			0.772	0.380
≤24	33(50.77)	28(43.08)		
>24	32(49.23)	37(56.92)		
高血压			2.076	0.150
有	12(18.46)	19(29.23)		
无	53(81.54)	46(70.77)		
冠心病			1.032	0.310
有	7(10.77)	11(16.92)		
无	58(89.23)	54(83.08)		
病程(年)			5.532	0.019
≤10	53(81.54)	41(63.08)		
>10	12(18.46)	24(36.92)		
空腹血糖(mmol/L)	8.91±2.12	9.48±2.26	1.483	0.141
总胆固醇(mmol/L)	4.43±0.74	4.61±0.96	1.197	0.223
甘油三酯(mmol/L)	1.54±0.39	1.67±0.44	1.783	0.077
TSH(mIU/L)	2.58±0.52	2.89±0.64	3.031	0.003
FT3(pmol/L)	4.87±1.46	4.14±1.18	3.135	0.002
FT4(pmol/L)	15.56±2.27	14.29±2.02	3.370	0.001
IL-6(pmol/L)	17.73±4.58	21.46±5.83	4.056	<0.001
IL-10(pg/mL)	8.38±2.52	6.69±2.41	3.908	<0.001
Scr(μmmol/L)	74.62±9.57	104.46±12.73	15.106	<0.001
BUN(mmol/L)	5.36±1.17	8.74±1.86	12.401	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)	78.83±9.69	61.46±8.47	10.881	<0.001

表2 T2DM肾病患者TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10与Scr、BUN、eGFR的相关性

Table 2 Correlation of TSH, FT3, FT4, IL-6, IL-10 with Scr, BUN and eGFR in patients with T2DM nephropathy

项目	Scr		BUN		eGFR	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
TSH	0.439	<0.001	0.347	<0.001	-0.346	<0.001
FT3	-0.417	<0.001	-0.353	<0.001	0.334	<0.001
FT4	-0.422	<0.001	-0.366	<0.001	0.341	<0.001
IL-6	0.476	<0.001	0.382	<0.001	-0.329	<0.001
IL-10	-0.463	<0.001	-0.379	<0.001	0.323	<0.001

3 讨论

糖尿病肾病是T2DM患者最常见的、较为严重的并发症之一,也是引起患者发生终末期肾病的重要影响因素,而且糖尿病肾病的病死率较高,

表3 T2DM肾病发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of T2DM nephropathy

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	$\leq 60=0, >60=1$	0.631	0.223	8.007	1.879	1.214~2.910	0.005
病程(年)	$\leq 10=0, >10=1$	0.596	0.211	7.979	1.815	1.200~2.744	0.005
TSH(mIU/L)	连续变量	0.644	0.239	7.261	1.904	1.192~3.042	0.007
FT3(pmol/L)	连续变量	0.617	0.208	8.799	1.853	1.233~2.786	0.003
FT4(pmol/L)	连续变量	0.704	0.247	8.124	2.022	1.246~3.281	0.004
IL-6(pg/mL)	连续变量	0.623	0.199	9.801	1.865	1.262~2.754	0.002
IL-10(pg/mL)	连续变量	0.716	0.252	8.073	2.046	1.249~3.353	0.004

表4 TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10 水平对 T2DM 肾病发生的预测价值

Table 4 The predictive value of TSH, FT3, FT4, IL-6 and IL-10 levels in the occurrence of T2DM nephropathy

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
TSH	2.66	0.639	0.543~0.735	0.600	0.615	<0.001
FT3	4.36	0.654	0.558~0.750	0.631	0.615	<0.001
FT4	14.81	0.662	0.569~0.755	0.615	0.554	<0.001
IL-6	19.39	0.688	0.597~0.779	0.646	0.600	<0.001
IL-10	7.41	0.701	0.611~0.791	0.662	0.615	<0.001
联合检测		0.832	0.763~0.901	0.800	0.754	<0.001

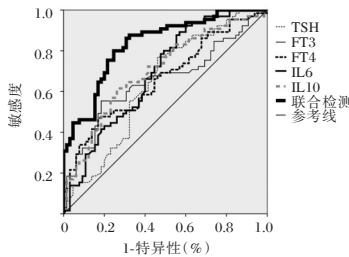


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

严重危害患者的生命健康安全^[7]。研究指出,高达20%的T2DM患者在确诊时已经合并糖尿病肾病,随着病情进展,约有30%~40%的T2DM患者在之后10年内并发糖尿病肾病^[8]。因此,分析与T2DM肾病患者肾功能的相关的细胞因子,有利于患者的诊疗与改善预后。

Scr、BUN与eGFR是反映肾功能的重要指标,当机体发生肾功能损害时,Scr、BUN水平升高,eGFR降低。Pearson相关性分析结果提示T2DM肾病患者的肾功能与甲状腺功能密切相关。分析原因可能是甲状腺功能异常导致糖脂代谢紊乱、引起肾脏血流动力学变化及加重肾脏氧化损伤,最终导致T2DM肾病患者的肾功能损害。TSH是一种由腺垂体分泌的激素,其能够促进甲状腺激素合成释放,维持甲状腺正常生理功能和细胞新陈代

谢^[9]。高水平TSH不仅会引起肾脏血流动力学异常与内皮功能损伤,导致肾脏血流量与尿蛋白排泄功能紊乱,而且随着TSH水平升高,eGFR出现降低,促使肾脏功能损伤,增加T2DM患者发生肾脏病变的风险^[10]。FT3、FT4同样是评估甲状腺功能的重要指标。研究指出,FT3水平降低会引起不同程度的胰岛素抵抗,导致糖脂代谢紊乱,并加重机体氧化应激及血管内皮功能障碍,进而促进糖尿病肾病的发生发展^[11]。糖尿病肾病患者体内的FT4水平明显降低,FT4减少会引起肾小球病变,导致eGFR功能减弱,促使肾脏病变的恶化进展^[12]。

IL-6是一种由巨噬细胞、T淋巴细胞等介导分泌的炎症因子,其能够诱导多种炎症介质参与机体的炎症反应与免疫反应,而且对胰岛素抵抗、血管生成等多种生理反应具有重要调控作用^[13]。车卫平等^[14]研究指出,IL-6能够通过促进炎症细胞聚集、黏附,提高微循环血管通透性,并刺激氧自由基生成与增加过氧化脂质代谢产物,导致肾小球组织出现损伤,致使大量蛋白渗漏,促使白蛋白尿生成,进而促进糖尿病肾病的病情发展。IL-10是一种抑制性细胞因子,能够减弱IL-6、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子引起的 β 细胞凋亡、胰岛素分泌抑制与外周胰岛素抵抗,促使胰岛信号通路改善,降低T2DM的发病风险^[15]。韩博等^[16]研究表明,慢性肾脏病患者的病情严重程度与IL-10水平相关,IL-10具有免疫调节作用,IL-10降低导致其对辅助T淋巴细胞1相关细胞因子的抑制作用下降,促使肾组织炎症反应增加,进而加重肾脏损伤。Pearson相关性分析结果提示T2DM肾病患者的肾功能与IL-6、IL-10水平相关。本研究多因素Logistic回归分析显示,年龄>60岁、病程>10年、TSH水平升高、FT3水平降低、FT4水平降低、IL-6水平升高及IL-10水平升高均是T2DM肾病发生的独立危险因素。

综上所述,T2DM 肾病患者肾功能相关与多种因素相关,TSH、FT3、FT4、IL-6、IL-10 水平可能成为 T2DM 肾病发生的辅助预测指标。

参考文献

- [1] 虞萌,黄家恺,冯飞,等.老年2型糖尿病患者甲状腺功能减退发生影响因素[J].中国老年学杂志,2022,42(20):4946-4949.
- [2] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021,18(6):14791641211058856.
- [3] 阮诺冰,李金菊,林逸轩,等.芡归益肾胶囊干预早期糖尿病肾脏病循证评价及对血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 的影响[J].时珍国医国药,2023,34(10):2444-2447.
- [4] Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, et al. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10[J]. *Science*, 2021,371(6535):eabc8433.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [6] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009,150(9):604-612.
- [7] Jiang WJ, Xu CT, Du CL, et al. Tubular epithelial cell-to-macrophage communication forms a negative feedback loop via extracellular vesicle transfer to promote renal inflammation and apoptosis in diabetic nephropathy [J]. *Theranostics*, 2022,12(1):324-339.
- [8] 石杰,高艳均,王倩.2型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J].华南预防医学,2021,47(2):228-231.
- [9] Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, et al. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(12):6521.
- [10] 章丹,胡琛亮.T2DM 患者血清 Hcy、TSH 水平与肾脏病变的相关性[J].中南医学科学杂志,2023,51(6):956-959.
- [11] 文晓晨,马晓燕,宫成军.糖尿病肾脏病进展风险因素和预测模型构建[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(1):161-170.
- [12] Siddiqui K, Nawaz SS, Alfadda AA, et al. Low Circulating Free Triiodothyronine Levels are Associated with the Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *Int J Gen Med*, 2022,15:8659-8668.
- [13] Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,111:109130.
- [14] 车卫平,彭澄,李鹏,等.滋肾活血方对糖尿病肾病 III-IV 期患者 hs-CRP、IL-6 影响的临床研究[J].江西中医药大学学报,2023,35(6):57-60.
- [15] 吴坤荣,李晓黎,李妍.白细胞介素-10 与 2 型糖尿病发病风险的关联性[J].卫生研究,2020,49(2):331-335.
- [16] 韩博,于敏,熊锡山.慢性肾小球肾炎患者血清 DAO、D-LA 表达与 TH1/TH2 失衡的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):387-391.
- [27] Ding X, Yin K, Li Z, et al. Ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2 using all-in-one dual CRISPR-Cas12a assay [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):4711.
- [28] Ding X, Yin K, Li Z, et al. Sensitive quantitative detection of SARS-CoV-2 in clinical samples using digital warm-start CRISPR assay [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021,184:113218.
- [29] Harrington LB, Burstein D, Chen JS, et al. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes [J]. *Science*, 2018,362(6416):839-842.
- [30] Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Essletzbichler P, et al. RNA targeting with CRISPR-Cas13 [J]. *Nature*, 2017,550(7675):280-284.
- [31] Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2 [J]. *Science*, 2017,356(6336):438-442.
- [32] Kellner MJ, Koob JG, Gootenberg JS, et al. SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases [J]. *Nat Protoc*, 2019,14(10):2986-3012.
- [33] Kellner MJ, Koob JG, Gootenberg JS, et al. Author Correction: SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases [J]. *Nat Protoc*, 2020,15(3):1311.
- [34] Liu TY, Knott GJ, Smock D, et al. Accelerated RNA detection using tandem CRISPR nucleases [J]. *Nat Chem Biol*, 2021,17(9):982-988.
- [35] Myhrvold C, Freije CA, Gootenberg JS, et al. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13 [J]. *Science*, 2018,360(6387):444-448.
- [36] Fozouni P, Son S, Diaz DLDM, et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas13a and mobile phone microscopy [J]. *Cell*, 2021,184(2):323-333.
- [37] Ackerman CM, Myhrvold C, Thakku SG, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13 [J]. *Nature*, 2020,582(7811):277-282.
- [38] Welch NL, Zhu M, Hua C, et al. Multiplexed CRISPR-based microfluidic platform for clinical testing of respiratory viruses and identification of SARS-CoV-2 variants [J]. *Nat Med*, 2022,28(5):1083-1094.
- [39] Jolany VS, Katalani C, Booneh HA, et al. CRISPR-Based Diagnosis of Infectious and Noninfectious Diseases [J]. *Biol Proced Online*, 2020,22:22.

(上接第 992 页)

染色体微阵列技术在颈项透明层增厚产前诊断中的应用

代文成¹ 刘新红² 李慧君^{1*} 马晓蓉¹ 余珍¹

[摘要] **目的** 本研究旨在探讨染色体微阵列技术(CMA)在颈项透明层增厚胎儿中的应用价值。**方法** 选取2018年6月至2020年6月在乌鲁木齐市妇幼保健院产前诊断中心进行产前诊断的样本,共纳入NT增厚(≥ 3.0 mm)且伴有/不伴有结构畸形的62例单胎妊娠样本。根据胎儿NT值大小分为4组:3.0~3.4 mm(33例)、3.5~4.4 mm(21例)、4.5~5.4 mm(3例)和 ≥ 5.5 mm(5例);根据NT增厚是否合并其他异常分为2组:单纯NT增厚(53例),NT增厚合并其他结构异常(9例)。通过染色体核型分析和CMA技术对胎儿可能的染色体异常进行分析。**结果** 染色体核型分析检出率为20.9%(13/62),包括21三体综合征8例,18三体综合征2例,特纳综合征2例,衍生染色体1例;CMA检出率为29.0%(18/62),包括12例非整倍体,1例致病性拷贝数变异和5例意义未明拷贝数变异。胎儿染色体非整倍体异常随NT厚度的增加呈大幅度上升趋势,在单纯NT增厚胎儿中,CNV占其总异常的27.8%(13/53),而在NT增厚合并其他结构异常胎儿中,CNV占其总异常的55.6%(5/9)。**结论** CMA检测提高了染色体异常的检出率,在NT增厚但CMA检测阴性的胎儿中,不能排除不良结局的可能。

[关键词] 染色体微阵列;遗传咨询;颈项透明层;产前诊断

Application of chromosome microarray in prenatal diagnosis of thickening of nuchal translucency

DAI Wencheng¹, LIU Xinhong², LI Huijun^{1*}, MA Xiaorong¹, YU Zhen¹

(1. Prenatal Diagnose Center, Maternal and Child Health Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China, 830000; 2. Obstetrics of Shenzhen Longhua Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518024)

[ABSTRACT] **Objective** This study aims to investigate the value of chromosomal microarray analysis (CMA) in fetuses with increased nuchal translucency. **Methods** Samples of prenatal diagnosis conducted at the prenatal diagnosis center of Urumqi Maternal and Child Health Hospital from June 2018 to June 2020 were selected. A total of 62 singleton pregnancy samples with NT thickening (≥ 3.0 mm) and with/without structural abnormalities were included. The pregnancies were divided into 4 groups based on the NT values: 3.0~3.4 mm (33 cases), 3.5~4.4 mm (21 cases), 4.5~5.4 mm (3 cases), and ≥ 5.5 mm (5 cases). Additionally, pregnancies were categorized into two groups based on whether there was increased NT with other abnormalities or not: simple increased NT (53 cases), and increased NT with other structural abnormalities (9 cases). All possible chromosomal anomalies were analyzed using karyotype analysis and CMA. **Results** The detection rate of chromosome karyotype analysis was 20.9% (13/62), which included 8 cases of trisomy 21 syndrome, 2 cases of trisomy 18 syndrome, 2 cases of Turner syndrome and 1 case of derived chromosome. The detection rate of CMA

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01A50)

作者单位:1. 新疆乌鲁木齐市妇幼保健院产前诊断中心,新疆,乌鲁木齐 830000

2. 深圳市龙华区中心医院产科,广东,深圳 518024

*通信作者:李慧君, E-mail: 38448792@qq.com

注:代文成和刘新红为并列第一作者

was 29.0% (18/62), including 12 cases of aneuploidies, 1 case of pathogenic CNV and 5 cases of VOUS. Fetal chromosomal aneuploidy abnormalities increased significantly with the increase in NT thickness, CNV accounted for 27.8% (13/53) of total abnormalities in fetuses with simple NT thickening, while in fetuses with NT thickening and other structural abnormalities, CNV accounted for 55.6% (5/9) of total abnormalities. **Conclusion** CMA detection improves the detection rate of chromosome abnormalities. In fetuses with NT thickening but negative CMA detection, the possibility of adverse outcomes cannot be ruled out.

[KEY WORDS] CMA; Genetic counseling; Nuchal translucency; Prenatal diagnosis

颈项透明层(Nuchal Translucency, NT)是指在妊娠 11~13⁺6周,通过超声检查胎儿颈椎水平矢状切面皮肤至皮下软组织之间的最大厚度。胎儿 NT 值 \geq 第 95th百分位,不仅与染色体非整倍性有关,而且与心脏和大动脉结构畸形、广泛的骨骼发育异常以及遗传综合征(如 Noonan 综合征, II 型软骨发育不全, Smith-Lemli-Opitz 综合征等)有关^[1-2]。出现 NT 增厚时,流产、宫内胎儿死亡或发育延迟的风险也会增加^[3]。染色体异常的发生率随 NT 厚度呈指数增加^[4]。如果 NT 低于第 99th百分位(3.5 mm),建议通过非侵入性产前检测或孕早中孕期血清学指标联合筛查,确定胎儿染色体异常的风险^[5]。当发现胎儿 NT \geq 3.5 mm 时,直接建议孕妇进行侵入性产前诊断。传统的染色体核型分析是产前诊断的一线选择^[6]。随着基因组技术的发展,通过染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),可以检测染色体非整倍体和拷贝数变异。近期 Grande 等^[7]对 17 项研究进行了荟萃分析,结果证明从 NT 增厚但染色体核型分析正常的胎儿中,CMA 技术可使致病性拷贝数变异(copy number variants, CNVs)检出率提高 5.0%。本研究旨在探讨 CMA 技术在颈项透明层增厚胎儿中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月期间在乌鲁木齐市妇幼保健院产科就诊的符合条件的 62 名孕妇进行研究。经临床咨询后接受羊水穿刺,进行 G 显带染色体核型分析,同时采用 CMA 技术对羊水行全基因组拷贝数变异检测。标本收集均取得患者知情同意并签署知情同意书,研究方案已经过院伦理委员会批准。纳入标准为妊娠 11~13⁺6W 超声筛查提示胎儿 NT \geq 3.0 mm,且伴有/不伴有结构畸形的病例;排除标准为 11~13⁺6W 超声筛查提示胎儿 NT \leq 3.0 mm 的病例。

1.2 方法

1.2.1 羊水样本采集

对超声筛查提示胎儿 NT \geq 3.0 mm 的孕妇,签署知情同意书后经腹羊膜腔穿刺,抽取羊水 30 mL,其中 20 mL 用于染色体核型分析细胞培养,10 mL 用于 CMA 检测。

1.2.2 羊水细胞培养及染色体核型分析

对培养成功的羊水细胞进行收获、常规制片、G 显带和染色体核型分析。

1.2.3 CMA 报告标准

①在已知具有重要临床意义的区域外,拷贝缺失 \geq 200 kb 以上,拷贝重复 \geq 500 kb 以上;②在具有重要临床意义的区域,拷贝缺失/重复 \geq 50 kb,如杜氏肌营养不良症;③数据库中已知的正常拷贝数变异不在报告范围内。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)的指南^[7],CMA 报告的变异分为:病理性变异(pathogenic),即具有明确表型意义的突变;临床意义不明的拷贝数变异(variation of unknown significance, VOUS),即未确定性质的已报道 DNA 异常或未见报道的新变异;尚不能确定其表型意义和良性变异(benign),即 CNV 在多个已有的文献或数据库资料均报道为良性变异。

1.2.4 CMA 基因芯片检测

CMA 在 Affymetrix 平台(Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA)进行。基因组 DNA(250 ng)经酶切、连接、PCR 扩增、标记并杂交到 Cyto-Scan 750 K 阵列中,使用 Affymetrix GeneChip Scanner 3000 7G 扫描仪扫描微阵列。数据分析采用染色体分析套件(ChAS 2.2)。通过序列比对 GRCH37/h19 基因组参考序列确定 CNVs 的位置。

1.2.5 CMA 基因芯片统计学分析分级

按国际标准对 CNV 进行五分类(致病性、可能致病、临床意义不明确、可能良性、良性)^[8-9],对 CNV 分类的判断主要依据包括 ClinVar、ClinGen、DECIPHER、OMIM 等数据库报道情况、实验室内

部数据库收录情况、普通人群频率(DGV/DGV-gold/gnomAD数据库)、共分离情况、变异来源(新发或遗传自父母)等^[8-10]。

2 结果

2.1 染色体核型分析检测结果

染色体核型分析检出率为20.9%(13/62),包括21三体综合征8例,18三体综合征2例,特纳综合征2例,衍生染色体46,Xn,der(18)t(16:18)

(p13.3;p11.2)1例,孕妇均选择终止妊娠,见表1。13号病例的具体核型见图1。

2.2 CMA检测结果

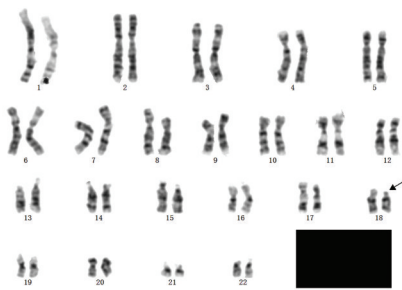
CMA检出率为29.0%(18/62),包括12例非整倍体、1例致病性拷贝数变异和5例意义未明拷贝数变异,见表2。13号病例的致病性拷贝数变异CMA检测结果见图2,在16p13.3区段存在191.4 Kb片段的重复,在18p11.32p11.22区段存在10.5 Mb片段的缺失。

表1 胎儿染色体异常病例的一般临床信息和染色体核型分析结果

Table 1 Clinical data of fetal patients with abnormal karyotype and karyotype analysis results

患者编号	孕妇年龄	民族	孕产史	NT值 (mm)	NT异常发现孕周	其他的超声表现	染色体核型结果	父母亲临床表型/染色体核型结果	妊娠结局
1	29	哈	G2P0	3	13 ⁺²	(-)	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
2	27	汉	G2P0	5	18	胎儿心脏异常,一侧鼻骨骨化不全	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
3	27	汉	G2P0	4.9	12 ⁺⁶	(-)	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
4	24	汉	G1P0	4.1	13	(-)	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
5	29	回	G2P1	3.8	12 ⁺⁵	(-)	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
6	41	汉	G3P1	4.3	13 ⁺³	边缘性脐带入口,双肾肾盂分离	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
7	37	汉	G4P1	4.3	13 ⁺³	(-)	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
8	22	汉	G2P0	5.9	13	胎儿心脏异常	47,Xn,+21	(-)/(-)	引产
9	26	汉	G1P0	4.5	14	(-)	47,Xn,+18	(-)/(-)	引产
10	29	汉	G1P0	5.8	13	(-)	47,Xn,+18	(-)/(-)	引产
11	25	汉	G1P0	6.3	12 ⁺²	(-)	45,XO	(-)/(-)	引产
12	31	汉	G3P1	9.1	13	静脉导管缺如,淋巴管囊肿可能	45,XO	(-)/(-)	引产
13	28	汉	G2P0	3.6	12	不良孕产史 透明隔腔小	46,Xn,der(18)t(16:18)(p13.3;p11.2)	(-)/(-)	引产

注:(-)表示B超结果正常,(-)/(-)表示父母亲临床表型正常和染色体核型结果正常



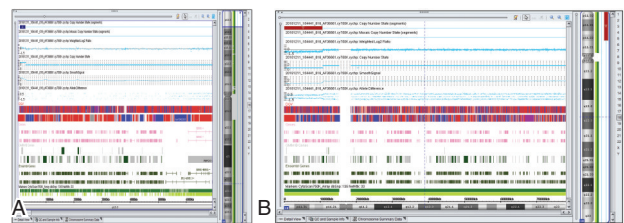
注:胎儿染色体核型结果为:46,Xn,der(18)t(16:18)(p13.3;p11.2);箭头所示为异常染色体

图1 染色体G显带核型分析结果

Figure 1 Results of chromosome G-banding karyotype analysis

胎儿发生染色体非整倍体异常等出生缺陷率随NT厚度的增加呈大幅度上升趋势,出生后体格生长发育迟缓及神经发育迟滞发生率亦较高。见表3。

在单纯NT增厚胎儿中,CNV占其总异常的27.8%(13/53),在NT增厚合并其他结构异常胎儿中,CNV占其总异常的55.6%(5/9)。见表4。



注:2A, dup16p13.3区段存在191.4 Kb的重复;2B, del18p11.32p11.22区段存在10.5 Mb的缺失

图2 胎儿CMA分析结果

Figure 2 Fetal CMA analysis results

3 讨论

常规G显带只能分辨大于10 Mb以上的染色体片段异常,不能检测出大部分的染色体微缺失综合征,CMA技术分辨率高,除了可以检出<50 kb的微缺失/微重复外,还可以检测出UPD及嵌合体^[11-14],有效弥补了染色体核型分析的局限性。2009年美国妇产科学医师协会提出建议对于超声检查胎儿携带一个或者多个结构异常并正在接受侵入性产前诊断的患者,建议进行CMA检测代替

表2 胎儿染色体异常病例的一般临床信息和CMA检测结果

Table 2 Clinical data of fetal patients with abnormal karyotype and CMA Results

患者编号	孕妇年龄	民族	孕产史	NT值 (mm)	NT异常发现孕周	其他的超声表现	芯片结果	父母亲临床表型/CNVs验证结果	妊娠结局
1	29	哈	G2P0	3	13 ⁺²	-	arr(21)x3	(-)	引产
2	27	汉	G2P0	5	18	胎儿心脏异常一侧鼻骨骨化不全	arr(21)x3	(-)	引产
3	27	汉	G2P0	4.9	12 ⁺⁶	-	arr(21)x3	(-)	引产
4	24	汉	G1P0	4.1	13	-	arr(21)x3	(-)	引产
5	29	回	G2P1	3.8	12 ⁺⁵	-	arr(21)x3	(-)	引产
6	41	汉	G3P1	4.3	13 ⁺³	边缘性脐带入口, 双肾肾盂分离	arr(21)x3	(-)	引产
7	37	汉	G4P1	4.3	13 ⁺³	-	arr(21)x3	(-)	引产
8	22	汉	G2P0	5.9	13	胎儿心脏异常	arr(21)x3	(-)	引产
9	26	汉	G1P0	4.5	14	-	arr(18)x3	(-)	引产
10	29	汉	G1P0	5.8	13	-	arr(18)x3	(-)	引产
11	25	汉	G1P0	6.3	12 ⁺²	-	arr(X)x1	(-)	引产
12	31	汉	G3P1	9.1	13	静脉导管缺如, 淋巴管囊肿可能	arr(X)x1	(-)	引产
13	28	汉	G2P0	3.6	12	不良孕产史 透明隔腔小	arr[hg19] 16p13.3(85,880-277,314)x3, 18p11.32p11.22(136,227-10,709,517)x1, CNV-P	(-)/(-)	引产
14	27	汉	G2P0	3.4	13 ⁺¹	-	arr[hg19] 2q13(110,876,775-111,370,025)x1, CNV-VOUS	(-)/(-)	正常
15	31	汉	G3P1	4.0	13	-	arr[hg19] Yq11.221q11.222(19,540,569-20,752,427)x0, CNV-VOUS	(-)/(-)	正常
16	27	汉	G2P0	3.2	13 ⁺¹	-	arr[hg19] 18q21.2(53,292,030-53,425,338)x1, CNV-VOUS	(-)/母亲(+)	正常
17	32	汉	G1P0	3.1	12 ⁺⁴	-	arr[hg19] 9p21.2(26,500,924-27,378,899)x3, CNV-VOUS	(-)/(-)	正常
18	26	汉	G2P1	4.1	13	-	arr[hg19] 6q26(162,800,236-164,123,788)x3, CNV-VOUS	(-)/父亲(+)	正常

注: CNV-P, 致病性拷贝数变异; CNV-VOUS, 意义未明拷贝数变异。病例 14-18 正常生产后, 随访结果均无临床异常表现。

表3 NT测量值与胎儿染色体异常结果 [n(%)]

Table 3 chromosomal abnormalities in fetuses with increased NT [n(%)]

组别(NT)	n	T21	T18	T13	XO	CNV-P	CNV-VOUS	阳性例数
3.0~3.4	33	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(9.1)	1(3.0)
3.5~4.4	21	4(19.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	2(9.5)	5(23.8)
4.5~5.4	3	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)
≥5.5	5	1(20.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(80.0)

表4 单纯NT增厚与合并其他结构异常的胎儿染色体微阵列结果 [n(%)]

Table 4 CMA results of fetus with simple NT thickening and other structural abnormalities [n(%)]

NT增厚类型	未见异常	非整倍体				Turner综合征	染色体拷贝数变异
		21三体	18三体	13三体			
单纯NT增厚	40(75.4)	5(9.4)	2(3.8)	0(0.0)	1(2.0)	5(9.4)	
NT增厚合并其他结构异常 ^a	4(44.5)	3(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	

注: a, 其他异常结构包括: 左侧脉络丛囊肿、双肾肾盂分离、鼻骨骨化不全、静脉导管缺如可能、淋巴管囊肿可能、透明隔腔小、心室内强回声等。

传统的胎儿核型分析检测, 可以提高超声结构异常致病的检出率^[15]。

本研究中, 应用染色体核型分析和CMA技术对62例经超声检查伴有/不伴有其他结构畸形的

NT增厚胎儿样本进行检测, CMA检测的总诊断率为29.0% (18/62), 与之前报道的数据基本相符^[16]。在13号病例中胎儿在16p13.3区段存在191.4 Kb片段的重复, 内含NPRL3等10个OMIM

基因, *NPRL3* 基因突变与常染色体显性遗传的家族性局灶性癫痫伴可变灶疾病相关^[17]。芯片检测结果同时显示胎儿在 18p11.32p11.22 区段存在 10.5 Mb 片段的缺失, 内含 *TGIF1* 等 36 个 OMIM 基因, 涉及 18p 缺失综合征疾病区域^[18], 临床表型包括智力障碍, 生长迟缓, 颅面部畸形, 肌张力障碍等。通过染色体核型分析和基因芯片检测进行相互印证, 明确断裂位点, 有效弥补了染色体核型分析的局限性。

除 CNVs 异常外, NT 增厚可能还与某些遗传综合征(如 Noonan 综合征和 Smith-Lemli-Opitz 综合征)有关, 全外显子检测(Whole exon sequencing, WES)可以覆盖更广泛的疾病, 特别是单核苷酸变异(SNVs)和小插入和缺失(Indels)。Lord^[19]等证明诊断性遗传变异在妊娠早期孤立性 NT 增厚胎儿中并不常见, 使用 WES 检测的检出率为 3.2%。针对本文中 CMA 阴性且不伴有结构畸形的 NT 增厚胎儿, 可继续使用 WES 检测进行分析, 进一步诊断 NT 增厚胎儿的病因。由于本研究纳入的样本量较少, 也未对 CMA 检测阴性且不伴有结构畸形的 NT 增厚胎儿进行 WES 检测, 因此有必要扩大样本量进一步明确本研究的结论。

参考文献

- [1] Grande M, Jansen FAR, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016; 650-658.
- [2] Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(6): 675.e1-675.e19.
- [3] Hellmuth SG, Pedersen LH, Miltoft CB, et al. Increased nuchal translucency thickness and risk of neurodevelopmental disorders[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49.
- [4] Huang J, Poon LC, Akolekar R, et al. Is high fetal nuchal translucency associated with submicroscopic chromosomal abnormalities on array CGH? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43.
- [5] Socolov D, Socolov R, Gorduz VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(29): e7521.
- [6] Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance.[J]. UOG, 2010, 30(1): 11-18.
- [7] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [J]. Genet Med, 2011, 13(7): 680-685.
- [8] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [J]. Genet Med, 2011, 13(7): 680-685.
- [9] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257.
- [10] Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. ClinGen-the Clinical Genome Resource [J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2235-2242.
- [11] Tanemura M, Suzumori K, Nishikawa N, et al. Multicolour spectral karyotyping for complex chromosomal rearrangements in repeated abortion or congenital anomalies [J]. Prenatal Diag, 2001, 21(13): 1123-1128.
- [12] Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL. Copy number and SNP array in clinical diagnostics [J]. Annu Rev Hum Genet, 2011, 12: 25-51.
- [13] Oneda B, Rauch A. Microarrays in prenatal diagnosis [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 42: 53-63.
- [14] Wou K, Levy B, Wapner RJ. Chromosomal Microarrays for the Prenatal Detection of Microdeletions and Microduplications [J]. Clin Lab Med, 2016, 36(2): 261-276.
- [15] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No.581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis [J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6): 1374-1377.
- [16] Xue S, Yan H, Chen J, et al. Genetic Examination for Fetuses with Increased Fetal Nuchal Translucency by Genomic Technology [J]. Cytogenet Genome Res, 2020, 160(2): 57-62.
- [17] Sim JC, Scerri T, M Fanjul-Fernández, et al. Familial cortical dysplasia caused by mutation in the mammalian target of rapamycin regulator *NPRL3* [J]. Ann Neurol, 2016, 79(1): 132-137.
- [18] Chen CP, Huang JP, Chen YY, et al. Chromosome 18p deletion syndrome presenting holoprosencephaly and premaxillary agenesis: prenatal diagnosis and aCGH characterization using uncultured amniocytes [J]. Gene, 2013, 527(2): 636-641.
- [19] Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study [J]. Lancet, 2019, 393(10173): 747-757.

脓毒症相关急性肾损伤患者血清NLRP3、IL-17表达水平与肾功能、肾脏预后的关系

史东剑¹ 赵大铭² 张坤^{1*}

[摘要] **目的** 探讨脓毒症相关急性肾损伤(AKI)患者血清NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、白介素-17(IL-17)表达水平与肾功能、肾脏预后的关系。**方法** 选取2021年1月至2023年12月承德医学院附属医院收治的120例脓毒症患者为单纯脓毒症组,另外选取102例脓毒症相关AKI患者为AKI组。连续随访28d,根据AKI组肾脏预后情况分为预后良好组($n=83$)和预后不良组($n=19$)。采用Pearson相关分析探讨脓毒症相关AKI患者血清NLRP3、IL-17水平与肾功能相关指标的相关性;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清NLRP3、IL-17对脓毒症相关AKI患者肾脏预后的预测价值。**结果** AKI组血清NLRP3、IL-17水平高于单纯脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AKI组血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)高于单纯脓毒症组,肾小球滤过率(eGFR)低于单纯脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,脓毒症相关AKI患者血清NLRP3、IL-17水平与Scr、BUN、UA均呈正相关,与eGFR呈负相关($P<0.05$)。预后不良组血清NLRP3、IL-17水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清NLRP3、IL-17及二者联合预测脓毒症相关AKI患者肾脏预后的曲线下面积(AUC)分别为0.859、0.770、0.906。**结论** 血清NLRP3、IL-17水平升高与脓毒症相关AKI患者肾功能显著相关,两指标有望作为预测患者肾脏预后的潜在生物标记物。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3;白介素-17

The relationship between serum NLRP3, IL - 17 expression levels and renal function prognosis in patients with sepsis-associated acute kidney injury

SHI Dongjian¹, ZHAO Daming², ZHANG Kun^{1*}

(1. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China, 067000; 2. Department of Internal Medicine, Shangbancheng Prison Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum NOD like receptor heat protein domain associated protein 3 (NLRP3) and interleukin-17 (IL-17) expression levels and renal function and prognosis in patients with sepsis associated acute kidney injury (AKI). **Methods** 1120 sepsis patients admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from January 2021 to December 2023 were selected as the pure sepsis group, and an additional 102 sepsis related AKI patients were selected as the AKI group. After a continuous follow-up of 28 days, the AKI group was divided into a good prognosis group ($n=83$) and a poor prognosis group ($n=19$) based on the renal prognosis. Using Pearson correlation analysis to explore the correlation between serum NLRP3, IL-17 levels and renal function related indicators in sepsis associated AKI patients. Additionally, we sought to evaluate the predictive value of serum NLRP3 and IL-17 on renal prognosis in sepsis associated AKI patients using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The serum levels of NLRP3 and IL-17 in the AKI group were higher than those in the simple sepsis group, and the difference was

基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(202109A032)

作者单位:1.承德医学院附属医院重症医学科,河北,承德067000

2.上板城监狱医院内科,河北,承德067000

*通信作者:张坤, E-mail:cyfyzk2002@126.com

statistically significant ($P<0.05$). The serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and blood uric acid (UA) in the AKI group were higher than those in the simple sepsis group, and the glomerular filtration rate (eGFR) was lower than that in the simple sepsis group, with statistical significance ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum NLRP3 and IL-17 levels in sepsis associated AKI patients were positively correlated with Scr, BUN, UA, and negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). The serum levels of NLRP3 and IL-17 in the group with poor prognosis were higher than those in the group with good prognosis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum NLRP3, IL-17, and their combined prediction of renal prognosis in sepsis associated AKI patients were 0.859, 0.770, and 0.906, respectively. **Conclusion** The elevated levels of serum NLRP3 and IL-17 are significantly correlated with renal function in sepsis associated AKI patients. These two indicators are expected to serve as potential biomarkers for predicting renal prognosis in patients.

[KEY WORDS] Sepsis; Acute kidney injury; NOD-like receptor-associated protein 3; Interleukin-17

脓毒症是一种全身炎症反应综合征,容易累及多个靶器官,其中肾脏损伤尤为常见。据统计,大约有40%脓毒症患者会发生急性肾损伤(acute renal injury, AKI),如若任其自然发展,则有可能使肾功能进一步恶化,发展为急性肾衰竭,对患者的生命安全构成巨大的威胁^[1]。对于脓毒症相关AKI患者而言,治疗前准确评估肾脏预后情况,可为临床医师制定合理的治疗方案提供指导。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)是NOD样受体家族的重要一员,主要通过介导机体的炎症反应、参与免疫调节而发挥作用^[2]。既往研究显示,NLRP3可通过调控下游信号通路参与脓毒症AKI的发生、发展过程,可作为患者预后的评估指标^[3]。白介素-17(interleukin-17, IL-17)在免疫调节、宿主防御中起着比较关键的作用,还参与AKI的发生、发展^[4]。本研究主要探讨脓毒症相关AKI患者血清NLRP3、IL-17表达水平与肾功能、肾脏预后的关系,以期为临床诊疗提供一些帮助和指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年12月期间承德医学院附属医院收治的120例脓毒症患者作为单纯脓毒症组,另外选取102例脓毒症相关AKI患者作为AKI组。单纯脓毒症组男女人数比例为66:54;平均年龄(54.27 ± 6.13)岁。AKI组男女人数比例为55:47;平均年龄(54.16 ± 6.09)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本院医学伦理委员会已审核批准本研究。

纳入标准:①脓毒症符合相关诊断标准^[5]者;②AKI符合相关诊断^[6]标准,即肾功能在48 h内突然下降,尿量减少持续时间 ≥ 6 h [<0.5 mL/(kg·h)],或血肌酐(serum creatinine, Scr)升高(>26.5 μ mol/L),或较Scr基础值升高($>50\%$);③年龄范围18~74岁;④本人及家属对本研究知晓,并签署书面同意书。排除标准:①合并原发性肾小球疾病、肾结核等肾脏疾病者;②合并良恶性肿瘤、免疫系统、重要脏器功能不全等其他疾病者;③由药物、手术、心脏疾病等引起的AKI;④预计生存时间不超过7 d者;⑤有精神疾病或药物滥用史者;⑥病历报告资料丢失,拒绝参与本次研究者。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测

患者入院24 h内经肘静脉采集2份静脉血标本各4 mL,1份标本采用IPA-1000全自动生化分析仪(深圳市一测医疗测试技术有限公司)及配套试剂盒检测肾功能相关指标[Scr、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)]水平;另一份标本经加速离心处理后(转速3 500 r/min,离心半径12 cm,离心时间10 min),采用酶联免疫吸附法检测血清NLRP3、IL-17水平,NLRP3试剂盒购于天津越腾生物技术有限公司,IL-17试剂盒购于武汉吉立德生物科技有限公司。

1.2.2 肾脏预后评估^[7]及分组

肾脏预后不良是指eGFR下降 $\geq 50\%$ 或需要接受连续性肾脏替代治疗或患者死亡。连续随访28 d,根据肾脏预后不同分为预后不良组($n=19$)和预后良好组($n=83$)。

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, 行 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 行 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析探讨脓毒症相关 AKI 患者血清 NLRP3、IL-17 水平与肾功能相关指标的相关性; 采用受试者工作特性 (ROC) 曲线评估血清 NLRP3、IL-17 对脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NLRP3、IL-17 水平比较

AKI 组血清 NLRP3、IL-17 水平高于单纯脓毒症组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 NLRP3、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum NLRP3 and IL-17 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 (ng/L)	IL-17 (ng/L)
单纯脓毒症组	120	117.24±10.45	31.83±4.21
AKI 组	102	155.06±12.87	44.65±5.73
<i>t</i> 值		24.160	19.169
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 两组肾功能相关指标水平比较

AKI 组 Scr、BUN、UA 高于单纯脓毒症组, eGFR 低于单纯脓毒症组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组肾功能相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function related indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	UA (mmol/L)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
单纯脓毒症组	120	88.36±9.24	9.45±2.17	325.17±24.02	69.84±8.26
AKI 组	102	226.03±18.75	22.64±3.85	503.92±31.15	21.33±3.45
<i>t</i> 值		70.951	32.026	48.223	55.338
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 脓毒症相关 AKI 患者血清 NLRP3、IL-17 水平与肾功能相关指标的相关性

Pearson 相关分析结果显示, 脓毒症相关 AKI 患者血清 NLRP3、IL-17 水平与 Scr、BUN、UA 均呈正相关, 与 eGFR 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同肾脏预后患者血清 NLRP3、IL-17 水平比较

预后不良组血清 NLRP3、IL-17 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 脓毒症相关 AKI 患者血清 NLRP3、IL-17 水平与肾功能相关指标的相关性

Table 3 Correlation between serum NLRP3, IL-17 levels and renal function related indicators in sepsis associated AKI patients

指标	NLRP3		IL-17	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Scr	0.419	<0.001	0.527	<0.001
BUN	0.287	0.002	0.341	<0.001
UA	0.305	<0.001	0.319	<0.001
eGFR	-0.514	<0.001	-0.486	<0.001

表 4 不同肾脏预后患者血清 NLRP3、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum NLRP3 and IL-17 levels in patients with different renal prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 (ng/L)	IL-17 (ng/L)
预后良好组	83	147.54±12.25	41.27±5.16
预后不良组	19	187.91±15.44	59.42±6.04
<i>t</i> 值		12.322	13.392
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 NLRP3、IL-17 水平对脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后的预测价值

血清 NLRP3、IL-17 联合预测脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后的效能比单一检测高。见表 5、图 1。

表 5 血清 NLRP3、IL-17 水平对脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后的预测价值

Table 5 Predictive value of serum NLRP3 and IL-17 levels for renal prognosis in sepsis associated AKI patients

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
NLRP3	0.859	0.808~0.910	167.73 ng/L	0.668	0.913
IL-17	0.770	0.719~0.821	50.35 ng/L	0.570	0.913
NLRP3+IL-17	0.906	0.855~0.957		0.875	0.845

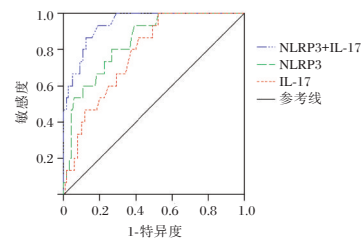


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

脓毒症是临床常见的急危重症疾病之一, 全球每年大约新增 1900 万例确诊病例, 其致残及致死风险极高。AKI 是脓毒症的常见并发症, 发生后在延长患者住院时间、增加医疗费用的同时还

大大增加了患者死亡的风险^[8]。肾组织活检虽然能够辅助临床医师判断脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后情况,但是存在创伤大、可重复性差、术后并发症多等局限,因而容易受到患者抵触。而生物标记物可打破传统肾组织活检诊断的诸多局限,可以协助临床医师更快、更准确地对脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后进行评估。

NLRP3 在人体诸多组织中均有表达,被异常激活后可与前体半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)结合在一起,形成 NLRP3 炎症小体,从而参与机体的炎症反应、细胞焦亡等过程^[9]。在脓毒症大鼠模型中,NLRP3 炎症小体可通过诱导细胞焦亡、上调半乳糖凝集素-3(Galactin-3)表达,促进脓毒症大鼠 AKI^[10]。魏秋红等^[11]等研究发现,水飞蓟宾可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活来改善脂多糖所致大鼠 AKI。本研究结果提示,血清 NLRP3 水平在脓毒症相关 AKI 患者中升高,且与肾功能损伤程度、肾脏预后有关。分析原因是,血清 NLRP3 水平升高可激活下游炎症信号通路,刺激 IL-18、IL-1 β 等多种炎症细胞因子表达,损伤肾小管上皮细胞,从而加重肾脏炎症;同时 NLRP3 可诱导 Galactin-3 表达,调控转化生长因子- β 信号通路,从而参与肾脏纤维化过程^[12]。因此,血清 NLRP3 水平越高,肾脏炎症反应越剧烈,肾功能损伤越严重,患者肾脏预后不良的风险越高。

IL-17 为活化辅助性 T 细胞分泌的一种促炎细胞因子,作用于肾脏固有细胞后可诱导单核细胞趋化蛋白-1、细胞黏附分子、IL-6 等表达,从而调控肾脏炎症反应。相关研究发现,AKI 患者血清 IL-17 水平升高,且与医院死亡率和主要肾脏不良事件有关^[13]。王志高等^[14]研究发现,血清 IL-17 在脓毒症患者发生 AKI 的早期预警中具有较高价值。本研究结果提示,血清 IL-17 水平在脓毒症相关 AKI 患者中升高,且与肾功能损伤程度、肾脏预后有关。分析原因是,在脓毒症相关 AKI 进展过程中,患者体内的炎症水平持续升高,而 IL-17 作为炎症反应的早期启动因子合成明显增多并释放进入血液,从而导致其水平偏高。IL-17 作用于肾脏固有细胞后,可诱导中心粒细胞募集并浸润至肾脏受损部位,从而激发炎症级联反应,加重肾功能损伤^[15]。同时,IL-17 可增加细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的活性和纤连蛋白合成,引起肾脏纤维化改变^[16]。由此可知,血清 IL-17 水平随着脓毒症相关 AKI 患者病情加重而升高,可

增加肾脏预后不良的风险。进一步 ROC 曲线分析结果显示,单独使用血清 NLRP3 或 IL-17 预测脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后的价值偏低,而两项指标联合监测可提高对肾脏预后的预测准确性。因此,临床可通过监测血清 NLRP3、IL-17 水平变化来预警脓毒症相关 AKI 患者肾脏预后不良的风险。

综上所述,血清 NLRP3、IL-17 水平升高与脓毒症相关 AKI 患者肾功能显著相关,两指标有望作为预测患者肾脏预后的潜在生物标记物。

参考文献

- [1] Juan CX, Mao Y, Cao Q, et al. Exosome-mediated pyroptosis of miR-93-TXNIP-NLRP3 leads to functional difference between M1 and M2 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Cell Mol Med, 2022, 25(10): 4786-4799.
- [2] 贾梓熙,曾丹,张韶泽,等. NLRP3 炎症小体的活性调控在慢性气道炎症性疾病治疗中的研究进展[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(12): 145-150.
- [3] 龚光远,张文军,陈兰. 外周血单个核细胞 NLRP3 的表达与脓毒症急性肾损伤发生及进展的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19): 2342-2346.
- [4] Rahimzadeh M, Montazerghaem H, Chegeni SA, et al. Interleukin -17 Serum Levels and Polymorphisms in Acute Kidney Injury Patients[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(3): 400-408.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [7] 邢明旭,李艳萍,付冬梅,等. 血清 IgM、凝血因子Ⅷ与 IgA 肾病患者肾脏预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(9): 1249-1254.
- [8] 郭诚,叶方雄,杨定平. 脓毒症急性肾损伤氧化应激损伤机制的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4): 240-244.
- [9] 黄志美,孙燕宁,何霜霜. 颅脑损伤术后颅脑感染血清 NLRP3、SAA 及 NF κ B 的临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 191-194.
- [10] 朱敏杰,何琦,苗盈盈. NLRP3 炎症小体促进脓毒症致急性肾损伤的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2023, 32(5): 376-381.
- [11] 魏秋红,刘晓月,王一丁,等. 水飞蓟宾调控 NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体改善脂多糖所致大鼠急性肾损伤[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(12): 1239-1242.
- [12] 吴彦立,周文杰,李晓玲,等. 血清 Nod 样蛋白受体 3、白介素-18 水平与脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(4): 484-488.
- [13] 王志高,唐雯,张大权,等. 白细胞介素-17 水平对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(1): 48-51.

(下转 1014 第页)

微动力负压引流对烧伤患者创面愈合及LDH、CK及CK-MB水平的影响

戴泽宇 郑健生*

[摘要] **目的** 分析微动力负压引流对烧伤患者创面愈合及乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平的影响。**方法** 采用回顾性、单中心分析2022年5月至2023年1月期间第九〇九医院·厦门大学附属东南医院收治的137例烧伤患者,经纳入、排除标准,剔除36例患者,最后纳入101例患者进行研究,并根据治疗方案不同分为对照组50例(予以传统换药处理)与观察组51例(采用微动力负压引流治疗)。对比两组临床疗效、创面愈合情况、心肌酶谱水平及术后感染发生情况。**结果** 观察组(96.09%)的总有效率比对照组(84.00%)高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3周后两组创面疼痛度均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组创面清洁时间、肉芽组织生长时间、创面愈合时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3周后,两组LDH、CK-MB、CK水平均降低,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组(5.88%)术后感染总发生率比对照组(20.00%)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用微动力负压引流治疗烧伤患者的临床疗效佳,其有助于创面愈合,改善患者心功能,并有效降低感染的发生率。

[关键词] 微动力负压引流;烧伤;创面愈合;LDH;CK;CK-MB

Effect of microdynamic negative pressure drainage on wound healing and LDH, CK and CK-MB levels in burn patients

DAI Zeyu, ZHENG Jiansheng*

(Department of Plastic Surgery, 909th Hospital Xiamen University Affiliated Southeast Hospital, Zhangzhou, Fujian, China, 363000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of microdynamic negative pressure drainage on wound healing and levels of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and creatine kinase-MB (CK-MB) in burn patients. **Methods** A retrospective, single-center analysis was performed on 137 burn patients admitted to the 99th Hospital and Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University from May 2022 to January 2023. After applying inclusion and exclusion criteria, 36 patients were excluded, leaving 101 patients for the study. These patients were divided into two groups: 50 cases in the control group (treated with traditional dressing changes) and 51 cases in the observation group (treated with microdynamic negative-pressure drainage) based on different treatment protocols. The clinical outcomes, wound healing, cardiac enzyme profile levels and the occurrence of postoperative infections were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group (96.09%) was higher than that of the control group (84.00%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Wound pain level was reduced in both groups after 3 weeks of treatment and was lower in the observation group than in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Wound cleaning time, granulation tissue growth time, and wound healing time of the observation group were shorter than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 weeks of treatment, the levels of LDH, CK-MB, and CK were decreased in both groups, and they were all lower in

基金项目:第九〇九医院自主科研项目(22ZD005)

作者单位:第九〇九医院·厦门大学附属东南医院烧伤整形科,福建,漳州 363000

*通信作者:郑健生, E-mail: asheng175@163.com

the observation group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total incidence of postoperative infections in the observation group (5.88%) was lower than that in the control group (20.00%), with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of applying microdynamic negative pressure drainage to treat burn patients is high. This treatment helps with wound healing, improves cardiac function, and effectively reduces the incidence of infection.

[KEY WORDS] Micropower negative pressure drainage; Burns; Wound healing; LDH; CK; CK-MB

烧伤是常见的一类外伤类型,一般是因火焰、热金属等人力因素导致皮肤组织出现损伤。而损伤的创面恰恰是治疗中的一个难题,烧伤患者需长时间住院,住院费用较高,这给患者带来严重的身心及经济压力^[1]。当前,对于烧伤创面常用的治疗方法为保守治疗,其一般采用局部清创、抗生素抗感染等手段,但治疗效果不佳^[2]。近年来,随着医学技术的不断改进,微动力负压引流在慢性、急性创面处理中应用较为广泛,该技术可减轻组织水肿,从而加快创面愈合速度^[3]。不同程度的烧伤均会造成机体出现各种生理性变化,心脏就是其中主要的受累脏器,临床研究发现,烧伤患者的心肌酶谱水平会升高,部分患者甚至因心肌缺血而死亡^[4]。常见的心肌酶谱有乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)及肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB, CK-MB),临床常用以上指标评估心肌损伤情况^[5]。对此,本文旨在分析微动力负压引流对烧伤患者创面愈合及LDH、CK及CK-MB水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性、单中心分析2022年5月至2023年1月期间第九〇九医院·厦门大学附属东南医院收治的137例烧伤患者。纳入标准:①无精神障碍,可配合医生治疗;②临床资料齐全;③无糖尿病、低蛋白血症等疾病;④烧伤面积 $<50\%$,烧伤程度为Ⅱ~Ⅲ,且均是首次烧伤。排除标准:①凝血功能障碍者;②具有免疫缺陷者;③妊娠期或哺乳期患者。

经纳入、排除标准,剔除36例患者,最后纳入101例患者进行研究,并根据治疗方案不同分为对照组50例(予以传统换药处理)与观察组51例(采用微动力负压引流治疗)。其中对照组男27例,女23例;平均年龄(38.45 ± 8.75)岁;烧伤原因:热烫伤16例,烧伤29例,热压伤5例;烧伤程度:Ⅱ度33例,Ⅲ度17例;烧伤部位:四肢25例,躯干21例,臀部4例。观察组男26例,女25例;平均年龄(39.07 ± 8.32)岁;

烧伤原因:热烫伤15例,烧伤30例,热压伤6例;烧伤程度:Ⅱ度32例,Ⅲ度19例;烧伤部位:四肢26例,躯干20例,臀部5例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

对照组:予以传统换药处理,将创面上的分泌物与坏死组织等完全清除,如有必要,可给予患者麻醉处理。用高渗盐水间断湿敷创面,同时根据创面的情况剪裁功能性敷料纱布,并将其覆盖在创面上,预防感染,当创面全部被肉芽组织所覆盖时,可进行游离植皮术,完成手术后,对植皮区实施加压包扎处理。

观察组:采用微动力负压引流治疗,将创面上的附着物清除干净后,用5%碘伏溶液冲洗创面,根据创面大小剪裁微动力负压护创敷料,将该敷料覆盖在创面上,并用半透膜覆盖在敷料上,半透膜的面积需大于敷料面积,保障创面与正常皮肤组织间具有较好的密封性。当敷料出现膨胀、污染及覆盖时间 >3 d时,及时对敷料进行更换。

两组均治疗3周。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效对比

痊愈:创面全部愈合完全;显效:经过第一次治疗后的创面愈合面积 $>75\%$,剩余创面则在换药后或者经过第二次治疗后愈合完全;有效:第一次治疗后的创面愈合面积 $<75\%$,且创面上分泌物较多,在经过第二次治疗后,可实施植皮手术;无效:创面上分泌较多分泌物,且出现感染,需实施三次及三次以上的手术治疗^[6]。总有效率=特效率+显效率+有效率。

1.3.2 两组创面愈合情况对比

包括创面疼痛度、创面清洁时间、肉芽组织生长时间以及创面愈合时间。创面疼痛度:采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)^[7]评估,共10分,分数与疼痛程度呈正比。创面愈合标准^[8]:新生上皮组织全部覆盖在创面上,且表面具有一定张力、耐受力,无溃疡。

1.3.3 两组心肌酶谱水平对比

抽取所有研究对象入院及治疗后3周外周空腹静脉血5 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min,离心半径8 cm,10 min),取血清置于-20℃保存待检,采用OLYMPUS AU400全自动生化分析仪检测LDH、CK、CK-MB(试剂盒由青岛贝美生物技术有限公司提供)。

1.3.4 两组术后感染情况对比

统计两组患者术后交叉感染、局部感染、全身感染等感染发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件统计分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,使用 t 检验;计数数据用 $n(\%)$ 表示,采用 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

观察组总有效率比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组创面愈合情况比较

治疗3周后,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组创面清洁时间、肉芽组织生长时间、创面愈合时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组心肌酶谱水平比较

治疗3周后,两组LDH、CK-MB、CK水平均降低,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

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	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	50	12(24.00)	17(34.00)	13(26.00)	8(16.00)	42(84.00)
观察组	51	19(37.25)	20(39.22)	10(19.61)	2(3.92)	49(96.08)
χ^2 值						4.129
P 值						0.042

2.4 两组术后感染情况比较

观察组术后感染总发生率比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组术后感染情况比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of postoperative infections between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	交叉感染	局部感染	全身感染	总发生率
对照组	50	4(8.00)	3(6.00)	3(6.00)	10(20.00)
观察组	51	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	3(5.88)
χ^2 值					4.487
P 值					0.034

3 讨论

烧伤患者治疗的关键在于处理创面,包括清理创面、修复创面以及预防感染等。对于创面处理,传统的治疗方式一般是先进行外科清创再局部用药,并根据患者烧伤的严重程度采取相应的治疗方式,如自然愈合、植皮术。烧伤患者由于创面上的坏死组织脱落及自然溶解速度慢,导致创面上具有大量坏死组织,从而诱发水肿、感染,导致创面局

表2 两组创面愈合情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	VAS评分(分)		创面清洁时间(d)	肉芽组织生长时间(d)	创面愈合时间(d)
		治疗前	治疗3周后			
对照组	50	6.83±1.15	5.48±1.06 ^a	12.38±3.47	10.37±2.25	28.27±4.74
观察组	51	6.61±1.09	3.71±0.83 ^a	6.42±1.55	7.75±1.88	23.34±3.27
t 值		0.986	9.354	11.181	6.355	6.094
P 值		0.326	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组心肌酶谱水平 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

Table 3 Myocardial enzyme profile levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	n	LDH		CK-MB		CK	
		治疗前	治疗3周后	治疗前	治疗3周后	治疗前	治疗3周后
对照组	50	290.29±36.65	224.36±20.07 ^a	10.72±1.37	7.66±1.28 ^a	248.46±60.27	217.55±20.32 ^a
观察组	51	291.53±35.89	203.74±18.83 ^a	10.45±1.62	5.17±0.87 ^a	250.20±57.78	199.46±16.63 ^a
t 值		0.172	5.325	0.900	11.454	0.148	4.901
P 值		0.864	<0.001	0.370	<0.001	0.882	<0.001

注:与治疗前相比较,^a $P < 0.05$ 。

部缺血,不利于创面愈合^[9]。因此,对烧伤患者实施清创、引流以及维持心功能至关重要。

微动力负压引流是治疗烧伤患者的常见方法之一,其是通过负压引流的方式引流创面分泌物及坏死组织,进而有助于创面愈合。相较于传统治疗方式,微动力负压引流具有以下优势:①充分保障创面具有绝对的密封性,抑制细菌出现大量繁殖,从而避免创面感染;②引流创面附着的渗出物,进而使组织水肿情况得到有效缓解;解除创面对血管的压迫,有效扩张毛细血管,进而改善血供情况,充分修复被损伤的组织,从而加速创面愈合速度;③充分保持创面处于湿润状态,加快抗炎因子与免疫细胞运行至创面的速度,进而有效灭杀病原菌以及提高创面抗感染能力;④有助于上皮组织生成;⑤可提高胶原酶活性,有助于移植胶原代谢,进而升高植皮的存活率^[10-11]。在本次研究中,观察组创面疼痛度低于对照组,观察组创面清洁时间、肉芽组织生长时间、创面愈合时间均短于对照组,与邝广梅等^[12]学者的研究结果相似,提示微动力负压引流可有效修复创面。孟祥熙等^[13]指出,当机体被烧伤时,大量体液渗出,有效循环血量降低,导致组织细胞缺血,影响细胞代谢以及脏器功能,从而导致心肌细胞损伤。烧伤初期会出现急性损伤,增大心脏负荷量,导致心肌细胞耗氧量大量增加,缺血、缺氧会堆积大量毒性代谢产物,从而使部分心肌细胞坏死^[14]。而心肌细胞损伤则会导致细胞内大量酶溢出,致使外周血液中的酶活性升高。LDH、CK-MB、CK在心肌中的含量较多,其水平可反映心肌细胞损伤的程度;CK水平异常升高被认为是检测心肌组织损伤最敏感的指标之一^[15]。在本研究结果说明相较于传统治疗,微动力负压引流对心脏的功能支持与保护更强,有利于降低并发症发生风险。

综上所述,应用微动力负压引流治疗烧伤患者的临床疗效佳,其有助于创面愈合,改善患者心功能,并有效降低感染的发生率。

参考文献

- [1] 葛维思,董方.人性化护理在手部烧伤患者瘢痕整形术后康复中的应用[J].保健医学研究与实践,2022,19(3):119-121.
 - [2] 方越洋,陈宇,惠灿灿.CD64、LPR联合改良Baux评分在大面积烧伤患者预后评估中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2141-2144+2149.
 - [3] 陈存仁,方团育,莫泽纬,等.封闭负压引流联合微动力负压敷料促进糖尿病足创面愈合的效果[J].实用医学杂志,2021,37(9):1164-1167.
 - [4] 吕根法,郑宏智,石宏伟,等.胰岛素对烧伤后心肌细胞损伤保护的初步研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(7):824-827.
 - [5] Liu G, Zhang B, Zhang S, et al. LDH, CRP and ALB predict nucleic acid turn negative within 14 days in symptomatic patients with COVID-19[J]. Scott Med J, 2021, 66(3):108-114.
 - [6] 钟淑贤,杨亚兰,石雨晴,等.富血小板血浆修复烧伤创面效果评价的Meta分析[J].中国组织工程研究,2020,24(14):2291-2296.
 - [7] 杨惠茹,刘家奇,孙晓燕,等.艾司氯胺酮复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛对烧伤患者术后疼痛的影响[J].中国医刊,2023,58(11):1267-1270.
 - [8] 刘宁,薛宝霞,程伟,等.烧伤创面愈合机制及金属纳米粒子在创面愈合中的应用[J].感染、炎症、修复,2022,23(3):175-179.
 - [9] 邢培朋,郭海娜,狄海萍,等.游离股前外侧皮瓣联合动脉血管重建修复腕部高压电烧伤创面的临床效果[J].中华烧伤杂志,2020,36(6):419-425.
 - [10] 苏玉娟,潘孙峰,余秋燕,等.微动力负压技术联合液体伤口敷料治疗慢性难愈性创面的效果观察[J].浙江医学,2021,43(4):426-428.
 - [11] 方高丰,潘孙峰,王振君,等.微动力负压技术治疗烧伤后慢性难愈合创面的疗效[J].江苏医药,2021,47(2):139-142.
 - [12] 邝广梅,陈瀚熙,黄伟玲,等.微动力负压护创敷料在深Ⅱ度烧伤创面中应用效果观察及护理[J].现代临床护理,2019,18(6):17-20.
 - [13] 孟祥熙,温海玲,郑金光,等.伏立诺他腹腔注射对严重烧伤早期大鼠心肌损伤和细胞凋亡的干预作用及其机制[J].山东医药,2022,62(8):30-33.
 - [14] 李凌霏,张琼,张星月,等.心脏过表达三酰甘油脂肪酶对烧伤后心肌损害的影响及机制[J].中华医学杂志,2020,100(12):910-914.
 - [15] Zhang J, Zhang S, Yang Y, et al. Transplantation of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells as therapy for adriamycin induced - cardiomyopathy [J]. Bioengineered, 2022, 13(4):9564-9574.
- (上接第1010页)
- [14] Mehrotra P, Ullah MM, Collett JA, et al. Mutation of ROR γ T reveals a role for Th17 cells in both injury and recovery from renal ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(5):796-808.
 - [15] 许英珠,文晓宏,卢运生.血清IL-17、IL-18联合检测对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值[J].临床与病理杂志,2022,42(12):2884-2889.
 - [16] Weng CH, Li YJ, Wu HH, et al. Interleukin-17A induces renal fibrosis through the ERK and Smad signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123(34):109741.

HICH患者血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平变化及与预后的关系

郎彦斌^{1*} 李仙锋² 王龙英³ 邓武生¹ 汪棋笙⁴

[摘要] 目的 探究高血压脑出血(HICH)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、CD40水平变化及与预后的关系。方法 选取2020年1月至2023年1月期间于达州市中西医结合医院/成都医学院附属达州市中西医结合医院神经外科就诊的208例HICH患者及同期就诊的208例非HICH的脑血管疾病患者临床资料,分别纳入HICH组和对照组,比较两组患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平差异,经受试者工作特征曲线(ROC)分析入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平对HICH患者的诊断效能。记录HICH组患者格拉斯哥预后量表(GOS)评分结果,并以其作为预后评估标准将其分为预后不良组(GOS \leq 3分, $n=89$)和预后良好组(GOS $>$ 3分, $n=119$)两亚组,比较两亚组患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平和GOS评分的关系;经Pearson相关系数分析HICH患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平与GOS评分的相关性。结果 HICH组入院时的血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经受试者工作特征曲线(ROC)分析,血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平三者单一和联合指标检测的ROC曲线下面积(AUC)值分别是0.828、0.874、0.843、0.930;截断值分别是356.73 pg/mL、350.81 ng/mL、420.60 pg/mL;敏感度分别是66.35%、66.83%、60.01%、86.06%;特异度分别是88.94%、93.27%、91.35%、85.58%($P<0.05$)。根据预后评估标准,HICH组中89例患者为预后不良,119例患者预后良好。其中,预后不良组入院时的血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关系数分析显示,HICH患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平与GOS评分呈负相关($P<0.05$)。结论 血清VEGF、MIP-1 α 、CD40等因子在HICH患者中呈现高表达,且影响患者的预后情况,可作为早期临床上的辅助指标,为HICH患者的治疗和康复提供更精准的指导。

[关键词] 高血压脑出血; 血清VEGF; MIP-1 α ; CD40

Changes of serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels in patients with HICH and relationship with prognosis

LANG Yanbin^{1*}, LI Xianfeng², WANG Longying³, DENG Wusheng¹, WANG Qisheng⁴

(1. Department of Neurosurgery, Dazhou Integrated TCW & Western Medicine Hospital/Affiliated to Chengdu Medical College Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan, China, 635000; 2. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China, 150000; 3. Department of Laboratory Medicine, Dazhou Integrated TCW & Western Medicine Hospital/Affiliated to Chengdu Medical College Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan, China, 635000; 4. Department of Neurosurgery, Hejiang County People's Hospital, Luzhou, Sichuan, China, 646000)

基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题(Q22024);达州市市级医学科研立项课题(2018038)

作者单位:1. 达州市中西医结合医院/成都医学院附属达州市中西医结合医院神经外科,四川,达州 635000

2. 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科,黑龙江,哈尔滨 150000

3. 达州市中西医结合医院/成都医学院附属达州市中西医结合医院检验科,四川,达州 635000

4. 泸州市合江县人民医院神经外科,四川,泸州 646000

*通信作者:郎彦斌, Email:langyanbin9695@163.com

[ABSTRACT] Objective To explore the changes of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and CD40 levels in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) and their relationship with prognosis. **Methods** The clinical data of 208 patients with HICH and 208 patients with non-HICH who were admitted to the Department of Neurosurgery at Dazhou Integrated TCW & Western Medicine Hospital were selected from January 2020 to January 2023. The patients were divided into the HICH group and the control group, respectively. The differences in serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels were compared between the groups. The diagnostic efficiency of serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels at admission for patients with HICH was analyzed using receiver operating characteristic curve (ROC). The Glasgow Outcome Scale (GOS) score of patients in the HICH group was recorded. Patients were further divided into a poor prognosis group (GOS \leq 3 points, $n=89$) and a good prognosis group (GOS >3 points, $n=119$). The relationship between serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels and GOS score at admission was compared between the two subgroups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels at admission and GOS score in patients with HICH. **Results** The levels of serum VEGF, MIP-1 α , and CD40 at admission in the HICH group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). ROC analysis showed that the areas under the ROC curves (AUC) of serum VEGF, MIP-1 α , CD40, and the combination of the three indicators were 0.828, 0.874, 0.843 and 0.930, respectively. The cut-off values were 356.73 pg/mL, 350.81 ng/mL and 420.60 pg/mL. The sensitivities were 66.35%, 66.83%, 60.01% and 86.06%, and the specificities were 88.94%, 93.27%, 91.35% and 81.58%, respectively ($P<0.05$). According to the prognosis evaluation criteria, 89 patients in the HICH group had a poor prognosis and 119 patients had a good prognosis. Serum levels of VEGF, MIP-1 α , and CD40 were significantly higher in the poor prognosis group than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation coefficient analysis revealed that a negative correlation between serum VEGF, MIP-1 α , and CD40 levels at admission and the GOS score in patients with HICH. **Conclusion** Serum VEGF, MIP-1 α , and CD40 are highly expressed in HICH patients and can impact patient prognosis. These markers can serve as early clinical auxiliary indicators, offering more precise guidance for the treatment and rehabilitation of HICH patients.

[KEY WORDS] Hypertensive intracerebral hemorrhage; Serum VEGF; MIP-1 α ; CD40

近年来,高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)在脑卒中患者中的比例逐渐增加,约占总患者量的10%,这种病症被认为是高血压患者最严重的并发症之一,给患者的生活和家庭带来巨大的负担^[1]。HICH是由于长期的高血压导致脑部的血管破裂出血,脑部的血管破裂后血液会不受控制地涌入脑组织,给脑细胞造成严重的损伤^[2]。HICH的致残率和致死率都极高,给患者的恢复和康复带来极大的挑战^[3]。而对于HICH患者的预后评估,传统的方法主要依靠血肿体积和出血位置等指标^[4]。然而,这些指标并不能完全反映患者的病情和预后情况,若患者血肿体积较小,出血位置特殊或者合并其他并发症,其预后可能并不理想。此外,部分患者出血位置较为隐蔽,不易被发现和定位,从而影响预后评估的准确性。为提高HICH患者预后评估的准确性,本研究结合血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflam-

matory protein-1 α , MIP-1 α)、CD40等其他血清学指标来进行综合判断。现将研究结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年1月期间于达州市中西医结合医院/成都医学院附属达州市中西医结合医院神经外科就诊的208例HICH患者(纳入HICH组)及同期就诊的208例非HICH的其他脑血管疾病患者(纳入对照组)临床资料。纳入标准:①HICH患者符合《中国急诊高血压诊疗专家共识(2017修订版)》诊断标准^[5],且具有高血压史;②年龄50~70岁;③患者首次出现脑出血或脑血管疾病;④患者及其家属知情同意,且研究符合《赫尔辛基宣言》。排除标准:①存在恶性肿瘤;②近期存在急性心肌梗死;③存在心肺功能异常;④患者认知或语言障碍。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 一般临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of general clinical data $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	性别		平均年龄(岁)	NIHSS评分(分)	吸烟史	糖尿病史
		男	女				
HICH组	208	111(53.3)	97(46.7)	60.12±5.21	8.91±1.45	123(59.1)	67(32.2)
对照组	208	120(57.7)	88(42.3)	59.98±4.37	9.05±1.59	128(61.5)	74(35.6)
t/ χ^2 值		0.788		0.296	0.902	0.251	0.526
P值		0.375		0.768	0.367	0.616	0.468

1.2 观察指标

1.2.1 VEGF、MIP-1 α 、CD40水平检测

入院时,采集所有患者外周静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min后分离血清,离心半径为10 cm,保存于-20℃。采用ELISA检测血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平,VEGF、MIP-1 α 试剂盒均购于北京利德曼生化股份有限公司,人CD40L ELISA试剂盒购于艾博抗(上海)贸易有限公司。

1.2.2 预后评估

经手术及常规治疗后,根据格拉斯哥预后量表(Glasgow Outcome Scale, GOS)评分^[6]进行评估,GOS评分1~5分,分值越高,预后情况越好。将其作为预后评估标准,按评分分为预后不良组(GOS≤3分)和预后良好组(GOS>3分)两亚组,比较两亚组患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平和GOS评分的相关性。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示,采用独立样本t检验比较;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验比较,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平对HICH患者的诊断效能,采用Pearson相关系数分析HICH患者入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平与GOS评分的相关性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平比较

HICH组入院时的血清VEGF、MIP-1 α 、CD40

水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ Table 2 Comparison of serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	VEGF(pg/mL)	MIP-1 α (ng/mL)	CD40(pg/mL)
HICH组	208	369.09±47.18	374.51±62.99	435.10±42.22
对照组	208	307.26±42.36	279.78±46.80	379.14±33.03
t值		14.064	17.409	15.055
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平对HICH患者的诊断效能

ROC曲线分析,血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平三者联合指标检测的ROC曲线下面积(AUC)值0.930优于单-检测(P<0.05)。见表3、图1。

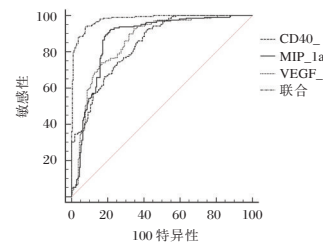


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.3 HICH组不同预后患者血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平和GOS评分比较

预后不良组入院时的血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平显著高于预后良好组,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表3 血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平对HICH患者的诊断效能Table 3 Diagnostic efficiency of serum VEGF, MIP-1 α and CD40 levels on HICH patients

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	Youden指数	P值
VEGF	0.858	356.35 pg/mL	0.821~0.890	92.79	65.38	0.582	<0.001
MIP-1 α	0.873	330.79 ng/mL	0.837~0.904	89.42	81.25	0.708	<0.001
CD40	0.842	424.26 pg/mL	0.803~0.876	92.31	58.17	0.505	<0.001
联合	0.979		0.960~0.991	93.75	92.31	0.861	<0.001

表4 HICH组不同预后患者血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平和GOS评分比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of serum VEGF, MIP-1 α , CD40 and GOS score in HICH group of patients with different prognosis status ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GOS评分(分)	VEGF(pg/mL)	MIP-1 α (ng/mL)	CD40(pg/mL)
预后不良组	89	2.79 \pm 0.51	408.55 \pm 23.88	428.41 \pm 23.98	475.29 \pm 23.96
预后良好组	119	4.61 \pm 0.49	339.58 \pm 37.79	334.20 \pm 51.98	405.05 \pm 23.88
t值		25.996	16.075	17.444	20.962
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平和GOS评分的相关性分析

Pearson相关系数分析显示,HICH患者入院时血清VEGF($r=-0.660$)、MIP-1 α ($r=-0.697$)、CD40($r=-0.718$)水平与GOS评分呈负相关($P<0.05$)。

3 讨论

高血压是导致脑出血的主要危险因素之一,其引发的脑出血会导致严重的脑损伤和预后不良^[7]。近年来,越来越多的研究开始关注血管生成因子、炎症反应以及免疫系统的异常活化在HICH中的作用。

本研究发现,入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平在HICH患者中显著升高,且与患者的预后密切相关。ROC分析结果显示,三者单一指标和联合检测的AUC值较高,这说明入院时这些血清因子水平的检测对于HICH的诊断具有较高的准确性和可靠性。VEGF是一种血管内皮生长因子,参与血管新生和修复过程,在HICH中,血清VEGF水平会显著升高^[8]。MIP-1 α 是一种趋化因子,在炎症反应中起到重要作用。研究表明^[9],在HICH时脑神经受损,炎症反应会受到激活,释放大量的MIP-1 α 。据报道^[10],CD40属于TNF受体超家族成员,与其配体CD40L互补,其与免疫系统的调节密切相关,HICH发生炎症时,血清CD40水平也会增加。

本研究结果显示,入院时血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平与GOS评分呈负相关。这意味着,血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平越高,患者的预后越差。这一结果表明,通过检测血清VEGF、MIP-1 α 、CD40水平,可能有助于评估HICH患者的预后情况。导致这一结果的原因可能是:(1)在正常生理状态下,VEGF通过与其受体结合,促进内皮细胞增殖、迁移和血管形成。然而,在HICH患者中,VEGF的高表达可能与异常的血管生成过程有关,导致破裂的血管无法有效修复,进一步加重出血的程度^[11]。此外,VEGF还可以通过诱导炎症反应,加

重脑组织的损伤。(2)而过多的MIP-1 α 会引发持续的炎症反应,进一步损害脑组织,并与预后情况恶化相关^[12]。因此,抑制MIP-1 α 的表达和活性可能有助于减轻炎症反应,改善HICH患者的预后。(3)在HICH患者中,CD40的高表达可能反映免疫系统的异常激活,这种异常激活会引发进一步的血管炎症反应,导致脑损伤的程度加重^[13]。因此,抑制CD40的表达和活性可能有助于减轻免疫反应,改善HICH患者的预后。研究表明,通过使用特定的药物,可以有效地抑制VEGF、MIP-1 α 、CD40的过度表达,从而减轻炎症反应和血管破裂的风险^[14]。有报道指出^[15],通过使用VEGF抑制剂,可以阻止VEGF的过度释放和表达,从而减少血管通透性的增加,减轻脑出血炎症反应的严重程度。

综上所述,HICH患者的血清中VEGF、MIP-1 α 、CD40等因子的高表达与疾病的发生和预后密切相关。了解这些因子的作用机制和调控方法,对于HICH的治疗和预防具有重要意义。未来,还需要进一步深入研究这些因子的调控机制,寻找新的治疗靶点,为患者提供更好的治疗方案。

参考文献

- [1] 井奚月,王博,乔婕,等.中青年高血压脑出血临床诊断与治疗分析[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22(10):857-864.
- [2] 李元贵,杨燕文,王晓麒,等.软通道血肿穿刺引流术与神经内镜颅内血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效[J].实用医学杂志,2023,39(7):833-837.
- [3] 司全金.关注老年高血压合并脑卒中患者的降压策略[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):1-3.
- [4] 孙占玉,郭智霖,王上桥.神经内镜与硬通道微创穿刺引流术治疗老年高血压脑出血的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(15):3609-3613.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中国高血压联盟,北京高血压防治协会.中国急诊高血压诊疗专家共识(2017修订版)[J].中国急救医学,2018,38(1):1-13.
- [6] Oliveira RA, Araújo S, Falcão AL, et al. Glasgow outcome scale at hospital discharge as a prognostic index in patients with severe traumatic brain injury [J]. Arq Neuropsiquiatr. 2012,70(8):604-608. (下转第1023页)

CA125、CYFRA21-1、AFR水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系

周宗正¹ 潘刚¹ 乙楠¹ 张子龙¹ 李心忠^{2*}

[摘要] **目的** 探讨糖链抗原125(CA125)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、白蛋白与纤维蛋白原比值(AFR)水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系。**方法** 选取2019年6月至2023年6月濉溪县医院肿瘤内科收治的晚期非小细胞肺癌患者102例为实验组,另选取同期本院肺部良性病变者67例为对照组,比较两组CA125、CYFRA21-1、AFR水平,实验组经化疗随访3个月后根据实体瘤疗效标准将其分为缓解组66例和未缓解组36例,比较两组患者病理特征及CA125、CYFRA21-1、AFR水平,并采用多因素Logistics回归和ROC曲线分析CA125、CYFRA21-1、AFR与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系及预测价值。**结果** 实验组AFR水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=10.365, P<0.05$),CA125、CYFRA21-1高于对照组,差异有统计学意义($t=20.063, 23.479, P<0.05$);缓解组肿瘤最大径、TNM分期、组织学分级、淋巴结转移患者所占比例高于缓解组,差异均有统计学意义($\chi^2=4.0196, 8.302, 7.312, 4.408, P<0.05$),CA125、CYFRA21-1均高于未缓解组,差异均有统计学意义($t=7.022, 6.016, P<0.05$),AFR水平低于未缓解组,差异有统计学意义($t=5.347, P<0.05$);肿瘤最大径、组织学分级、TNM分期及CA125、CYFRA21-1、AFR均是影响晚期非小细胞肺癌化疗预后的危险因素($P<0.05$);CA125、CYFRA21-1、AFR三者联合预测预后价值相较于单独检测价值更高($AUC=0.985, P<0.05$)。**结论** CA125、CYFRA21-1及AFR均是影响晚期非小细胞肺癌化疗预后的危险因素,与晚期非小细胞肺癌化疗预后密切相关,三者联合预测具有较好的预测效能。

[关键词] 非小细胞肺癌;晚期;CA125;CYFRA21-1;AFR;预后

Relationship between CA125, CYFRA21-1, AFR levels and prognosis of advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy

ZHOU Zongzheng¹, PAN Gang¹, YI Nan¹, ZHANG Zilong¹, LI Xinzhong^{2*}

(1. Department of Oncology, Suixi County Hospital, Suixi, Anhui, China, 235100; 2. Department of Oncology, Huaibei Hospital Affiliated to Bengbu Medical University, Huaibei, Anhui, China, 235000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between glycochain antigen 125 (CA125), cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1), albumin-to-fibrinogen ratio (AFR) and prognosis of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 102 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to the Medical Oncology Department of Suixi County Hospital from June 2019 to June 2023 were selected as the experimental group, and 67 patients with benign lung lesions in Suixi County hospital during the same period were selected as the control group. The levels of CA125, CYFRA21-1 and AFR were compared between the two groups. The experimental group was divided into a response group of 66 cases and a non-response group of 36 cases based on the efficacy criteria of solid tumors after 3 months of chemotherapy follow-up. The pathological characteristics, CA125, CYFRA21-1 and AFR levels of the two groups were compared. Multi-factor logis-

基金项目:2021年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b044)

作者单位:1.安徽省濉溪县医院肿瘤内一科,安徽,濉溪 235100

2.蚌埠医科大学附属淮北医院肿瘤一科,安徽,淮北 235000

*通信作者:李心忠, E-mail: 18156159012@163.com

tics regression and ROC curve analysis were used to analyze the relationship and predictive value of CA125, CYFRA21-1, AFR and chemotherapy prognosis of advanced non-small cell lung cancer. **Results** AFR level in the experimental group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=10.365$, $P<0.05$), CA125 and CYFRA21-1 were higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=20.063$, 23.479 , $P<0.05$). The proportion of patients with maximum tumor diameter, TNM stage, histological grade and lymph node metastasis in the remission group was higher than that in the unmitigated group, with statistical significance ($\chi^2=4.0196$, 8.302 , 7.312 , 4.408 , $P<0.05$), and CA125 and CYFRA21-1 were higher than those in the remission group. The difference was statistically significant ($t=7.022$, 6.016 , $P<0.05$), and the AFR levels were lower than those in the unmitigated group, the difference was statistically significant ($t=5.347$, $P<0.05$). Tumor maximum diameter, histological grade, TNM stage, CA125, CYFRA21-1 and AFR were all risk factors for the prognosis of advanced NSCLC after chemotherapy ($P<0.05$). The combined prognostic value of CA125, CYFRA21-1 and AFR was found to be higher than that of single detection (AUC=0.985, $P<0.05$). **Conclusion** CA125, CYFRA21-1, and AFR are all risk factors that impact the prognosis of advanced non-small cell lung cancer chemotherapy. They are closely related to the prognosis of advanced non-small cell lung cancer chemotherapy. The combined prediction of CA125, CYFRA21-1, and AFR serves as a strong predictor.

[KEY WORDS] Non-small Cell Lung Cancer; Late Stage; CA125; CYFRA21-1; AFR; Prognosis

肺癌是全球癌因性死亡的主要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见类型之一,由于其早期症状特异性不足,且病情进展迅速,故多数患者确诊时已经发展至癌症晚期^[1-2]。晚期 NSCLC 患者手术指征不足,临床多采取放疗、化疗等治疗方法改善其生活质量,但5年生存率仍不足10%,因此在患者治疗后评估其预后情况对于后续制定治疗策略意义重大^[3]。血清细胞角蛋白19片段(human cytokeratin fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)广泛分布于支气管上皮细胞,糖链抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)是一种肿瘤糖类抗原,二者是临床常用的肿瘤标志物^[4]。白蛋白与纤维蛋白原比值(albumin to fibrinogen ratio, AFR)与 NSCLC 患者预后密切相关,可反映患者凝血及营养等综合状态^[5]。CA125、CYFRA21-1及 AFR 的血清水平变化均参与 NSCLC 的发生演进,对判断 NSCLC 预后存在一定应用价值。因此,本文对 CA125、CYFRA21-1 及 AFR 血清水平与晚期 NSCLC 化疗预后的关系进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2023年6月濉溪县医院肿瘤内科收治的晚期非小细胞肺癌患者102例为实验组,其中男53人,女49人,平均年龄(59.26±6.77)岁;分期:Ⅲb期56例,Ⅳ期46例;NSCLC分型:腺癌54例,鳞癌48例。实验组纳入标准:①符合《中

华医学会肺癌临床诊疗指南》^[6]中 NSCLC 诊断标准。②对化疗无严重不良耐受者;③患者生存期≥6个月,均签署知情同意书;④入组前未接受靶向治疗、放疗等辅助治疗;⑤患者 TNM 分期为Ⅲb~Ⅳ期。排除标准:①合并感染性、免疫性、代谢系统疾病;②精神障碍患者,患者依从性不足;③合并其他恶性疾病。另选取同期本院肺部良性病变者67例为对照组,男31人,女36人,平均年龄(57.26±6.41)岁,两组患者一般资料无统计学差异($P>0.05$)。本研究经濉溪县医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

实验组中腺癌患者给予培美曲塞(江苏豪森药业,国药准字 H20051288),鳞癌患者给予紫杉醇(齐鲁制药有限公司,国药准字 20193309),所以患者均联合顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20200401)进行治疗。培美曲塞使用剂量为260 mg/m²,加入250 mL浓度为0.9%的氯化钠注射液(石家庄四药,国药准字 H13023201)进行稀释,每三周静脉滴注一次;培美曲塞使用剂量为500 mg/m²,以氯化钠注射液稀释后静脉滴注,每三周给药一次;顺铂剂量为20 mg/m²,于治疗第2~5天静脉滴注,以3周为1周期,治疗期间出现不良症状对应给予水化、退热等及时干预,所有患者至少化疗2个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 血清指标检测

取实验组和对照组清晨空腹静脉血,离心处

理10分钟(转速3 000 r/min,离心半径13 cm)采集血清,采用电化学发光法检测CA125、CYFRA21-1水平,采用溴甲酚绿法检测白蛋白(albumin, ALB)水平,凝固法检测纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平,计算AFR(AFR=ALB/FIB),具体操作遵循相关试剂盒说明书。

1.3.2 预后评估

实验组经化疗随访3个月后根据实体瘤疗效标准评价化疗疗效,根据病灶大小变化情况将疾病分为疾病进展、稳定、部分缓解及完全缓解^[7]。将实验组部分缓解及完全缓解患者视为预后良好,纳入缓解组,共计66例,将稳定及进展患者视为预后不良,纳入为缓解组,共计36例。收集两组CA125、CYFRA21-1、AFR水平及病理特征等资料进行单因素分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据统计分析。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;多因素Logistics回归和ROC曲线分析化疗CA125、CYFRA21-1及AFR与晚期NSCLC化疗的关系和预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CA125、CYFRA21-1、AFR水平比较

实验组血清AFR水平相较于对照组明显较低,CA125、CYFRA21-1表达水平相较于对照组明显较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组CA125、CYFRA21-1、AFR水平比较 $(\bar{x} \pm s)$
Table 1 Comparison of CA125, CYFRA21-1 and AFR levels between 2 groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	AFR
实验组	102	63.65±17.25	8.50±2.63	11.43±3.56
对照组	67	13.68±2.85	1.98±0.47	16.54±2.34
<i>t</i> 值		23.479	20.063	10.365
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响晚期NSCLC化疗预后不良的单因素分析
未缓解组化疗后CYFRA21-1、CA125表达水平及肿瘤最大径、TNM分期、组织学分级、淋巴结转移患者所占比例均高于缓解组,AFR水平低于缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 影响晚期NSCLC化疗预后不良的单因素分析
 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Analysis of single factors influencing poor prognosis after chemotherapy in advanced NSCLC $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

一般资料	<i>n</i>	缓解组 (<i>n</i> =66)	未缓解组 (<i>n</i> =36)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)		58.72±6.01	59.37±8.41	0.452	0.653
性别				2.362	0.124
男	49	28(42.42)	21(58.33)		
女	53	38(57.58)	15(41.67)		
肿瘤家族史				0.871	0.351
有	23	13(19.70)	10(27.78)		
无	79	53(80.30)	26(72.22)		
肿瘤最大径				4.096	0.043
>5 cm	43	23(34.85)	20(55.56)		
≤5 cm	59	43(65.15)	16(44.44)		
病理类型				0.679	0.420
腺癌	54	33(50.00)	21(58.33)		
鳞癌	48	33(50.00)	15(41.67)		
TNM分期				8.302	0.004
Ⅲb期	54	28(42.42)	26(72.22)		
Ⅳ期	48	38(57.58)	10(27.78)		
组织学分级				7.312	0.007
中高分化	47	25(37.88)	22(61.11)		
低分化	52	41(62.12)	11(30.56)		
淋巴结转移				4.408	0.036
有	28	13(19.70)	14(38.89)		
无	74	53(80.30)	22(61.11)		
CYFRA21-1(ng/mL)		7.51±2.03	10.33±2.64	6.016	<0.001
CA125(U/mL)		56.38±15.79	76.98±10.63	7.002	<0.001
AFR		12.67±3.43	9.18±2.55	5.347	<0.001

2.3 CA125、CYFRA21-1、AFR等与NSCLC化疗预后的关系

取表2中存在统计学差异的单因素作为自变量,以患者预后不良作为因变量,带入多因素分析得出CYFRA21-1、CA125及AFR合并肿瘤最大径、TNM分期及组织学分级均是影响NSCLC化疗预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 CA125、CYFRA21-1、AFR等与NSCLC化疗预后的关系

Table 3 Relationship between CA125, CYFRA21-1, AFR and prognosis of NSCLC after chemotherapy

一般资料	β 值	SE值	Wald/ χ^2 值	OR值	95% CI值	<i>P</i> 值
肿瘤大小	0.561	0.276	4.131	1.752	1.020~3.010	0.042
TNM分期	0.601	0.244	6.067	1.824	1.131~2.942	0.014
淋巴结转移	0.505	0.316	2.554	1.657	0.892~3.078	0.110
组织学分级	0.588	0.239	6.053	1.800	1.127~2.876	0.014
CYFRA21-1	0.613	0.231	7.042	1.846	1.173~2.903	0.008
CA125	0.622	0.245	6.445	1.863	1.152~3.018	0.011
AFR	0.589	0.222	7.039	1.802	1.166~2.785	0.008

2.4 CA125、CYFRA21-1、AFR 联合预测 NSCLC 化疗预后的 ROC 特征

CA125、CYFRA21-1、AFR 联合预测 NSCLC

表 4 CA125、CYFRA21-1、AFR 联合预测 NSCLC 化疗预后的 ROC 特征

Table 4 ROC characteristics of CA125, CYFRA21-1 and AFR combined to predict the prognosis of NSCLC chemotherapy

组别	截点值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	95% CI	AUC	P 值
CYFRA21-1	9.71 ng/mL	0.570	72.2	84.8	0.703~0.897	0.800	<0.001
CA125	68.29 U/mL	0.579	80.6	77.3	0.785~0.928	0.856	<0.001
AFR	11.45	0.528	86.1	66.7	0.707~0.880	0.793	<0.001
HIF-1 α +Hcy+PDGF-BB		0.927	99.7	95.5	0.965~1.000	0.985	<0.001

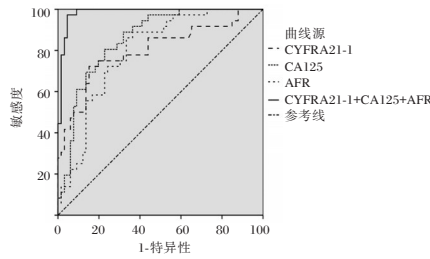


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

根据相关调查显示,NSCLC 在全部肺癌中发病率约占 80%,对患者生命健康造成严重威胁^[8]。晚期 NSCLC 患者常伴有肿瘤浸润、转移等表现,因此预后多不理想,针对晚期 NSCLC 患者,以铂类为主的化疗方案是控制肿瘤进展的有效方法之一,但毒副作用较大,部分患者疗效欠佳,易影响患者预后^[9]。目前临床多采用影像学评估 NSCLC 患者化疗疗效,但对于迅速判明肿瘤细胞活性等方面仍存在一定局限性,无法完全评价 NSCLC 患者预后,因此,寻找有效标志物检测肿瘤对治疗的反应意义重大。相关研究显示,CYFRA21-1 在肺癌患者存在异常表达,且与肿瘤大小有一定联系,因此可作为病情监测的辅助指标^[10]。CA125 主要来源于卵巢体腔上皮细胞,但近年来在肺癌患者中也发现存在高表达情况,同时有研究发现,CA125 表达呈阳性的 NSCLC 患者更容易影响化疗预后^[11]。此外,AFR 可综合体现肿瘤患者的炎症、凝血及免疫状态,其水平降低提示 FIB 升高或 ALB 降低,且与患者预后及病理特征有一定相关性^[12]。本文通过分析三者与 NSCLC 化疗预后的关系,旨在为后续调整治疗策略改善预后提供参考和依据。

化疗预后的 AUC 为 0.927,均高于单一检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

本研究结果与上述研究方向基本一致,提示 CA125、CYFRA21-1、AFR 在晚期 NSCLC 的发生发展中发挥重要作用。通过进一步研究发现,晚期 NSCLC 化疗后未缓解组肿瘤最大径、TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移患者所占比例及 CYFRA21-1、CA125 水平均高于缓解组,AFR 水平则显著低于缓解组,提示血清 CYFRA21-1、CA125、AFR 水平的检测可为晚期 NSCLC 患者化疗后的预后评估提供一定参考。在化疗过程中检测上述指标变化,并结合患者病理特征及时调整后续治疗方案,对改善患者预后具有积极作用。分析原因可能在于,CYFRA21-1 是细胞骨架蛋白中间纤维部分的酸性蛋白质,其作为角蛋白 19 的可溶片段,广泛存在于肺泡上皮及乳腺上皮细胞中,正常情况下处于寡聚物形式,几乎无表达,受上皮细胞发生恶化影响,当肿瘤细胞凋亡或裂解时,蛋白酶被激活并大量降解角蛋白,导致 CYFRA21-1 进入血清中出现大量表达^[13]。CA125 是一种高分子糖蛋白复合物,与单克隆抗体 OC125 结合而来,在正常人体组织中含量极低,CA125 半衰期较短,一旦发生肿瘤浸润引起细胞间的链接和基底膜被破坏,导致组织恶变,从而使 CA125 大幅度提升^[14]。ALB 是人体血浆最重要的蛋白质,FIB 是具有凝血功能的急性期蛋白,当肿瘤进展时可诱导宿主反应,释放白介素-6、肿瘤坏死因子 α 等因子促进炎症因子分泌,抑制 ALB 的合成或者促进 FIB 的产生,部分恶性肿瘤细胞还可产生 FIB,从而导致 AFR 下降^[15]。在本文多因素分析结果中,TNM 分期、组织分化、肿瘤直径合并 CYFRA21-1、CA125 及 AFR 均是影响 NSCLC 化疗预后不良的危险因素。经分析,肿瘤最大径、临床分期和组织分化程度均可反映肿瘤恶性程度,晚期 NSCLC 患者肿瘤细胞已经发生大量增殖,部分患者可能已经出现

分化、转移现象,导致化疗效果不一,无法有效逆转病情,且相关肿瘤标志物发生过度表达也可提示肿瘤细胞活性较高,从而反映化疗后肿瘤控制效果。CA125、CYFRA21-1、AFR联合预测 NSCLC 化疗预后的 AUC 均高于单一检测,提示三者联合检测对 NSCLC 化疗预后的预测价值较高,可作为 NSCLC 化疗预后的有效评估手段。

综上所述,NSCLC 患者血清 CA125、CYFRA21-1、AFR 水平出现明显异常,且在化疗后预后不良情况下水平较高,三者与 NSCLC 患者化疗预后关系密切。CA125、CYFRA21-1、AFR 合并肿瘤直径、TNM 分期、组织分化是影响化疗预后不良的危险因素,CA125、CYFRA21-1、AFR 联合检测对于化疗预后评估具有重要意义。此外,本研究仍存在一定局限性,因随访时间较短未涉及到 NSCLC 患者未来生存期的相关研究,未来将继续进行调查完善研究内容。

参考文献

- [1] 敬世霞,苏明萍,袁映红.川东北地区 3146 例新发肺癌病例特征分析[J].华南预防医学,2021,47(11):1397-1400.
- [2] 潘元威,董军强,胡丽丽,等.螺旋 CT 灌注成像联合血清 microRNA-20a、microRNA-210 水平对非小细胞肺癌同步放化疗预后的预测价值[J].郑州大学学报(医学版),2020,55(2):281-286.
- [3] Rengan R, Mick R, Pryma DA, et al. Clinical outcomes of the HIV protease inhibitor nelfinavir with concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III A/III B non-small cell lung cancer: a phase 1/2 trial[J]. J Oncol, 2019, 5(4):216.
- [4] 程明,王伟伟,吕世琪,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 及 SCC 对 NSCLC 诊断和化疗效果评估的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7):1099-1103.
- [5] Li SQ, Jiang YH, Lin J, et al. Albumin-to-fibrinogen ratio as a promising biomarker to predict clinical outcome of non-small cell lung cancer individuals [J]. Cancer Med, 2018, 7(4):1221-1231.
- [6] 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12):793-824.
- [7] 张萍,艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11):848-851.
- [8] Nagy A, Rahman O, Abdullah H, et al. Do we need maintenance chemotherapy in advanced NSCLC in the era of immune and targeted therapy? [J]. Curr Cancer Ther Rev, 2018, 14(1):50-55.
- [9] Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, et al. The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: a meta-analysis [J]. Math Biosci Eng, 2019, 16(6):7921-7933.
- [10] Yang J, Tang A, Ma J, et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1 [J]. Sand J Clin Lab Invest, 2019, 22(2):1-4.
- [11] 李一鸣. 血清肿瘤标志物 CA125 对非小细胞肺癌患者化疗效果的评估作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15):3184-3187.
- [12] 房咏,周洁,王畅,等. 血清白蛋白与纤维蛋白原比值与接受放疗的原发性肺癌患者预后的关系[J]. 肿瘤, 2021, 41(6):418-434.
- [13] 牛慧,程君,刘芸芸,等. TTF-1、CYFRA21-1 在诊断非小细胞肺癌患者中的临床效果评价[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12):2129-2132.
- [14] 文登虎,刘杰,章宏峰. 非小细胞肺癌脑转移分子诊断标志物的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(5):582-584.
- [15] Liu X, Shi B. Progress in research on the role of fibrinogen in lung cancer [J]. Open Life Sci, 2020, 15(1):326-330.

(上接第 1018 页)

- [7] 孙英贤,赵连友,田刚,等. 高血压急症的问题中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(3):207-218.
- [8] 程科,方宪清,程彪,等. 神经内镜微创手术与标准骨窗开颅血肿清除术治疗老年高血压性脑出血疗效及对炎症性指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15):3698-3700.
- [9] 谭蔚芳,胡青,黄仁,等. 重症高血压脑出血术后颅内感染患者血清中 NF- κ B、MIP-1 α 水平及其预测价值分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63(4):69-72+84.
- [10] 张铷涓,程安春,汪铭书. CD40/CD40L 在抗病毒免疫应答过程中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(1):90-94.
- [11] 陈彦,潘建,骆亦婷,等. 高血压患者视网膜病变与血清血管内皮生长因子及 Toll 样受体 4 的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4):387-390.
- [12] 毛华,陈涛. 微创血肿引流术对老年高血压脑出血患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 和 GFAP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(10):1112-1115.
- [13] 侯芬莲,黄珊,胡雪甫,等. 联合检测血清 CD40、ICAM-1、NLR 水平在评估脑出血患者预后中的价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7):1141-1144.
- [14] 杜琬晴,贾敏,王敏,等. 中医药治疗高血压性脑出血近三年随机对照试验结局指标的的现状分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18):4601-4614.
- [15] 张卫芳,谢珊珊,苏海. 血管内皮生长因子抑制剂相关高血压的治疗和管理[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1):27-33.

乌拉地尔联合贝那普利治疗冠心病合并心力衰竭患者的价值

张娜^{1*} 朱红利² 李雪青³ 崔艳敏¹ 宫阳阳¹ 刘倩¹ 宋岳涵¹

[摘要] **目的** 探究乌拉地尔联合贝那普利治疗冠心病合并心力衰竭患者的价值。**方法** 研究2020年11月至2023年11月收治的118例冠心病合并心力衰竭患者,采用随机数字表法将上述患者分为观察组($n=59$,采用乌拉地尔联合贝那普利治疗)和对照组($n=59$,单独采用贝那普利治疗),治疗一个月后比较两组患者疗效、心功能、NT-proBNP水平差异、运动耐力及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率相较于对照组更高,差异有统计学意义($\chi^2=4.827, P<0.05$);相较于治疗前,治疗后两组患者左心室射血分数(LVEF)、每分钟搏出量(SV)均有上升,且观察组相较于对照组均更高,差异有统计学意义($t=2.345, 3.198, P<0.05$);相较于治疗前,治疗后两组患者左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)均有下降,且观察组相较于对照组均更低,差异有统计学意义($t=2.265, 2.007, P<0.05$);相较于治疗前,治疗后两组患者6分钟步行距离(6MWT)均有上升,且观察组相较于对照组均更高,差异有统计学意义($t=2.018, P<0.05$);相较于治疗前,治疗后两组患者NT-proBNP水平均有下降,且观察组相较于对照组均更低,差异有统计学意义($t=3.575, P<0.05$);比较两组患者不良反应总发生率无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乌拉地尔联合贝那普利治疗在冠心病合并心力衰竭患者中具有较高应用价值。

[关键词] 乌拉地尔;贝那普利;冠心病;心力衰竭;氨基末端脑利钠肽前体

Value of urapidil combined with benazepril on patients with coronary heart disease and heart failure

ZHANG Na^{1*}, ZHU Hongli², LI Xueqing³, CUI Yanmin¹, GONG Yangyang¹, LIU Qian¹, SONG Yuehan¹

(1. Department of General Medicine, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Geriatrics, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 071000; 3. Department of Infectious Diseases, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of urapidil combined with benazepril on patients with coronary heart disease complicated with heart failure. **Methods** A total of 118 patients with coronary heart disease and heart failure who were admitted from November 2020 to November 2023 were studied. They were randomly divided into an observation group ($n=59$, treated with urapidil combined with benazepril) and a control group ($n=59$, treated with benazepril alone) using random number table method. After one month of treatment, the efficacy, cardiac function, NT-proBNP levels, exercise tolerance, and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2=4.827, P<0.05$). Compared with before treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and stroke volume (SV) in both groups increased after treatment, with the observation group showing higher LVEF and SV ($t=2.345, 3.198, P<0.05$). The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) decreased in both groups after treatment compared to before

基金项目:保定市社发类项目(2141ZF010)

作者单位:1.保定市第二医院全科医学科,河北,保定071000

2.保定市第二医院老年病科,河北,保定071000

3.保定市第二医院感染性疾病科,河北,保定071000

*通信作者:张娜, E-mail:btwzhang@126.com

treatment, and the LVEDD and LVESD in the observation group were lower ($t=2.265, 2.007, P<0.05$). Compared with before treatment, the 6-minute walking distance (6MWT) increased after treatment in both groups, and the 6MWT was higher in the observation group ($t=2.018, P<0.05$). The level of NT-proBNP in both groups after treatment decreased compared with before treatment, with the NT-proBNP in the observation group being lower ($t=3.575, P<0.05$). There was no statistical significance in the total incidence rate of adverse reactions between the groups ($P>0.05$). **Conclusion** Urapidil combined with benazepril has a high application value for patients with coronary heart disease complicated by heart failure.

[KEY WORDS] Urapidil; Benazepril; Coronary heart disease; NT-proBNP

冠心病是临床较为常见心脏疾病,主要由冠状动脉粥样硬化使心脏周围血管堵塞或狭窄,进而使心脏因血液供应不足而出现心肌缺血缺氧,以胸闷胸痛、心悸乏力、活动后加重为主要表现^[1]。冠心病患者若未得到及时有效治疗,随着病情的发展易损害心脏正常舒张及收缩能力,增加心脏负荷,诱发心力衰竭,冠心病合并心力衰竭患者由于心脏排量不能满足周身组织的正常代谢需要,常出现不同程度呼吸困难、体液潴留等症状,影响患者日常生活的同时威胁其生命安全^[2]。有研究结果显示^[3],该病在世界范围内的发病率高达24.68%,因此采取有效治疗以提升该类患者生活质量及挽救其生命安全势在必行。药物治疗是冠心病合并心力衰竭患者的主要治疗方式之一,其中乌拉地尔是一种选择性 α 受体拮抗剂,其可通过扩张血管改善心肌功能^[4];贝那普利应用广泛,其可通过改善冠脉血流状态和延缓心肌重塑进而提升心肌功能^[5]。但上述两种药物联合应用研究结果尚少,为了探寻更加安全高效的治疗方式,探究乌拉地尔联合贝那普利治疗冠心病合并心力衰竭患者的价值。报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究2020年11月至2023年11月收治的118例冠心病合并心力衰竭患者,采用随机数字表法将上述患者分为观察组($n=59$,采用乌拉地尔联合贝那普利治疗)和对照组($n=59$,单独采用贝那普利治疗)。

纳入标准:NYHA分级在II~IV级者^[6];符合冠心病合并心力衰竭诊断标准者^[7];无严重精神意识障碍能配合评估工作顺利完成者;依从性较高者;所有患者或家属签署知情同意书者。排除标准:患有肝、脑等严重器质性病变者;患有恶性肿瘤者;肝肾功能障碍者;严重免疫缺陷者;对本研究药物存在过敏反应者。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

观察组采用乌拉地尔联合贝那普利治疗。

①乌拉地尔。将乌拉地尔注射液(福和制药)100 mg加入50 mL无菌生理盐水中充分混合,采用微量泵方式缓慢注入,1次/d,连续治疗5 d后观察疗效。②贝那普利。贝那普利(诺华制药)口服初始剂量为2.5 mg/次,1次/d,但最大剂量不得超过20 mg/d,连续服药1月后复诊观察疗效。对照组单独采用贝那普利治疗。贝那普利治疗剂量、时间、方法与观察组保持一致。治疗结束后复诊观察疗效。

1.3 观察指标

①疗效。胸闷气喘、胸骨后痛等不适症状明显改善,NYHA分级下降 ≥ 2 级评定为显效;胸闷气喘、胸骨后痛等不适症状有所改善,NYHA分级下降1级评定为有效;胸闷气喘、胸骨后痛等不适症状无改善甚至加重,NYHA分级无变化甚至上升评定为无效。总有效率为前两者发生率之和^[8]。②心功能。比较两组患者治疗前后心功能情况,分别从左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、每分钟搏出量(SV)4个方面指标进行评估^[9]。采用多普勒心脏超声检测仪(西门子)评估上述指标。③运动耐力。比较两组患者治疗前后运动耐力,采用6分钟步行距离测试(6MWT)^[10]进行评估,方法为选取一段距离为30 m的平直硬质路面,每隔1 m设置1个距离标识,指导患者以自身可耐受的最高步行速度往返行走,6 min后测算行走距离,距离与运动耐力呈正相关。④血清氨基末端脑利钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)。两组患者于治疗前后分别抽取患者3 mL肘静脉血,采用离心机经3 000 r/min离心处理10 min后取上清,采用化学发光法监测NT-proBNP水平,试剂盒购自于万孚。⑤不良反应:分别从头痛、血压骤降、胃肠不适、心律不齐4个方面评估患者治疗后不良反应。

1.4 统计分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者一般资料比较差异无统计意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组患者疗效的比较

观察组总有效率相较于对照组更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者疗效的比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	59	32(54.24)	26(44.07)	1(1.69)	58(98.31)
对照组	59	29(49.15)	23(38.98)	7(11.86)	52(88.14)
χ^2 值					4.827
P 值					0.028

2.3 两组患者心功能的比较

相较于治疗前,观察组治疗后LVEF、SV相较于对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);LVEDD、LVESD相较于对照组均低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组患者一般资料的比较 [$n(\%)$, $(\bar{x}\pm s)$]

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

组别	n	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)	平均心率(次/min)	NYHA		
		男	女				II级	III级	IV级
观察组	59	30(50.85)	29(49.15)	55.92±6.15	6.52±1.36	121.70±9.63	20(33.90)	21(35.59)	18(30.51)
对照组	59	33(55.93)	26(44.07)	54.18±6.08	6.43±1.38	119.70±9.55	21(35.59)	19(32.20)	19(32.20)
t/χ^2 值		0.213		1.545	0.357	1.133	0.151		
P 值		0.644		0.125	0.722	0.260	0.927		

表3 两组患者心功能的比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)		SV(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	59	38.29±7.36	48.22±8.05 ^a	59.99±2.35	58.21±1.76 ^a	42.63±2.37	40.99±2.01 ^a	67.39±3.01	75.38±2.84 ^a
对照组	59	39.01±7.40	44.73±8.12 ^a	59.82±2.30	59.26±1.83 ^a	42.02±2.28	41.74±2.05 ^a	68.04±2.95	73.69±2.90 ^a
t 值		0.744	2.345	0.841	2.265	1.425	2.007	1.185	3.198
P 值		0.459	0.021	0.402	0.027	0.157	0.047	0.239	0.002

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者NT-proBNP水平及6MWT的比较

相较于治疗前,观察组治疗后NT-proBNP相较于对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);6MWT相较于对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组患者不良反应的比较

两组患者不良反应总发生率比较差异无统计意义($P>0.05$)。见表5。

表4 两组患者NT-proBNP水平及6MWT的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of NT-proBNP and 6MWT between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NT-proBNP(ng/mL)		6MWT(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	59	4.28±0.56	2.24±0.39 ^a	301.27±8.92	361.27±9.26 ^a
对照组	59	4.31±0.59	2.50±0.40 ^a	303.65±8.97	357.84±9.20 ^a
t 值		0.283	3.575	1.445	2.018
P 值		0.778	0.001	0.151	0.046

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组患者不良反应的比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	头痛	血压骤降	胃肠不适	心律不齐	不良反应总发生率
观察组	59	1(1.69)	0(0.00)	2(3.39)	1(1.69)	4(6.78)
对照组	59	1(1.69)	0(0.00)	1(1.69)	0(0.00)	2(2.39)
χ^2 值						0.702
P 值						0.402

3 讨论

本研究结果发现,观察组患者总有效率相较于对照组更高,说明乌拉地尔联合贝那普利治疗对于冠心病合并心力衰竭患者而言,更能提升疗效。究其原因:冠心病合并心力衰竭患者因肾上腺素 α_1 受体上调、儿茶酚胺载量过高,进一步加重心律失常与心肌缺血缺氧程度^[11-12]。乌拉地尔能通过选择性

阻断 $\alpha 1$ 受体扩张外周血管,降低外周阻力,从而降低心脏后负荷;同时其还可刺激组织细胞分泌并释放大量的降钙素基因相关肽(CGRP),有效拮抗ET对血管的收缩作用,帮助促进血管扩张,从而有效提升回心血量,改善心肌缺血缺氧及降低外周外周阻力,进而提升疗效^[13]。贝那普利经水解作用后,能帮助延迟心肌重塑,扩张血管,改善外周阻力及组织灌注不足,有利于进一步提升疗效^[14]。

本研究结果说明乌拉地尔联合贝那普利治疗对于冠心病合并心力衰竭患者而言,更能提升心功能及运动耐力。究其原因:LVEF、SV、LVEDD、LVESD均是评估心功能的重要指标^[15]。6MWT不仅能反映患者肺部功能,还能简单有效的评估患者心脏功能^[16]。乌拉地尔可选择性阻断 $\alpha 1$ 受体,帮助扩张周围血管和小静脉,减少外周阻力和静脉血液回流,降低心脏前负荷;同时还能阻断引起血管收缩的儿茶酚胺物质的释放,有利于减轻心脏后负荷、减少心肌耗氧量及增加左心排血量,从而提升心功能。除此之外,乌拉地尔还能抑制5羟色胺(5HT)及二磷酸腺苷(ADP)所引发的血小板异常聚集情况,有利于增加心脏血液灌注量和改善心脏微循环,进而增强心功能和运动耐力。贝纳利普属于前体药物,其在肝脏水解后产生的活性组织有利于降低血管紧张素I转化为血管紧张素II的能力,从而降低外周阻力;同时贝纳利普还能减少醛固酮、缓激肽等物质的分泌,降低心脏负荷与提高心排出量,进而促进心功能及运动耐力的增强。

本研究结果说明乌拉地尔联合贝那普利治疗对于冠心病合并心力衰竭患者而言,更能降低NT-proBNP,且安全性高。究其原因:当心脏负荷与心脏压力较大时,心室会分泌大量脑利钠肽(BNP)并释放入血,BNP在蛋白酶的催化作用下转化为NT-proBNP,故冠心病合并心衰患者NT-proBNP呈高表达^[17]。乌拉地尔可通过抑制血管平滑肌突触后 $\alpha 1$ 受体和5HT兴奋作用,降低交感神经功能,帮助扩张血管,减轻心脏负荷,从而减低NT-proBNP水平。且乌拉地尔具有高选择性,作用于 $\alpha 1$ 受体同时并不影响 β 肾上腺素受体,半衰期短,故安全性高。但本研究样本数量有限,安全性有待进一步观察。

综上所述,乌拉地尔联合贝那普利治疗对于冠心病合并心力衰竭患者而言,更能提升疗效,增强心功能及运动耐力、降低NT-proBNP水平,具有应用价值。

参考文献

- [1] Tian Y, Deng P, Li B, et al. Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance[J]. Rev Cardiovasc Med, 2019,20(1):27-33.
- [2] 张经泽,贺世豪,李瑾. 冠心病合并慢性心力衰竭病人心率变异性特点及其与病情严重程度的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023,21(22):4198-4202.
- [3] 刘恒,杨亚楠,于祯,等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗对冠心病心力衰竭患者心功能及血清因子水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023,22(9):910-914.
- [4] 陈继兴,陈世雄,唐庆业,等. 螺内酯联合乌拉地尔对老年高血压心力衰竭患者NYHA分级、心肌损伤血清学指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023,43(15):3599-3602.
- [5] 夏洪娟,何建. 托伐普坦联合贝那普利对急性左心衰竭患者心肾功能的影响[J]. 中国医药, 2023,18(3):326-330.
- [6] 许鹏,陈敏. 不同NYHA心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021,32(19):2488-2491.
- [7] 陈倩,闫晓玉,吴斌,等. 心脏彩色多普勒超声在冠心病患者心力衰竭诊断中的临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2023,33(10):1902-1904.
- [8] 董霄,吴多智,高照. 心脉隆联合大株红景天注射液对老年冠心病合并心力衰竭患者的疗效[J]. 国际老年医学杂志, 2023,44(1):19-22.
- [9] 杨丽萍,马俊杰,侯斌,等. 老年冠心病心力衰竭患者血清脑钠肽C反应蛋白与心肌损伤程度及心功能的相关性分析[J]. 河北医学, 2022,28(5):763-766.
- [10] 潘世琴,张情,王丽,等. 高原地区健康成人6分钟步行测试距离及其与握力的关系[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020,42(2):178-181.
- [11] 黄文悦,吕仪,丁晓东,等. 基于移动平均线法改进的冠心病合并心衰患者脉图参数特征研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023,25(6):2209-2216.
- [12] 曹荣元,赵思源,顾遵才. 冠心病合并慢性心力衰竭患者血清miR-133a表达与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 湖北医学院学报, 2023,38(3):333-336.
- [13] 付亚帅,党应昌. 依那普利片结合乌拉地尔治疗冠心病合并心力衰竭研究[J]. 山西医药杂志, 2022,51(14):1620-1623.
- [14] 罗薇,韩勇,王莉萍,等. 西地兰联合贝那普利对老年冠心病心力衰竭患者心功能及金属蛋白酶组织抑制因子-4、游离脂肪酸表达的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021,50(2):216-220.
- [15] 陈俊俊,王耀振,卢泽原,等. 阿托伐他汀联合氯吡格雷在冠心病心绞痛治疗中对血脂、血液流变学及心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023,43(7):1546-1549.
- [16] Jin U, Yoon M, Ha J, et al. Association between frailty and physical performance in older patients with heart failure[J]. Clin Cardiol, 2023,46(12):1530-1537.
- [17] 谈兆斌. 阿托伐他汀钙片联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及对血浆氨基末端B型脑利钠肽前体水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016,24(12):113-116.

微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗对胸腰椎骨折患者血清CK、HMGB-1及TNF- α 水平的影响

谢德胜 简国坚 陈小林 王博文 刘好源*

[摘要] **目的** 探讨微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗对胸腰椎骨折患者血清肌酸激酶(CK)、高迁移率族蛋白B-1(HMGB-1)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。**方法** 对2022年2月至2023年2月期间厦门大学附属成功医院收治的124例胸腰椎骨折患者行回顾性研究,按照手术方案不同分为对照组($n=60$,切开椎弓根螺钉内固定治疗)与试验组($n=64$,微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗)。比较两组患者围手术期指标、治疗前后炎症因子[CK、HMGB-1及TNF- α]变化、Oswestry功能障碍指数问卷(ODI)、视觉模拟评分法(VAS)评分及术后并发症情况。**结果** 与对照组比较,试验组手术总时长、透视时间、术中出血量、术后住院天数及骨折愈合时长更短,术中出血量更少,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后1 d、3 d,两组CK、HMGB-1及TNF- α 水平均明显上升,治疗7 d出现下降,且试验组上述指标水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后6个月,两组ODI评分、VAS评分均明显降低,且试验组上述评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组的并发症率(3.12%)比对照组(15.00%)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗可显著降低胸腰椎骨折患者CK、HMGB-1及TNF- α 水平,促进患者术后恢复速度。

[关键词] 微创小切口普通椎弓根螺钉固定术;胸腰椎骨折;CK;HMGB-1;TNF- α

Effect of minimally invasive small - incision common pedicle screw fixation therapy on serum CK, HMGB-1 and TNF- α levels in patients with thoracolumbar spine fractures

XIE Desheng, JIAN Guojian, CHEN Xiaolin, WANG Bowen, LIU Haoyuan*

[(Department of Orthopedics, Chengong Hospital affiliated to Xiamen University (The 73th Group Military Hospital of People's Liberation Army), Xiamen, Fujian, China, 361000)]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of minimally invasive small incision common pedicle screw fixation on serum creatine kinase (CK), high mobility group protein-1 (HMGB-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in patients with thoracolumbar spine fractures. **Methods** Thoracolumbar spine fracture patients admitted to Success Hospital of Xiamen University from February 2022 to February 2023 were retrospectively screened. After careful evaluation, 144 patients were finally selected, 20 cases were excluded, and 124 cases were finally included. The group was divided into a control group ($n=60$, incision pedicle screw internal fixation treatment) and an experimental group ($n=64$, minimally invasive small-incision plain pedicle screw fixation treatment) based on the surgical protocol. A comparison of perioperative indices, changes in inflammatory factors [CK, HMGB-1 and TNF- α] before and after treatment, Oswestry dysfunction index questionnaire (ODI), Visual Analogue Scale (VAS) scores and postoperative complications were compared between the two groups, VAS scores and postoperative complications. **Results** Compared to the control group, the experimental group had shorter total operation time, fluoroscopy time, intraoperative hemorrhage, postoperative hospital days and fracture healing time, and less intraoperative hemorrhage, with

基金项目:厦门市创伤骨科重点专科建设项目(2015347)

作者单位:厦门大学附属成功医院(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院)骨科,福建,厦门361000

*通信作者:刘好源, E-mail:liuhaoyuanxm@qq.com

statistically significant differences ($P<0.05$). After 1 day and 3 days of treatment, the levels of CK, HMGB-1, and TNF- α increased significantly in both groups, and decreased in 7 days of treatment, and the levels of these indicators in the experimental group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Six months after treatment, the ODI scores and VAS scores of both groups were significantly reduced, and the above scores of the experimental group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The complication rate was lower in the test group (3.12 %) compared to the control group (15.00 %), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Minimally invasive small-incision common pedicle screw fixation therapy significantly reduces CK, HMGB-1, and TNF- α levels in patients with thoracolumbar spine fractures and promotes faster postoperative recovery.

[KEY WORDS] Minimally invasive small incision common pedicle screw fixation; Thoracolumbar fracture; CK; HMGB-1; TNF- α

胸腰椎骨折是骨科常见类型,多因外力冲击所致,且以成年人群高发。胸腰椎骨折可导致严重的身体功能障碍,需及时治疗,减轻对受伤部位压力^[1]。现临床对胸腰椎骨折患者常采取手术治疗,传统切开椎弓根螺钉固定治疗虽有一定疗效,但易导致术后腰背痛等损害,影响患者生活质量。相对而言,微创小切口普通椎弓根螺钉固定术则具有精细、微创等优势,复位效果理想,操作简单,还可防止纤维瘢痕组织形成^[2]。研究发现,胸腰椎骨折患者机体炎性因子水平均上升,且因患者恢复情况而改变,故检测术后恢复与炎性水平至关重要^[3]。临床常观察围手术期指标和术后并发症等衡量患者康复进程,但近年来随着炎症在骨折愈合中的作用受关注,较多学者开始重视炎症水平变化在评估术后恢复的应用^[4]。本文旨在探讨微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗对胸腰椎骨折患者血清肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、高迁移率族蛋白 B-1(High mobility group protein-1, HMGB-1)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平的影响,现报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

对2022年2月至2023年2月期间厦门大学附属成功医院收治的144例胸腰椎骨折患者行回顾性研究。纳入标准:①经X线和CT、MRI等影像学检查诊断为胸腰椎骨折;②临床资料完整;③符合本研究相关手术指征,且无恶性肿瘤;排除标准:①合并其他部位骨折;②精神、心理疾病;③临床资料缺失;④伴有严重心、肾等器质性疾病。经过纳入排除标准评估和审核,剔除20例患者,最后纳入124例患者。按照手术方案不同分为对照组($n=60$,

切开椎弓根螺钉内固定治疗)与试验组($n=64$,微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗),其中对照组男33例,女27例,平均年龄(52.01 ± 7.72)岁,致伤原因:摔伤19例,重物压砸23例,交通事故15例,其他3例,骨折Denis分型^[5]:压缩性骨折25例,爆裂性骨折35例;试验组男35例,女29例,平均年龄(51.93 ± 7.81)岁,致伤原因:摔伤20例,重物压砸24例,交通事故16例,其他4例,骨折Denis分型:压缩性骨折28例,爆裂性骨折36例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组:切开椎弓根螺钉内固定治疗^[6]。试验组:微创小切口普通椎弓根螺钉固定治疗^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组围手术期指标对比

含手术总时长、透视时间、术中出血量、术后住院天数及骨折愈合时长。

1.3.2 两组治疗前后炎性因子变化对比

治疗前,治疗后1 d、3 d及7 d分别抽取两组外周静脉血5 mL,静置30 min,离心(4 000 r/min, 10 min,离心半径8 cm),采取上清液检测CK、HMGB-1及TNF- α 水平。均使用酶联免疫吸附实验法进行测定,仪器和试剂盒为ELX-800酶标仪(美国GE公司)和原装试剂盒。

1.3.3 两组治疗前后功能障碍、疼痛程度对比

分别于治疗前、治疗后6个月使用Oswestry功能障碍指数问卷(Oswestry dysfunction index questionnaire, ODI)^[8]、视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)评分^[9]进行评估,ODI共10方面,满分100分,数值越高则功能障碍越差;VAS满分10分,数值越高则疼痛程度越重。

1.3.4 两组并发症改善情况对比

由相关护理人员记录治疗期间两组患者感染、神经根损伤、腰背酸痛、固定物松动等情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 描述,并采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围手术期指标比较

与对照组比较,试验组手术总时长、透视时间、术中出血量、术后住院天数及骨折愈合时长更短,术中出血量更少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组CK、HMGB-1及TNF- α 水平变化比较

治疗后1,3 d,两组CK、HMGB-1及TNF- α 水平均明显上升,治疗7 d出现下降,且试验组上述指标

水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组ODI评分、VAS评分比较

治疗后6个月,两组ODI评分、VAS评分均明显降低,且试验组上述评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后ODI评分、VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Table 3 Comparison of ODI scores and VAS scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, min)

组别	n	ODI评分		VAS评分	
		治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照组	60	61.32±8.58	22.38±6.11 ^a	7.83±1.42	5.83±0.62 ^a
试验组	64	61.11±8.49	12.96±7.24 ^a	7.76±1.83	3.53±0.27 ^a
t值		0.136	7.803	0.236	27.070
P值		0.891	<0.001	0.813	0.001

注:同组间与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组并发症比较

试验组的并发症率比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表1 两组围手术期指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of perioperative indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术总时长(min)	术中出血量(ml)	住院天数(d)	术后骨折愈合时长(周)	透视时间(min)
对照组	60	59.63±18.28	204.86±86.59	14.26±6.73	8.52±2.47	1.28±0.47
试验组	64	66.65±16.29	45.55±25.45	6.88±2.57	6.08±1.15	1.05±0.33
t值		2.260	14.087	8.162	7.123	3.169
P值		0.025	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组治疗前后CK、HMGB-1及TNF- α 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the changes in CK, HMGB-1 and TNF- α levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK(U/L)				HMGB-1($\mu\text{g/L}$)				TNF- α ($\mu\text{g/L}$)			
		治疗前	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗前	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗前	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后7 d
对照组	60	98.83±23.53	275.33±47.83 ^a	350.19±50.33 ^{ab}	229.73±33.91 ^{abc}	3.88±0.73	12.69±1.91 ^a	15.45±1.88 ^{ab}	8.76±1.82 ^{abc}	322.52±38.82	396.59±43.43 ^a	440.53±45.85 ^{ab}	354.06±37.93 ^{abc}
试验组	64	95.26±23.55	185.29±38.27 ^a	201.83±48.58 ^{ab}	165.53±39.07 ^{abc}	3.67±0.81	6.93±1.75 ^a	8.72±1.43 ^{ab}	5.97±1.46 ^{abc}	323.14±38.92	360.97±40.52 ^a	400.73±42.57 ^{ab}	310.94±35.73 ^{abc}
t值		0.843	11.609	16.701	14.510	1.513	17.524	18.418	22.521	0.088	4.724	5.012	6.790
P值		0.400	<0.001	<0.001	<0.001	0.132	<0.001	<0.001	<0.001	0.929	<0.001	<0.001	<0.001

注:同组间与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗前1 d比较,^b $P < 0.05$;与治疗前3 d比较,^c $P < 0.05$ 。

表4 两组并发症比较[n(%)]

Table 4 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	感染	神经根损伤	腰背酸痛	固定物松动	总发生率
对照组	60	3(5.00)	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	9(15.00)
试验组	64	1(1.56)	0(0.00)	1(1.56)	0(0.00)	2(3.12)
χ^2 值						5.401
P值						0.020

3 讨论

既往胸腰椎骨折常使用切开椎弓根螺钉内固定治疗,但存在创伤大、康复慢等弊端。随着医学发展,微创小切口普通椎弓根螺钉固定术逐渐成为新选择,通过小切口植入并固定螺钉,可恢复脊柱稳定性和解剖结构;减少创伤与疼痛,实现快速康复与最佳疗效。研究显示,微创小切口椎弓根螺钉固定术通过1~2 cm切口,在有限空间操作,避免了大切口导致的组织损伤,保留了椎旁肌肉及软组织完整性,实现微创化,可促进早期康复训练及术后恢复;较传统切开术,其创伤小、出血少等优势显著^[10]。此外,微创小切口普通椎弓根螺钉固定术运用先进的器械技术,提高了手术的精准及稳定性,可确保术后脊柱稳定,减少矫正调整需求,加速恢复进程。

研究表明,手术创伤程度与术后炎症反应相关,较大的手术创伤会导致更严重的炎症反应,持续时间也更长,易引发疼痛、肌肉损伤和功能障碍,影响患者恢复及生活质量^[11]。故减少手术创伤、控制炎症是加速术后恢复的关键。郭杰等^[12]学者认为,胸腰椎骨折患者治疗后其炎症因子水平的降低提示着术后康复良好。故本文猜想炎症反应变化可作为评估术后损伤程度及疗效的参考指标。CK是一种广泛存在于人体组织中的酶,参与细胞能量代谢;CK升高提示组织损伤、免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞)的激活,CK水平变化可作为评估炎症反应的指标^[13]。HMGB-1是一种高度保守的核蛋白,在感染、损伤和炎症中均起重要作用;当细胞受损或坏死时,HMGB-1会被释放到细胞外,作为炎症介质参与免疫反应。研究表明,骨折后患者血清中HMGB-1水平升高,可能与骨折引起的炎症有关,随着治疗和病情改善,HMGB-1水平会逐渐降低^[14]。TNF- α 参与调节免疫及炎症反应,在胸腰椎骨折后,由于组织损伤和炎症反应,TNF- α 水平通常会升高^[15]。本次研究结果提示两种手术方法均会引起应激反应,但微创小切口普通椎弓根螺钉固定的炎症应激反应更低,术后损伤更小,间接说明监测血清炎症指标(如CK、TNF- α 、HMGB-1)对评估术后损伤程有重要意义。分析原因可能与微创小切口手术切口小、组织剥离少,从而引起的炎症应激反应较低有关。

综上所述,微创小切口普通椎弓根螺钉固定

治疗可显著降低胸腰椎骨折患者CK、HMGB-1及TNF- α 水平,促进患者术后恢复速度。

参考文献

- [1] 宋金岗. 经跗骨窦小切口入路钢板内固定治疗跟骨骨折的临床研究[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(S02): 65-66.
- [2] Li H, Wang Z, Zhao J, et al. Effects of unilateral and bilateral pedicle screw fixation on symptoms and quality of life of patients with lumbar degenerative diseases [J]. An J Transl Res, 2021, 13(5):5216-5223.
- [3] 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.
- [4] 白宇,庄小强,刘德淮. 微创经皮与传统切开椎弓根螺钉内固定治疗 Magerl A2、A3 型胸腰椎骨折疗效比较[J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(1):1-5.
- [5] 刘瑶瑶,辛晓玥,殷翔,等. 3D 打印技术在脊柱外科临床见习教学中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2019, 18(3):246-249.
- [6] 陈盈君,叶林辉,包先国,等. 腰椎管狭窄症患者血清 IL-1 α 、CRP、TNF- α 表达及其与 Oswestry 功能障碍指数的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(5):510-513.
- [7] 孙家安,李亚男,王肖虎,等. 经椎体成形术治疗老年胸腰椎骨折对患者手术创伤程度及脊柱功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2):318-321.
- [8] 汪晓宁,徐东,何燕飞,等. 经椎弓根螺钉内固定术与小切口 Wiltse 入路椎弓根螺钉内固定术治疗胸腰椎骨折的短期疗效比较[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(12):896-899.
- [9] 韦继刚,益小平. 皮质骨螺钉与椎弓根螺钉内固定在创伤性胸腰椎骨折手术中的临床应用对比[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(6):1234-1241.
- [10] 张世磊,丁子毅,高扬. 微创经皮单平面椎弓根螺钉与传统内固定系统治疗胸腰椎压缩骨折的疗效比较[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(2):307-311.
- [11] 欧利,秦克,杨子宵,等. 双氢青蒿素对甲型流感病毒 H1N1 诱导人支气管上皮细胞 TNF- α 和 IL-6 表达的影响及机制研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(2):171-177.
- [12] 郭杰,于利锋,孙巍,等. 经皮与微创小切口普通椎弓根螺钉固定术对胸腰椎骨折患者疗效和炎症因子的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(4):537-540.
- [13] 郎勇,冉迅,屈模英. 蒿本内酯对心肌缺血再灌注大鼠心肌损伤的影响[J]. 医学分子生物学杂志, 2020, 17(2):91-96+108.
- [14] 傅俊建,施艳,周春,等. 甲泼尼龙治疗对 RMPP 患儿凝血酶调节蛋白、sTREM-1 及 TNF- α 的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11):1959-1962.
- [15] Meng M, Wu Y, Chang Q. Study on the correlation of serum StRem-1 with TNF- α and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acta Med Mediterr, 2020, 36(1):483-487.

Hcy、维生素 B12 及叶酸在妊娠期亚临床甲状腺功能减退中的水平变化及临床意义

黄敏 曹雪珍 周芳焯*

[摘要] 目的 探究同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B12 及叶酸在妊娠期亚临床甲状腺功能减退(SCH)中的水平变化和临床意义。方法 选取 2021 年 7 月至 2023 年 2 月成都市第五人民医院收治的 58 例 SCH 患者为观察组,另选取同期 53 名甲状腺功能正常的妊娠期女性为对照组。比较两组 Hcy、维生素 B12、叶酸水平和甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)水平],使用 Spearman 相关性分析 Hcy、维生素 B12、叶酸与甲状腺功能减退之间的关系,使用 ROC 曲线分析 Hcy、维生素 B12、叶酸单独及联合检测 SCH 的诊断效能。结果 观察组 Hcy、TSH 水平比对照组高,维生素 B12、叶酸水平比对照组低,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组 FT3、FT4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经 Spearman 相关性分析显示:Hcy 与 TSH 水平呈正相关($r=0.536, P<0.05$),与 FT3、FT4、叶酸、维生素 B12 均呈负相关($r=-0.622, -0.517, -0.662, -0.574, P$ 值均 <0.05);叶酸与维生素 B12 呈正相关($r=0.632, P<0.05$),与 Hcy 呈负相关($r=0.704, P<0.05$),与 FT3、FT4、TSH 无相关性(P 值均 >0.05);维生素 B12 与 FT3、FT4 水平呈正相关($r=0.624, 0.528, P$ 值均 <0.05),与 TSH、Hcy 呈负相关($r=-0.643, -0.527, P$ 值均 <0.05),与叶酸无相关性($P>0.05$);ROC 曲线显示,Hcy、维生素 B12、叶酸检测诊断 SCH 的 AUC 值分别为 0.766、0.631、0.723,三者联合诊断 AUC 值为 0.901、灵敏度为 0.879、特异度为 0.902、95% CI 为 0.833~0.967,联合检测诊断效能高于三指标单独检测($P<0.05$)。结论 妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者 Hcy、维生素 B12、叶酸水平存在异常,检测上述指标水平可为临床评估、诊断病情提供依据。

[关键词] Hcy; 维生素 B12; 叶酸; 妊娠期; 亚临床甲状腺功能减退

The changes of Hcy, vitamin B12 and folic acid in Subclinical Hypothyroidism (SCH) during pregnancy and its clinical significance

HUANG Min, CAO Xuezheng, ZHOU Fangye*

(Department of Laboratory Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, China, 611130)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of homocysteine (Hcy) and vitamin B12 and folic acid in subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy and its clinical significance. **Methods** 58 SCH patients admitted to Chengdu Fifth People's Hospital from July 2021 to February 2023 were selected as the observation group, while another 53 pregnant women with normal thyroid function were selected as the control group. The levels of Hcy, vitamin B12 and TSH were compared between the two groups. Risk factors affecting SCH were analyzed using multiple logistic regression and the relationship between Hcy, vitamin B12, folic acid levels and thyroid function [thyroid stimulating hormone (TSH), serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) levels] between the two groups were compared. Spearman correlation was used to analyze the relationship between Hcy, vitamin B12 and folic acid and hypothyroidism. The ROC curve was used to analyze the diagnostic efficiency of Hcy, vitamin B12, TSH alone and combined detection of SCH. **Results** The levels of Hcy and TSH in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of vitamin B12 and folic acid were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$).

基金项目:四川省科技厅重点项目(22MZGC0239)

作者单位:成都市第五人民医院检验科,四川,成都 611130

*通信作者:周芳焯, E-mail: 345837400@qq.com

The comparison of the levels of FT3 and FT4 between the two groups did not show any statistically significant differences ($P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with TSH levels ($r=0.536, P<0.05$), and was negatively correlated with FT3, FT4, folate and vitamin B12 levels ($r=-0.622, -0.517, -0.662, -0.574, P<0.05$). TSH levels were positively correlated with FT3, FT4 and Hcy levels ($r=0.682, 0.575, 0.567$), and $P<0.05$, but had no correlation with folic acid and vitamin B12 ($P>0.05$). Vitamin B12 levels were positively correlated with FT3 and FT4 levels ($r=0.624, 0.528, P<0.05$), and negatively correlated with TSH and Hcy ($r=-0.643, -0.527, P<0.05$), but had no correlation with folate ($P>0.05$). The ROC curve showed that the AUC value of Hcy, vitamin B12 and folic acid for the diagnosis of SCH was 0.766, 0.631 and 0.723, respectively. The AUC value of the combined diagnosis of HCY, vitamin B12 and folic acid was 0.901, with a sensitivity of 0.879, specificity of 0.902, and a 95%CI of 0.833-0.967. The diagnostic efficiency of the combined detection was higher than that of the three indicators alone ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy may have abnormal levels of Hcy, vitamin B12, and folate. Detecting the levels of these indicators can serve as a basis for clinical evaluation and diagnosis of the condition.

[KEY WORDS] Hcy; Vitamin B12; FA; Pregnancy period; Subclinical hypothyroidism

妊娠期亚临床甲状腺功能减退(Subclinical Hypothyroidism, SCH)是指妊娠期女性体内促甲状腺素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平升高,导致甲状腺功能减退的一种内分泌疾病,其临床表现较少,可伴有妊娠期高血压、糖尿病等并发症^[1]。SCH发病率逐年上升,其不仅易对胎儿发育造成影响,还可增加母体早产、流产等不良妊娠结局的风险,因此及时准确诊断SCH对孕妇健康和胎儿发育有积极意义^[2]。维生素B12是妊娠期女性所必需维生素,有促进人体合成代谢的作用,维生素B12缺乏时可引起孕妇贫血、胎儿发育不良,同时还可导致同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)升高。Hcy为一种含硫氨基酸,其水平变化与叶酸、维生素B12有关,是冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的检测指标之一。SCH患者由于机体代谢降低,患者易并发高血压、冠心病等心血管疾病,导致Hcy水平发生变化^[3]。同时,随着妊娠期女性孕周增加,叶酸和维生素B12缺乏加重,进一步影响Hcy表达水平。有研究表明,SCH患者体内维生素B12、Hcy以及叶酸表达均呈异常水平^[4]。本研究拟分析妊娠期SCH患者体内Hcy、维生素B12和叶酸的水平变化及临床意义,报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2023年2月成都市第五人民医院收治的58例SCH患者为观察组,纳入标准:①观察组患者因体检或临床症状疑似甲状腺功能减退入院,且最终符合美国甲状腺协会SCH诊断标准,明确诊断为SCH^[5];②临床资料完整;

③血清游离甲状腺激素处于正常范围;④认知、交流能力正常;⑤患者及家属对本研究均知情同意。排除标准:①存在严重肝肾不全者;②妊娠前有甲状腺病史者;③存在其他内分泌疾病者;④临床资料缺失。观察组年龄平均(31.28±4.82)岁;平均孕周(29.46±2.07)w。选取同期53名甲状腺功能正常的妊娠期女性为对照组,年龄平均(30.65±2.84)岁,平均孕周(30.27±2.84)w。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。本研究经医院伦理审查委员会批准通过。

1.2 方法

于清晨均抽取受试者空腹静脉血5 mL,使用医用离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司,型号:JW-1044R 低温冷冻离心机)以3 500 r/min转速、离心半径10 cm、离心10 min后,分离上清液,−40℃下保存备用。采用化学发光免疫分析法检测维生素B12、叶酸、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺素(TSH)水平。维生素B12和叶酸试剂盒购自贝克曼库尔特有限公司(Beckman Coulter, Inc);游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺素(TSH)试剂盒均购自科美博阳诊断技术(上海)有限公司。采用酶循环法检测同型半胱氨酸(Hcy)水平,试剂盒购自迈克生物股份有限公司。

妊娠期亚临床甲状腺功能减退诊断标准^[6]: FT3、FT4水平处于正常范围,而TSH水平上升。FT3正常范围:4~10 pmol/L; FT4正常范围:9~25 pmol/L; TSH正常范围(参照妊娠期女性TSH正常范围):妊娠早期TSH:0.1~2.5 μIU/mL,妊娠中期:

0.2~3.0 μIU/mL, 妊娠晚期 TSH: 0.3~3.0 μIU/mL。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 行 *t* 检验; 采用 Spearman 相关性分析 Hcy、维生素 B12、叶酸水平与甲状腺功能减退之间的关系; 采用 ROC 曲线及曲线下面积 (AUC) 分析 Hcy、维生素 B12、叶酸检测对 SCH 的诊断价值; 均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Hcy、维生素 B12、叶酸水平比较

观察组 Hcy 水平比对照组高, 维生素 B12、叶酸水平比对照组低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 Hcy、维生素 B12、叶酸、水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of Hcy, vitamin B12, folic acid, and levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(μmol/L)	维生素 B12(pg/mL)	叶酸(ng/mL)
对照组	53	7.61±1.85	457.61±131.25	12.06±5.19
观察组	58	17.48±2.67	401.64±124.76	9.32±4.17
<i>t</i> 值		22.433	2.302	3.078
<i>P</i> 值		<0.001	0.023	0.003

2.2 两组甲状腺功能比较

观察组 TSH 水平比对照组高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 FT3、FT4 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 观察组 Hcy、维生素 B12 和 TSH 与甲状腺功能减退的相关性分析

Hcy 与 TSH 水平呈正相关, 与 FT3、FT4、叶酸、维生素 B12 均呈负相关; 叶酸与维生素 B12 呈正相

表 2 两组甲状腺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	TSH(uIU/mL)	FT3(pmOL/L)	FT4(pmOL/L)
对照组	53	2.34±1.08	4.03±0.69	12.86±1.54
观察组	58	6.73±0.95	4.15±0.27	13.26±1.75
<i>t</i> 值		22.781	1.226	1.273
<i>P</i> 值		<0.001	0.223	0.206

关, 与 Hcy 呈负相关, 与 FT3、FT4、TSH 无相关性; 维生素 B12 与 FT3、FT4 水平呈正相关, 与 TSH、Hcy 呈负相关, 与叶酸无相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 Hcy、维生素 B12、叶酸检测及联合检测的诊断价值

ROC 曲线显示, Hcy、维生素 B12、叶酸检测三者联合诊断 AUC 值为 0.901、灵敏度为 0.879、特异度为 0.902 优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

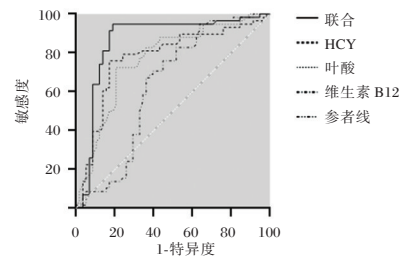


图 1 Hcy、维生素 B12、叶酸检测及联合检测的诊断价值
Figure 1 Diagnostic value of Hcy, vitamin B12, folic acid detection and combined detection

3 讨论

亚临床甲状腺功能减退是指患者不存在明显甲减症状, 而体内 TSH 含量升高, FT3 和 FT4 含量处于正常水平。妊娠期女性由于体内甲状腺激素

表 3 观察组 Hcy、维生素 B12 和叶酸与甲状腺功能减退的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between Hcy, vitamin B12, folic acid and hypothyroidism in the observation group

类别	FT3		FT4		TSH		叶酸		维生素 B12		Hcy	
	<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>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Hcy	-0.622	<0.05	-0.517	<0.05	0.536	<0.05	-0.662	<0.05	-0.574	<0.05	1.000	1.000
叶酸	0.135	0.788	0.246	0.531	0.085	0.326	1.000	1.000	0.632	<0.05	-0.704	<0.05
维生素 B12	0.684	<0.05	0.528	<0.05	-0.643	<0.05	0.125	0.759	1.000	1.000	-0.527	<0.05

表 4 Hcy、维生素 B12、叶酸检测及联合检测的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of Hcy, Vitamin B12, folic acid detection and combined detection

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度	<i>P</i> 值
叶酸	0.723	0.618~0.826	19.17 μmol/L	0.827	0.758	<0.001
维生素 B12	0.631	0.526~0.737	265.14pg/mL	0.700	0.714	0.014
Hcy	0.766	0.677~0.854	5.26 mLU/L	0.686	0.724	<0.001
联合	0.901	0.833~0.967		0.902	0.879	<0.001

分泌增加和人绒毛膜促性腺激素刺激,导致TSH水平升高,同时期母体对甲状腺激素需求增加,因此易导致妊娠期女性发生SCH。据相关研究表明,SCH可引起孕妇流产、妊娠期高血压以及糖代谢异常等并发症^[7-8]。由于胎儿甲状腺功能未发育完全需依赖于母体,母体甲状腺功能减退亦影响胎儿神经系统、视觉及运动功能的发育^[9]。因此,若SCH不及时采取治疗,不仅会损害母体健康,还可能影响胎儿神经系统等功能发育。故及早诊断并进行干预对母体及胎儿生长发育均具有重要意义。目前SCH诊断以实验室检查为主,包括TSH、FT3、FT4、Hcy水平检测等。

相关研究表明,SCH患者体内Hcy水平升高、维生素B12水平下降^[10-11]。本研究结果显示,SCH患者Hcy水平高于对照组,而维生素B12含量低于对照组,与王秀丽等人的研究结论一致^[12]。说明SCH患者体内Hcy和维生素B12水平表达异常。分析原因可能是:SCH可影响孕妇体内Hcy和维生素B12代谢途径,导致Hcy代谢受阻在孕妇体内积累而水平上升,维生素B12则吸收不足而水平下降。维生素B12缺乏时孕妇出现面色苍白、乏力等贫血表现,影响母体和胎儿之间氧气及营养物质交换,使胎儿生长发育受阻。维生素B12作为酶因子参与Hcy甲基化作用过程,对Hcy代谢起重要作用,维生素B12缺乏时,Hcy代谢受到抑制,进而使Hcy水平升高。有研究表明,Hcy水平与甲状腺疾病有密切联系,甲亢患者Hcy水平较低,甲减患者Hcy水平则升高^[13-14]。这是由于Hcy是心血管疾病的检测指标之一,SCH患者由于妊娠期高血压、心功能不全等心血管疾病影响发生甲减,导致Hcy水平上升。杨慧燕等^[15]的研究中,SCH患者TSH、总胆固醇、三酰甘油等水平均高于同期健康孕妇。本研究结果与上述杨慧燕等人的研究结果相似。

为进一步明确维生素B12、Hcy和叶酸水平与甲状腺功能减退的关系,本研究经Spearman相关性分析得出Hcy与TSH水平呈正相关,与FT3、FT4、叶酸、维生素B12均呈负相关;叶酸与维生素B12呈正相关,与Hcy呈负相关;维生素B12与FT3、FT4水平呈正相关,与TSH、Hcy呈负相关。说明维生素B12、Hcy和叶酸水平与SCH有一定相关性,与魏占超等^[16]的研究结果一致。甲状腺功能的异常可能影响维生素B12和叶酸的吸收和利用,两者均参与Hcy代谢,进而影响Hcy的水平;反之,Hcy

和维生素B12、叶酸的水平变化也可能对甲状腺功能产生一定的影响,进而影响FT3、FT4、TSH水平。进一步ROC曲线结果显示,维生素B12、Hcy和叶酸水平检测及联合诊断AUC均>0.5,且联合诊断AUC最高,表明三者可作为SCH的诊断指标,具有较好的诊断效能,且联合诊断效能更佳。

综上所述,SCH患者Hcy、维生素B12、叶酸水平存在异常,检测上述指标水平可为临床评估、诊断病情提供依据。

参考文献

- [1] Ross DS. Treating hypothyroidism is not always easy: When to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy [J]. *J Intern Med*, 2022, 291(2): 128-140.
- [2] 张强, 霍占江, 田亮, 等. 细胞角蛋白19通过调控MAPK和PTEN通路促进甲状腺癌细胞的增殖、侵袭及转移[J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(5): 399-402.
- [3] 王丽兰, 刘慧, 王逸君, 等. Apo-B、Hcy、Apo-A预测慢性心力衰竭疗效价值及生存状况分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(8): 1420-1423.
- [4] 刘贵, 唐乾坤, 郑歆蕾. 妊娠期甲状腺功能减退症患者血清TSH和VB12及Hcy表达水平及其与妊娠结局的关系[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(12): 1576-1579.
- [5] Ruderich F, Feldkamp J. Subklinische Hypothyreose [Subclinical hypothyroidism] [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2022, 147(6): 289-294.
- [6] 吕奇凤. 不同孕期孕妇甲状腺激素水平分析及参考区间的研究[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(11): 67-69.
- [7] 张城玮, 张晓剑, 黄继胜, 等. Galectin-3、FT-4/FT-3联合检测在甲状腺结节良恶性鉴别诊断中的应用[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(5): 83-87.
- [8] 邓彬, 胡代星, 苏新良. 甲状腺外科青年医师培养之路[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2020, 19(9): 1079-1082.
- [9] 王凯亮, 朱海清, 韩旻, 等. 妊娠期妇女甲状腺功能减退对妊娠结局及子代智力的影响[J]. *中国医刊*, 2020, 55(2): 139-142.
- [10] 张迪迪, 张晨阳, 孙广增. 甲状腺腺叶切除术对甲状腺癌患者血清相关激素水平及预后的影响[J]. *实用临床医学*, 2021, 22(3): 26-28+32.
- [11] Pyun JM, Park YH, Kim S. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(2): 757-762.
- [12] 王秀丽, 颜珊, 方建红. 妊娠合并甲状腺功能减退症患者血清TSH、叶酸、Hcy表达水平及其临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(3): 240-242.
- [13] 杨芳, 檀增桓, 高素文, 等. IL-8、脂联素、Hcy在T2DM合并甲状腺功能亢进患者中的表达及相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(4): 615-619+656.

(下转第1039页)

三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石的疗效以及对血清CRP、LPS和PCT的影响

李明谦* 魏军利 梁鹏 郝艳君 张赛

[摘要] **目的** 探讨三金汤联合输尿管软镜碎石取石术(FURL)在输尿管上段嵌顿性结石中的应用效果以及对血清C-反应蛋白(CRP)、内毒素(LPS)和血清降钙素原(PCT)的影响。**方法** 选取2020年10月至2022年7月磁县人民医院收治的80例输尿管上段嵌顿性结石患者,随机将患者分为两组,FURL组($n=40$)行单纯FURL治疗,联合组($n=40$)行FURL联合三金汤治疗。记录两组的治疗疗效、清石效果、炎症指标(CRP、LPS和PCT)和术后并发症并进行比较。**结果** 术后2周,联合组患者临床疗效为92.86%,高于FURL组的71.42%,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组患者的术后3d、术后1个月和术后3个月的清石率均高于FURL组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后,两组的炎症水平均较术前升高,但联合组均低于FURL组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组的术后出血、输尿管穿孔和结石上移并发症发生率为10.00%,低于FURL组的27.50%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 三金汤联合FURL治疗输尿管上段嵌顿性结石具有较好疗效,术后结石清除率较高,可以较好地改善机体的炎症状态,减少术后并发症的发生。

[关键词] 输尿管上段嵌顿性结石;三金汤;输尿管软镜碎石取石术

Curative effect of Sanjin Decoction combined with flexible ureteroscopic lithotripsy and its influences on serum CRP, LPS and PCT in impacted proximal urethral calculi

LI Mingqian*, WEI Junli, LIANG Peng, HAO Yanjun, ZHANG Sai

(Department of General Surgery, Cixian County People's Hospital, Handan, Hebei, China, 056500)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application effect of Sanjin Decoction combined with flexible ureteroscopic lithotripsy (FURL) in impacted proximal urethral calculi and its influences on serum C-reactive protein (CRP), endotoxin (LPS) and procalcitonin (PCT). **Methods** A total of 80 patients with impacted proximal urethral calculi who were admitted to Cixian County People's Hospital from October 2020 to July 2022 were enrolled. They were randomly divided into two groups: the FURL group ($n=40$, FURL) and the combination group ($n=40$, FURL combined with Sanjin Decoction). The curative effect, stone clearance effect, inflammatory indexes [C-reactive protein (CRP), lipopolysaccharide (LPS), procalcitonin (PCT)] and postoperative complications in the two groups were recorded and compared. **Results** At 2 weeks after surgery, the clinical curative effect in the combination group was better than that in the FURL group, with a statistically significant difference (92.86% vs 71.42%, $P<0.05$). Stone clearance rates at 3 days, 1 month, and 3 months after surgery were higher in the combination group compared to the FURL group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Following surgery, the inflammatory factor level in both groups increased, but it was lower in the combination group than in the FURL group ($P<0.05$). The incidence of complications (postoperative bleeding, ureteral perforation, calculi migration) in the combination group was lower than in the FURL group, with a statistically significant difference (10.00% vs 27.50%, $P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of Sanjin Decoction combined with FURL is good for impacted proximal urethral calculi, with high postoperative

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(3602012)

作者单位:磁县人民医院普外科,河北,邯郸 056500

*通信作者:李明谦, E-mail: py2k8333@126.com

stone clearance rate. This combined therapy can improve the inflammatory state and reduce the occurrence of postoperative complications.

[KEY WORDS] Impacted proximal urethral calculi; Sanjin Decoction; FURL

输尿管结石是泌尿系统最常见的疾病之一,是由于肾脏结石下落,排入输尿管,无法正常排出,嵌顿于输尿管中所致^[1-2]。结石会引发患者尿路阻塞,导致剧烈疼痛、肾积水、泌尿道感染和不同程度的肾功能障碍,进而导致机体产生免疫应激反应,造成输尿管壁的病理损害^[3]。临床治疗输尿管结石的原则是去除上尿路梗阻,帮助患者缓解上尿路扩张和尿液积聚症状,针对患者感染情况进行针对性控制,然后进行治疗以消除结石^[4]。随着医学发展不断进步,微创技术已广泛应用于临床手术中。目前输尿管软镜碎石取石术(flexible ureteroscopy lithotripsy, FURL)已经成为输尿管上段嵌顿性结石治疗的常用方法^[5],但患者术后仍无法避免较高的术后并发症发生^[6]。三金汤为中药方剂^[7],方中主要含有金钱草和海金沙,有清热利湿、通淋排石之效。对此,本研究针对行FURL治疗的输尿管上段嵌顿性结石患者术后加用三金汤,观察其应用疗效及对血清CRP、LPS和PCT的影响,以期为临床治疗提供一定的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月至2022年7月磁县人民医院收治的80例输尿管上段嵌顿性结石患者,纳入标准:①经影像学诊断为输尿管上段嵌顿性结石;②患者均接受手术方案且美国麻醉师协会(ASA)分级均为I~II级^[8];③所有患者均为初次进行输尿管结石手术;④患者均为单侧输尿管结石。排除标准:①患者有精神疾病,具有严重的交流障碍;②患有凝血功能障碍;③合并有恶性肿瘤;④患者输尿管存在先天性或是病理性的畸形。随机将患者分为两组,两组均纳入40例患者,联合组患者的平均年龄为(42.54±11.07)岁,其中男性23例,女性17例,平均病程为(4.26±1.33)年,患者结石平均直径为(2.17±0.71)cm。FURL组患者的平均年龄为(42.61±11.21)岁,其中男性24例,女性16例,平均病程为(4.19±1.41)年,患者结石平均直径为(2.19±0.68)cm,两组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

准通过,患者及家属了解并知情同意研究内容。

1.2 治疗方法

FURL组行FURL:在手术前详细询问患者的病史,确定操作方式,安抚患者的情绪,消除恐惧。患者术前禁食禁饮,所有患者都通过脊髓麻醉麻醉。麻醉后,放置斜仰卧开石位置,将尿道导管插入输尿管,并注入正常生理盐水以建立人工肾积水。采用留置导管、固定输尿管导管和外部输液泵来控制人工肾积水的程度。将导管在输尿管软镜观察下放入肾骨盆中,并导管放置输尿管软镜,到达目标位置后,将输尿管软镜沿着导管放置,肉眼观察输尿管结石位置,发现结石后,从结石的边缘开始,将200 μm钬激光光纤插入软镜通道中进行碎石。使用钬激光将结石碎至2 mm以下,取出碎石。仔细检查整个输尿管没有受伤,确认没有明显的残留结石后,将输尿管镜退出,留置双J管和导管,术后1~3 d内取出。术后对患者持续进行抗感染治疗5~7 d,注意多补充水分帮助碎石排出体外。

联合组患者在行FURL后加用三金汤,每日1剂,水煎150~250 mL,分2次服,连服10 d为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标

①比较两组输尿管上段嵌顿性结石患者的临床疗效^[9],术后1个月评估患者的临床治疗有效率,痊愈:输尿管结石患者恶心呕吐、肾绞痛、血尿、尿频尿急等临床症状基本改善或消除;显效:患者恶心呕吐、肾绞痛、血尿、尿频尿急等临床症状改善程度 $>70%$;有效:患者恶心呕吐、肾绞痛、血尿、尿频尿急等临床症状改善程度 $<70%$ 且 $>30%$;无效:患者患者恶心呕吐、肾绞痛、血尿、尿频尿急等临床症状未改善甚至加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100%$ 。②比较两组输尿管上段嵌顿性结石患者的清石效果,分别于术后3 d、1个月、3个月时行尿路平片(KUB)联合B超检查评估残余结石情况计算结石排净率,结石排净率=(手术前结石大小-手术后结石大小)/手术前结石大小 $\times 100%$ 。③比较两组输尿管上段嵌顿性结石患者术前和术后3 d的炎症指标水平,包括C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、内毒素(lipopolysaccharide, LPS)

和血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。分别于术前及术后1 d抽取患者静脉血,将血液样本离心(转速3 000 r/min,离心半径15 cm,时间15 min)后取血清送检,采用酶联免疫吸附法检测LPS,采用化学发光法检测PCT,采用免疫比浊法检测CRP。④比较两组输尿管上段嵌顿性结石患者的术后并发症情况,包括术后出血、输尿管穿孔和结石上移。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,结石排净率采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

术后2周,联合组临床疗效高于FURL组,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 curative effect between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
联合组	40	17(42.50)	11(27.50)	10(25.00)	2(5.00)	38(95.00)
FURL组	40	7(17.50)	16(40.00)	9(22.50)	8(20.00)	32(80.00)
χ^2 值						4.114
P 值						0.043

2.2 两组清石效果比较

联合组术后3 d、术后1、3个月的清石率高于FURL组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组炎症指标水平比较

术前,两组炎症水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后,两组CRP、LPS水平均较术前升高,PCT水平较术前降低,联合组的炎症水平低于FURL组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组术后并发症发生率比较

联合组患者的术后出血、输尿管穿孔和结石

表2 两组清石效果比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 2 Comparison of stone clearance effect between the two groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	术后3 d	术后1个月	术后3个月
联合组	40	78.28 \pm 5.25	84.21 \pm 4.23 ^a	91.05 \pm 5.38 ^{ab}
FURL组	40	69.47 \pm 4.36	75.23 \pm 4.89 ^a	86.37 \pm 5.74 ^{ab}
t 值		8.165	8.764	3.762
P 值		0.000	0.000	0.000

注:和术后3 d相比,^a $P < 0.05$,和术后1个月相比,^b $P < 0.05$ 。

上移并发症发生率低于FURL组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组术后并发症发生率比较 [$n, (\%)$]

Table 4 Comparison on incidence of postoperative complications between the two groups [$n, (\%)$]

组别	n	术后出血	输尿管穿孔	结石上移	总并发症发生率
联合组	40	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)
FURL组	40	3(7.50)	5(12.5)	3(7.50)	11(27.50)
χ^2 值					4.021
P 值					0.045

3 讨论

输尿管结石临床上有多种诱发因素,是泌尿外科常见疾病^[10]。嵌顿性结石的形成主要是由固体结晶晶体跟随尿液进入输尿管中累积变大或是肾部结石击落后下坠形成,手术是输尿管结石主要的治疗手段^[11]。研究^[12]显示,出血、感染和残留结石等症状均为患者术后常见并发症,会给患者带来疼痛不适等症状,影响患者情绪和正常生活,故输尿管上段嵌顿性结石术后治疗护理十分必要。尿路结石在中医学中为“石淋”^[13],病机为肾虚和下焦湿热,患者肾虚为本,湿热为标,中医治疗原则为清热解毒、除湿止痛、行气导滞,以达到排石的目的。三金汤具有清热除湿、通淋排石功效,在治疗尿路结石中广泛应用,且有较好疗效^[14]。本研究主要探讨三金汤联合FURL治疗输尿管上段嵌顿性结石的临床疗效。

本研究结果说明三金汤联合FURL确实可以

表3 两组的炎症指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammation indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		LPS(EU/L)		PCT(ng/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
联合组	40	12.87 \pm 1.74	14.07 \pm 1.67 ^a	36.54 \pm 4.35	85.45 \pm 7.32 ^a	21.53 \pm 3.58	25.25 \pm 4.33 ^a
FURL组	40	12.66 \pm 1.57	18.21 \pm 2.51 ^a	35.17 \pm 4.19	101.85 \pm 10.91 ^a	21.46 \pm 3.61	29.17 \pm 7.42 ^a
t 值		0.567	8.685	1.435	7.895	0.087	2.886
P 值		0.573	0.000	0.155	0.000	0.931	0.005

注:和术前相比,^a $P < 0.05$ 。

加快术后体内结石的排除速率。现代药理研究表明,金钱草会使尿液的pH值升高,还可以增加输尿管动作电位,从而产生利尿作用,帮助患者术后输尿管内的残余碎石排出体外。鸡内金为一种消食中药,具有提升胃肠功能、通淋化石的功效。

本研究结果显示,联合组患的炎症指标改善情况更好,分析为CRP是临床常用的急性期蛋白,可以通过标记受损细胞来介导吞噬作用的启动,会随着机体炎症或感染的发生而升高,在临床判断炎症状态中具有重要作用,LPS可以通过激活模式识别受体来刺激局部或全身炎症,引发一系列的感染性疾病,对宿主具有毒性作用。若机体出现感染,血液中PCT水平会有较大变化,呈现显著上升状态,因此PCT常用于炎性疾病感染检测中^[15]。本研究结果显示,联合组患者的CRP、LPS和PCT水平均低于FURL组。三金汤方中金钱草和海金沙可以清热利湿、通淋排石。车前子和木通有消肿止痛、利尿止血之效。因此,FURL术后加用三金汤有助于防止尿道感染,促进患者恢复。

本研究结果显示,联合组的术后出血、输尿管穿孔和结石上移并发症发生率低于FURL组患者。分析为联合组患者在采用了FURL的基础上加用了三金汤,可以帮助患者舒缓疼痛、强化尿路肌肉蠕动功能,从而加快碎石排出,降低术后并发症发生率。且联合组三金汤为中药方剂治疗,较为保守,对患者机体无损伤,且可以滋养患者机体,标本合治。机体创伤小、治疗效果显著,故并发症发生率低。

综上所述,三金汤联合FURL治疗输尿管上段嵌顿性结石具有较好疗效,患者的术后结石清除率较高,可以较好地改善机体的炎症状态,降低并发症发生率,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 曹彬,黄红星,黄亚强,等.血清PCT、CRP、LPS预测肾盂及输尿管结石患者术后泌尿系统感染的应用价值及风险因素分析[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(6):435-438.
- [2] 孙柳静,朱喜山.输尿管镜碎石加支架管置入对术后上尿路结石自行排出的影响[J].江苏医药,2021,47(5):512-515.
- [3] 刘俊炜,杨嗣星.输尿管结石术后发生输尿管狭窄的机制及相关危险因素分析[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(6):478-482.
- [4] 汪磊,魏勇,董玉花,等.体外冲击碎石术、输尿管硬镜钬激光碎石术及经皮肾镜取石术治疗输尿管上段结石的疗效对比分析[J].川北医学院学报,2021,36(7):894-897.
- [5] 古月,魏仁波,严沁,等.输尿管上段结石微通道经皮肾镜和经尿道输尿管软镜钬激光碎石术对患者肾功能、血流动力学及血气指标的影响[J].实用医院临床杂志,2022,19(4):64-67.
- [6] 陆兵,徐宏博,李鹏,等.输尿管硬镜联合软镜碎石取石术治疗老年输尿管结石有效性及术后发生SIRS的Logistic回归分析[J].中国老年学杂志,2023,43(1):106-110.
- [7] 郝少东,李月廷,杨闪闪.基于数据挖掘的中药专利复方治疗胆结石的用药规律分析[J].天津中医药大学学报,2022,41(4):507-512.
- [8] 邓胜玲.手术室无缝隙护理联合自控静脉镇痛对剖宫产产妇应激反应的影响[J].国际护理学杂志,2019,38(16):2367-2640.
- [9] 那彦群,孙光.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [10] 韩鑫,任静.经皮肝胆道镜钬激光与气压弹道碎石取石术治疗肝内外胆管结石疗效分析[J].海南医学,2021,32(6):738-741.
- [11] 薛晨.输尿管结石合并高血压患者经输尿管镜下钬激光碎石术治疗的临床治疗效果[J].山西医药杂志,2022,51(20):2364-2367.
- [12] 叶伟峰,邵法明,吴立武.加减石韦散对输尿管镜钬激光碎石术后患者肾功能及炎症指标的影响[J].新中医,2020,52(2):47-49.
- [13] 王建卫,王强,李鼎,等.排石汤联合ESWL对输尿管结石患者临床疗效及炎症因子表达的影响[J].湖北中医药大学学报,2021,23(6):77-79.
- [14] 梁柏庆,蔡泽锋,赵冬.三金排石颗粒对气滞血瘀型输尿管结石患者行输尿管镜下钬激光碎石术后排石疗效的影响[J].广州中医药大学学报,2022,39(4):782-786.
- [15] 陈丽英,张彩虹,卞阳阳,等.血必净注射液联合参附注射液治疗脓毒性休克阳气暴脱证疗效观察及对血清炎症指标和心肌损伤标志物的影响[J].河北中医,2021,43(5):762-766.
- [14] 陈永连,吕庆国,吴宇超,等.成都市成人碘营养及甲状腺疾病患病情况的调查研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(4):649-655.
- [15] 杨慧燕,李燕燕,金婷婷,等.妊娠期甲状腺功能减退孕妇促甲状腺素水平对母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(2):214-217.
- [16] 魏占超,赵志玲,孟彤,等.妊娠期甲状腺功能减退症患者血清维生素B12、Hcy水平变化及对妊娠结局的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(8):1720-1725.

(上接第1035页)

布地奈德、特布他林、异丙托溴铵雾化对哮喘患儿影响

胡楠* 王燕 黄莲

[摘要] **目的** 研究布地奈德、特布他林、异丙托溴铵雾化吸入对哮喘患儿影响。**方法** 选择彭州市人民医院2018年1月至2020年12月收治的哮喘患儿120例,按随机数表法分为观察组和对照组各60例,其中对照组使用布地奈德+特布他林雾化吸入治疗,观察组在对照组基础上加用异丙托溴铵雾化吸入治疗,均连续治疗7 d。观察两组患儿治疗前后肺功能指标为用力肺活量(FVC)、第1s用力呼气容积(FEV1)、最大呼气流量(PEF)、血清免疫球蛋白M(IgM)、血清免疫球蛋白G(iIgG)、血清免疫球蛋白A(IgA)、痰液及血清中嗜酸性粒细胞(EOS)和嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)含量,统计治疗后气喘消失、咳嗽消失、哮喘音消失及住院时间,并于治疗后实施为期6月(截止2021年6月)随访调查,采用儿童哮喘控制测试量表(C-ACT)记录疾病控制情况。**结果** 观察组治疗后FVC、FEV1、PEF均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后IgM、IgG、IgA含量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后痰诱导液及血清中EOS、ECP含量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后气喘消失、咳嗽消失、哮喘音消失、住院时间均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组随访3月哮喘控制情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组随访6月哮喘控制情况相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 哮喘患儿使用布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗能有效改善患儿肺功能、血清免疫球蛋白含量及气道炎症反应,进而缩短临床症状缓解时间,并在一定程度上改善疾病控制情况。

[关键词] 哮喘;雾化吸入;布地奈德;特布他林;异丙托溴铵

Effects of nebulization of budesonide, terbutaline and ipratropium bromide on children with asthma

HU Nan*, WANG Yan, HUANG Lian

(Department of Pediatrics, Pengzhou People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 611930)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of budesonide combined with terbutaline and ipratropium bromide nebulized inhalation on immune function and lung function in children with asthma. **Methods** 120 children with asthma admitted to Pediatrics of Pengzhou People's Hospital from January 2018 to December 2020 were selected. They were divided into two groups: an observation group and a control group with 60 cases each based on the random number table. The control group received budesonide + terbutaline nebulized inhalation treatment, while the observation group was treated with ipratropium bromide nebulized inhalation on the basis of the control group, and the treatment was continuous for 7 days. Lung function indexes of both groups were observed before and after treatment: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), maximum expiratory flow (PEF), serum immunoglobulin M (IgM), serum immunoglobulin G (iIgG), serum immunoglobulin A (IgA), eosinophils (EOS) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in sputum and serum, statistics of asthma disappeared, cough disappeared, wheezing disappeared and hospitalization post-treatment were recorded. A 6-month follow-up survey (as of June 2021) was carried out, and the childhood asthma control test scale (C-ACT) was used to monitor disease control. **Results** After treatment, the FVC, FEV1 and PEF of the observation group were all higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), and the levels of IgM, IgG and IgA in the observation group were higher

基金课题:湖北省青年人才项目(WJ2019H162)

作者单位:彭州市人民医院儿科,四川,成都611930

*通信作者:胡楠, E-mail:50655045@qq.com

than those of the control group after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Sputum induction in the observation group after treatment showed lower contents of EOS and ECP in both the liquid and serum compared to the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the observation group experienced disappearance of asthma, cough, wheezing, as well as a shorter hospital stay compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The observation group also demonstrated better asthma control during the 3-month follow-up period compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). During the 6-month follow-up period, the asthma control situation was similar between the two groups, with not statistically significant difference ($P>0.05$).

Conclusion The use of budesonide combined with terbutaline and ipratropium bromide, in nebulized inhalation therapy for children with asthma can effectively enhance the children's lung function, serum immunoglobulin levels and reduce airway inflammation. This, in turn, can shorten the time needed for clinical symptom relief and improve disease control to some extent.

[KEY WORDS] Asthma; Nebulized inhalation; Budesonide; Terbutaline; Ipratropium bromide

哮喘是由多种细胞、细胞因子及炎症因子参与的呼吸系统炎症性疾病,其作为儿科门诊常见疾病之一,在儿童各年龄段均可发生,但学龄前儿童患病率低于学龄儿童及青少年,且随着近年气候、环境不断变化,发病率呈上升趋势^[1-2]。目前,临床对哮喘患儿治疗主要采取吸入性药物进行治疗,糖皮质激素作为分级治疗基础药物可有效减轻气道炎症反应,但长期吸入会易产生耐药性^[3]。近年为提高药物治疗效果,已有多项临床研究证实联合用药药效较佳,但其治疗后疾病仍易反复发作^[4-5]。异丙托溴铵作为缓解用M受体阻断剂,能选择性阻断气道平滑肌M受体,增强哮喘药物治疗效果^[6]。因此,本研究对哮喘患儿采用布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗,观察其治疗后对患儿免疫功能和肺功能影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择彭州市人民医院2018年1月至2020年12月收治的哮喘患儿120例,按随机数表法分为观察组和对照组各60例,对照组男38例,女22例;平均年龄(6.81 ± 2.55)岁;平均体重(21.33 ± 5.92)kg;平均病程(3.52 ± 1.16)年。观察组男40例,女20例;平均年龄(6.33 ± 2.41)岁;平均体重(22.04 ± 5.17)kg;平均病程(3.48 ± 1.21)年。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。纳入标准:①均符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[7]中儿童支气管哮喘临床诊断标准;②年龄在3~14岁之间,男女不限;③治疗依从性较好,监护人能按时按规定监督患儿服药,均未出现自行停药、减量等现象;排除标准:①基础肺功能出现严重

损害;②入组前均未接受相关治疗(短效支气管舒张剂、长效 β_2 受体激动剂、糖皮质激素类药物等);④入组前2周内存在严重全身感染,如:严重呼吸道感染、真菌感染、肺结核等;⑤过敏体质,对治疗药物已知成分过敏。患儿监护人知情并自愿参与本研究;研究经院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患儿入组后均实施吸氧、止咳化痰、纠正酸中毒、抗感染等常规治疗,其中对照组使用布地奈德混悬液(1.0 mg/次)联合特布他林雾化液(2.5 mg/次)于面罩+氧气雾化吸入,氧流量为5~7 L/min,吸入时间为5~10 min,2次/d;观察组则在此基础上加用异丙托溴铵,并按1.25 mg/次雾化吸入,两组患儿均连续治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能

治疗前后采用肺功能检测仪(日本福田产业株式会社,型号:St-75)分别测试两组患儿肺功能,包括:肺功能指标为用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1 s用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV1)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)。

1.3.2 免疫功能

治疗前后分别取患儿空腹静脉血2 mL,离心(3 000 r/min, 10 min)后取血清,采用免疫比浊法测定血清中免疫球蛋白含量,即:血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)。

1.3.3 气道炎症反应

治疗前后分别对患儿进行痰诱导,并抽取空

腹外周静脉血 3 mL,依次检查痰液及血清中嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(Eosinophilic cationic protein, ECP)含量,均采用酶联免疫吸附实验测量,试剂盒购于上海心语生物科技有限公司。

1.3.4 临床症状缓解时间及哮喘控制情况

治疗后分别统计两组患儿气喘消失、咳嗽消失、哮鸣音消失及住院时间,并于治疗后实施为期6月(截止2021年6月)随访调查,分别于治疗3月、6月观察两组患儿疾病控制情况,其中量表评价采用儿童哮喘控制测试量表(Children-Asthma control test, C-ACT)^[8],该量表评价过程有患儿监护人辅助完成,采取0~3分制,分数越高控制情况越好,具体控制情况分为:控制23~27分,部分控制为20~22分,未控制为19分及以下。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐时,两组

间比较采取 t 检验;计数资料采以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;所有检测均为双侧检验,并以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后肺功能比较

观察组治疗后FVC、FEV1、PEF均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患儿治疗前后免疫功能比较

观察组治疗后IgM、IgG、IgA含量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患儿治疗前后气道炎症反应比较

观察组治疗后痰诱导液及血清中EOS、ECP含量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患儿治疗后临床症状恢复时间比较

观察组治疗后气喘消失、咳嗽消失、哮鸣音消失、住院时间均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表1 两组患儿治疗前后肺功能指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of lung function indexes of the two groups of children before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC(%)		FEV1(L)		PEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	53.87±11.12	83.53±11.60 ^a	1.53±0.33	2.47±0.20 ^a	72.38±10.12	90.13±10.30 ^a
对照组	60	53.15±11.24	75.57±12.04 ^a	1.61±0.36	2.15±0.29 ^a	73.45±10.84	82.53±12.47 ^a
t值		0.353	3.688	1.269	7.036	0.559	3.640
P值		0.725	≤0.001	0.207	≤0.001	0.577	≤0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$

表2 两组患儿治疗前后免疫球蛋白指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of immunoglobulin indexes in the two groups of children before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgM($\rho/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		IgG($\rho/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		IgA($\rho/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	1.27±0.52	1.75±0.98 ^a	11.30±2.35	15.15±2.37 ^a	3.28±1.49	3.97±1.14 ^a
对照组	60	1.25±0.44	1.44±0.56 ^a	12.01±2.44	13.88±3.23 ^a	3.13±1.51	3.46±1.32 ^a
t值		0.227	2.127	1.623	2.456	0.621	2.265
P值		0.820	0.036	0.107	0.016	0.536	0.025

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后气道炎症反应比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of airway inflammation between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	痰诱导液				血清			
		EOS($\times 10^9/\text{L}$)		ECP(ng/L)		EOS($\times 10^9/\text{L}$)		ECP(ng/L)	
		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	60	0.44±0.23	0.13±0.05 ^a	42.55±9.69	25.50±6.37 ^a	0.32±0.20	0.12±0.03 ^a	27.22±9.14	22.37±4.49 ^a
对照组	60	0.47±0.32	0.24±0.11 ^a	41.12±8.80	29.15±8.03 ^a	0.31±0.17	0.19±0.09 ^a	26.60±9.51	25.12±5.48 ^a
t值		0.590	7.052	0.846	2.758	0.295	5.175	0.364	3.007
P值		0.557	≤0.001	0.399	0.007	0.768	≤0.001	0.716	0.003

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组患儿治疗后临床症状恢复时间比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of clinical symptoms recovery time between the two groups of children after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	气喘消失	咳嗽消失	哮鸣音消失	住院时间
观察组	60	3.40±1.42	5.10±1.49	3.62±1.11	5.60±1.53
对照组	60	5.22±1.65	7.21±1.43	5.43±1.48	7.21±1.34
t值		6.476	7.914	7.578	6.132
P值		0.000	≤0.001	0.000	≤0.001

2.5 两组患儿治疗后随访疾病控制情况比较

观察组随访3月哮喘控制情况优于对照组,差

异有统计学意义($P<0.05$),两组随访6月哮喘控制情况相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

临床研究显示,现阶段小儿哮喘无法彻底根治,仍需采取长期规范化对症治疗,但近年有关糖皮质激素治疗哮喘研究发现,儿童长期使用该类药物,会产生一定程度耐药性,大大降低临床要我治疗效果^[9-10]。异丙托溴铵抗胆碱的强效治

表5 两组患儿治疗后随访疾病控制情况比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of follow-up disease control between the two groups of children after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗3月			治疗6月		
		控制	部分控制	未控制	控制	部分控制	未控制
观察组	60	34(56.67)	16(26.67)	10(16.67)	48(80.00)	10(16.67)	2(3.33)
对照组	60	22(36.67)	20(33.33)	18(30.00)	42(70.00)	14(23.33)	4(6.67)
Uc			2.285			1.290	
P值			0.022			0.197	

疗药物,生物利用的相对较高,不仅能高选择性阻断平滑肌M受体,还能通过降低迷走神经兴奋性舒张支气管,同时还能减少痰液分泌^[11-12]。因此,本研究将此药物和布地奈德、特布他林联合进行雾化吸入,发现吸入治疗后能有效减少哮喘患儿FVC、FEV1、PEF指标值,这与魏娟等^[13]研究结果相似,说明联合用药能有效改善患儿肺功能。布地奈德作为典型糖皮质激素药物,具有较强的局部抗炎活性;特布他林主要作用于小气道,通过松弛平滑肌、减少血管通透性,进而改善患儿肺功能;异丙托溴铵主要作用于大、重气道,进而减少粘液分泌量、改善气道平滑肌,进而增强药物局部治疗效果。

本研究还发现治疗后患儿血清IgM、IgG、IgA含量明显增加,提示三药联合能在有效改善患儿自身免疫力。同时本研究还对患儿气道炎症反应进行分析,发现哮喘患儿采用三药联合治疗后,痰液及血清中EOS、ECP含量均明显减少,说明联合用药能有效改善其气道炎症反应。布地奈德雾化能直达肺部,有效抑制患儿气道内炎症反应;特布他林雾化后的气溶胶颗粒可直接作用于患儿下呼吸道,抑制气道内源性致痉挛物质释放,提升气道纤毛清除能力,还可抑制嗜酸细胞介质和肥大细胞介质释放;异丙托溴铵作为阿托品第四代衍生物,可有效减少患儿呼吸道内分泌物和肥大细胞中炎症反应介质释放。因此,联合用药并采用雾

化吸入,能较强的发挥药物见协同作用,弥补单一用药不足之处,进一步减轻患儿气道炎症反应,提高药物治疗效果。

有关研究还发现,哮喘患儿使用布地奈德联合特布他林夜间治疗效果不佳,且治疗后症状易反复发作^[14]。为此,本研究对比两组患儿临床治疗效果,发现联合用药患儿气喘消失、咳嗽消失、哮鸣音消失、住院时间均较低,这与郑蕾芳等^[15]研究结果基本一致。为进一步探究哮喘症状控制情况,本研究还对患儿实施为期间6月随访调查。调查结果显示,观察组随访3月哮喘控制情况较佳,两组患儿6月后哮喘控制情况持平,说明联合用药在一定程度上增加哮喘控制效果。

综上所述,使用布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入能有效改善哮喘患儿肺功能,同时降低血清免疫球蛋白含量,减缓气道炎症反应,缩短临床症状改善时间,进而提高疾病控制效果。

参考文献

- [1] 上海市医学会儿科分会呼吸学组,上海儿童医学中心儿科医疗联合体(浦东). 上海儿童哮喘健康教育专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(9): 641-646.
- [2] 申昆玲. 控制哮喘,珍爱生命,执行中国儿童哮喘行动计划[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 402-404.
- [3] 蒋卡丽,汤建梅,黄丽萍. FeNO检测在儿童支气管哮喘吸入性糖皮质激素治疗剂量调整中的作用[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(1): 78-80+84.

(下转第1048页)

预后营养指数联合 CAR、Alb 对腹膜透析患者远期预后的预测价值

刘文佳* 颜胜 陈越

[摘要] 目的 评估预后营养指数(PNI)联合C反应蛋白/白蛋白比值(CAR)、血清白蛋白(Alb)对腹膜透析(PD)患者远期预后的预测价值。方法 分析纳入2019年1月至2024年1月在自贡市第一人民医院肾病内科接受PD治疗的终末期肾病患者102例,根据5年随访期间PD患者生存结局分为死亡组($n=33$)和生存组($n=69$)。采用单因素及多因素Logistic回归分析影响PD患者远期预后的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估PNI联合CAR、Alb对PD患者生存结局的预测价值。结果 与生存组相比,死亡组患者合并糖尿病、心血管疾病及腹膜炎并发症的比例较高,差异有统计学意义($\chi^2=0.947, 4.846, 5.840$);肾小球滤过率(eGFR)、PNI、Alb水平降低,差异有统计学意义($t=9.495, 6.068, 5.422$);血清肌酐(SCR)、尿酸(UA)及CAR水平升高,差异有统计学意义($t=5.369, 4.581, 5.048$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,患者合并糖尿病、心血管疾病、CAR是PD患者死亡的独立危险因素($P<0.05$),eGFR、PNI、Alb是PD患者死亡的独立保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,PNI、CAR、Alb联合预测的曲线下面积分别为0.928,显著高于单独预测($P<0.05$)。结论 PNI、Alb水平降低及CAR升高是PD患者死亡的独立影响因素,三者均可为PD患者长期预后生存结局提供参考,且联合预测价值更高。

[关键词] 腹膜透析; 远期预后; 预后营养指数; C反应蛋白/白蛋白比值; 血清白蛋白

The predictive value of prognostic nutritional index combined with CAR and Alb for the long-term prognosis of peritoneal dialysis patients

LIU Wenjia*, YAN Sheng, CHEN Yue

(Department of Nephrology, the First People's Hospital of Zigong City, Zigong, Sichuan, China, 643000)

[ABSTRACT] **Objective** To assess the predictive value of the prognostic nutritional index (PNI) in combination with the C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and serum albumin (Alb) for the long-term prognosis of peritoneal dialysis (PD) patients. **Methods** In a retrospective analysis, 102 end-stage renal disease patients who underwent peritoneal dialysis (PD) treatment at the Nephrology Department of the First People's Hospital of Zigong City from January 2019 to January 2024 were included. Based on the 5-year follow-up period, PD patient survival outcomes were categorized into a deceased group ($n=3$) and a surviving group ($n=69$). Univariate and multivariate logistic regression analyses were employed to identify independent risk factors affecting the long-term prognosis of PD patients. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were generated to assess the predictive value of combining the Prognostic Nutritional Index (PNI) with the C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and serum albumin (Alb) for PD patient survival outcomes. **Results** Compared to the survival group, the mortality group had a higher proportion of patients with diabetes, cardiovascular diseases, and complications of peritonitis ($\chi^2=0.947, 4.846, 5.840$). The levels of glomerular filtration rate (eGFR), Prognostic Nutritional Index (PNI), and albumin (Alb) were lower ($t=9.495, 6.068, 5.422$). The levels of serum creatinine (SCR), uric acid (UA), and C-reactive protein to albumin ratio (CAR) were higher

基金项目:四川省医学科研课题项目(S18070)

作者单位:自贡市第一人民医院肾病内科,四川,自贡 643000

*通信作者:刘文佳, E-mail: 13990071601@163.com

($t=5.369, 4.581, 5.048$), with all these indicators showing statistically significant differences ($P<0.05$). According to logistic regression analysis, the presence of diabetes, cardiovascular diseases, and an increased CAR were identified as independent risk factors for mortality in PD patients ($P<0.05$). Conversely, higher eGFR, PNI, and Alb levels were recognized as independent protective factors against mortality in PD patients ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the combined prediction of PNI, CAR, and Alb had a significantly higher area under the curve (0.928) compared to individual predictions ($P<0.05$). **Conclusion** Diminished levels of PNI and Alb, coupled with an increased CAR, stand out as independent factors impacting mortality in PD patients. These three indicators collectively offer valuable insights into the long-term prognosis and survival outcomes of PD patients, with their combined predictive efficacy proving superior.

[KEY WORDS] Peritoneal dialysis; Long-term prognosis; PNI; CAR; Alb

腹膜透析(Peritoneal dialysis, PD)是一种能够提高终末期肾病患者生活质量的治疗手段,通过在腹膜内引入透析液,利用腹膜对废物和液体的渗透性来清除体内的废物和多余液体,与血液透析相比具有操作相对简单、对心血管系统冲击较小且能够减少抗凝风险等特点,近年来在临床中得到广泛应用^[1]。尽管PD可作为有效的肾替代疗法,但PD患者远期生存率不容乐观,多种不利因素会增加PD治疗的死亡风险,因此寻找能够合理评估PD患者治疗后远期预后的预测指标能以最大程度地维持患者的生活质量和健康状况。预后营养指数(Prognostic nutritional index, PNI)可以用来评价病人的营养及免疫状况,是多种癌症类型中有利的预后因素^[2-3]。C反应蛋白/白蛋白比值(CRP to ALB ratio, CAR)能够综合评估患者炎症及营养状态,但在PD患者预后中的研究较少^[4]。血清白蛋白(Albumin, Alb)对于维持体内的蛋白质代谢起着重要作用,其浓度的降低可能与慢性疾病进展密切联系^[5]。以上指标在一定程度上能够反映慢性疾病患者的健康状况。本研究旨在评估PNI联合CAR、Alb对PD患者远期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析纳入2019年1月至2024年1月在自贡市第一人民医院肾病内科接受PD治疗的终末期肾病患者102例,其中男性59例,女性43例,年龄平均(46.97 ± 3.75)岁,病程平均病程(5.23 ± 0.57)年。根据5年随访期间PD患者生存结局分为死亡组($n=33$)和生存组($n=69$)。纳入标准:①符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[6]中关于CKD5期诊断标准;②年龄30~50岁;③PD时间超过3个月;

④病例资料完整,且按期随访。排除标准:①接受血液透析、肾移植治疗者;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病或自身免疫系统性疾病等慢性消耗性疾病者;③合并膀胱炎、肾盂肾炎等急慢性感染者;④失访或转院治疗者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均已获悉本次研究内容并完成知情同意书签署。

1.2 方法

1.2.1 观察指标

①收集所有患者PD治疗前一般临床资料,包括性别、年龄、平均动脉压、体质量指数(Body mass index, BMI)、CKD原发病类型、合并症如高血压、糖尿病、心血管疾病等、并发症如腹膜炎、导管感染等。②所有患者规律透析3个月后,采集患者空腹静脉血5 mL,离心10 min(3 500 r/min,离心半径5 cm),留取血清待检测。采用全自动血细胞分析仪(希森美康,型号:XS-1000i)检测中性粒细胞、白细胞、淋巴细胞计数,采用全自动生化分析仪(日立,型号:HITACHI 7600)检测C反应蛋白(C-Reactive protein, CRP)、Alb,血清肌酐(Serum creatinine, SCR)、尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(Uric acid, UA),并计算出肾小球滤过率估算值(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)。③根据公式计算 $PNI=Alb(g/L)+5\times$ 淋巴细胞计数($\times 10^9/L$); $CAR=CRP(mg/L)/Alb(g/L)$ ^[7]。

1.2.2 随访及研究终点

所有患者从入院开始PD治疗后,通过电话访问、门诊复查等形式进行病情随访,随访时间为5年,截止时间为2024年1月31日,随访终点为死亡、转为血液透析或接受者肾移植治疗,统计死亡和存活患者例数。

1.2.3 统计学处理

使用IBM SPSS Statistics 21.0软件统计对数据

进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述,两组间采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 进行描述,采用 χ^2 检验;多因素影响分析采用 Logistic 回归模型;预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 患者远期预后单因素分析

在 5 年随访期间,接受 PD 治疗的患者中,有

33 例(32.35%)死亡,69 例(67.64%)生存。与生存组相比,eGFR、PNI、Alb 水平降低,SCR、UA 及 CAR 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组性别、年龄、平均动脉分压、BMI、原发病类型、合并高血压、并发导管感染、腹腔渗漏的患者例数、中性粒细胞、白细胞、淋巴细胞、CRP、BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 PD 患者远期预后多因素 Logistics 回归分析

根据单因素分析结果,以 PD 患者远期生存结

表 1 PD 患者远期预后单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 1 Univariate analysis of long-term prognosis in PD patients [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

影响因素	n	生存组(69例)	死亡组(33例)	t/χ^2 值	P 值
性别(例)					
男	59	41(59.42)	18(54.54)	0.217	0.640
女	43	28(40.58)	15(45.45)		
年龄(岁)	102	46.62±3.47	47.01±3.31	0.538	0.591
平均动脉分压(mmHg)	102	107.56±15.22	109.38±16.03	0.555	0.579
BMI(kg/m ²)	102	23.21±2.34	22.89±2.20	0.658	0.511
原发病类型(例)					
肾小球肾炎	53	39(56.52)	14(42.42)	2.285	0.515
糖尿病肾病	28	17(24.63)	11(33.33)		
高血压肾损害	15	10(14.49)	5(15.15)		
其他	6	3(4.34)	3(9.09)		
合并症(例)					
高血压	25	16(23.18)	9(27.27)	0.201	0.653
糖尿病	29	14(20.28)	15(45.45)	6.947	0.008
心血管疾病	21	10(14.49)	11(33.33)	4.846	0.027
并发症(例)					
腹膜炎	25	12(17.39)	13(39.39)	5.840	0.015
导管感染	9	6(8.69)	3(9.09)	0.094	0.758
腹腔渗漏	6	4(5.79)	2(6.06)	0.157	0.691
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	102	5.02±2.13	5.11±2.09	0.200	0.841
白细胞($\times 10^9/L$)	102	6.31±1.86	6.42±2.13	0.266	0.790
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	102	1.55±0.51	1.57±0.49	0.187	0.851
CRP(mg/L)	102	6.77±2.67	7.96±3.28	1.952	0.053
PNI	102	45.21±4.23	39.59±4.67	6.068	<0.001
CAR(mg/g)	102	0.18±0.05	0.25±0.09	5.048	<0.001
Alb(g/L)	102	37.46±4.77	31.74±4.62	5.422	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	102	8.42±1.04	6.38±0.96	9.495	<0.001
SCR($\mu\text{mol/L}$)	102	621.07±230.15	896.47±266.34	5.369	<0.001
BUN(mmol/L)	102	26.93±11.27	28.41±12.81	0.593	0.554
UA($\mu\text{mol/L}$)	102	364.51±118.46	492.33±156.47	4.581	<0.001

局为因变量(生存=0,死亡=1),纳入单因素分析中有统计学差异的指标为自变量进行多因素 Logistics 回归分析,结果显示患者合并糖尿病、心血管疾病、CAR 是 PD 患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$),eGFR、PNI、Alb 是 PD 患者死亡的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 PNI、CAR、Alb 单独及联合预测 PD 患者远期预后 ROC 曲线分析

由 ROC 曲线结果可知,PNI、CAR、Alb 联合预测 PD 患者远期预后的曲线下面积(AUC)为 0.928,优于单-检测($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

PD 治疗是终末肾期患者可供选择的肾脏替代疗法之一,然而其远期预后特别是 5 年以上存活率仍不容乐观^[8]。营养不良与炎症状态是影响 PD 患者生存率及生活质量的关键因素,一方面多数患者由于摄入限制以及透析丢失导致热量和蛋白质的吸收和储备明显减少,加之肾功能减退引起代谢性问题影响身体对营养的利用,表现为体重减轻、Alb 水平下降^[9];另一方面透析过程与随着 eGFR 下降会导致体内毒素和代谢产物的累积,同

表2 PD患者远期预后多因素Logistics回归分析

Table 2 Multifactorial logistic regression analysis of long-term prognosis in PD patients

变量	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR (95% CI)	P值
糖尿病	否=0;是=1	0.624	0.233	7.172	1.866(1.182~2.947)	0.007
心血管疾病	否=0;是=1	0.861	0.274	9.874	2.365(1.382~4.047)	0.001
腹膜炎	否=0;是=1	0.787	0.496	2.517	2.196(0.830~5.807)	0.112
eGFR	连续变量	-0.905	0.225	16.178	0.405(0.260~0.628)	<0.001
SCR	连续变量	0.448	0.291	2.370	1.565(0.884~2.768)	0.123
UA	连续变量	0.674	0.429	2.563	1.962(0.859~4.477)	0.109
PNI	连续变量	-1.042	0.243	18.387	0.352(0.219~0.567)	<0.001
Alb	连续变量	-1.022	0.279	17.120	0.359(0.221~0.583)	<0.001
CAR	连续变量	0.931	0.247	14.207	2.537(1.563~4.116)	<0.001

表3 PNI、CAR、Alb水平对PD患者远期预后的预测价值

Table 3 Predictive value of PNI, CAR, Alb levels for the long-term prognosis of PD patients

指标	临界值	AUC	灵敏度	特异度	95% CI	P值
PNI	42.10	0.808	0.727	0.812	0.718~0.898	<0.001
CAR	0.235	0.667	0.667	0.725	0.659~0.883	<0.001
Alb	33.92	0.799	0.727	0.783	0.708~0.889	<0.001
联合预测		0.928	0.939	0.855	0.872~0.984	<0.001

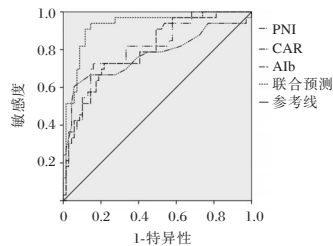


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

时生物低相容性透析液与血液之间的相互作用均可激活炎症介质的释放,使机体持续处于炎症反应状态^[10]。研究发现^[11],Alb每升高10 g/L,PD患者死亡风险能够下降15%~23%。然而对于PD患者远期生存结局的影响往往是综合因素作用的结果,单个预后指标价值预测无法全面反映患者的整体健康状况。鉴于此,本研究旨在评估PNI联合CAR、Alb对PD患者远期预后的预测效能。

本研究通过分析PD患者5年内不同生存结局患者的资料发现,合并糖尿病、心血管疾病、CAR是PD患者死亡的独立危险因素,eGFR、PNI、Alb是PD患者死亡的独立保护因素。进一步分析可知,PNI是通过Alb和淋巴细胞计数计算得出,其中Alb具有清除自由基抗氧化作用,能够阻止炎症过程和组织损伤,淋巴细胞计数反映了患者的免疫功能状况,而免疫功能的维持对于预防感染和

其他并发症至关重要^[12]。CAR即CRP/Alb比值,作为一种复合型预测指标,其值的升高反映机体处于较高的炎症水平和营养不良状态,该状态下的PD患者抵抗力差,对感染和其他并发症的易感性增加^[13]。本研究中PNI、Alb、eGFR降低和CAR升高都与PD患者死亡结局有关,分析其原因为,一方面PD患者随着透析龄的增加,由于食欲减退和吸收问题而处于营养不良状态,营养摄入不足导致Alb合成减少,此时患者免疫失衡,抵御感染能力减弱。另一方面,终末期患者肾功能严重受损,eGFR下降会引起各种代谢紊乱和相关并发症,如腹膜炎等,从而加剧炎症反应的发生,使患者面临较高的死亡风险^[14]。既往研究表明^[15],心血管事件是PD患者死亡的首位原因,其死亡率高达47%,而高龄、高血压、糖尿病、营养不良、炎症等因素参与PD患者心血管事件的发生。乔于萌等^[16]对PD治疗腹膜炎痊愈后患者的预后结局进行研究并发现,患者体内由于肾功能不足及透析充分性降低等因素导致炎症因子清除缓慢,从而使患者产生慢性持续炎症,炎症介质大量释放会加速蛋白质耗竭、损伤血管内皮细胞,最终引起心血管事件的发生,增加死亡风险。由此临床应重点关注合并有糖尿病、心血管疾病等并发症、存在肾功能不足及营养状况不佳的高风险人群,积极管理及优化血糖、血压控制策略,定期评估营养状况,确保足够的能量供给,同时应避免使用肾毒性药物,以减缓PD患者肾功能衰竭的进程。本研究中使用ROC曲线预测结果表明,PNI、CAR、Alb三者联合均可有效预测PD患者远期生存曲线下面积为0.928,灵敏度为0.939,特异度为0.855,预测准确率最高,可作为临床PD患者远期预后的参考指标。

综上所述,PD患者PNI、Alb水平降低、CAR水平升高可显著增加PD患者死亡风险,临床应注重该类患者营养支持和系统性炎症筛查。PNI、CAR、Alb均可作为远期预后情况提供参考,且联合预测效能更高。

参考文献

- [1] 成水芹,俞雨生.《2022国际腹膜透析协会关于腹膜透析相关性腹膜炎防治指南建议》的解读[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(6):550-555.
- [2] 敬维维,玉红,蒋加丽,等.术前预后营养指数对584例心脏手术后患者急性肾损伤的预测价值[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(4):467-472.
- [3] 葛丹,陈张哲,司慧峰,等.超敏C反应蛋白/白蛋白比值与糖尿病肾脏疾病相关性的研究[J].中国糖尿病杂志,2023,31(6):413-417.
- [4] 徐可,刘敏,郭利芹,等.Kt/V、CRP/ALB、UA与腹膜透析钙磷代谢紊乱关系及预测颈动脉硬化价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):1006-1009+1014.
- [5] 王云,朝亚.慢性肾病长期血液透析患者继发栓塞性卒中的危险因素研究[J].实用预防医学,2023,30(3):352-355.
- [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.
- [7] 刘志超,徐可,布海霞,等.预后营养指数联合NLR、PLR在腹膜透析患者全因死亡中的预测价值[J].天津医药,2023,51(3):290-294.
- [8] Miyazaki M, Sasaki K, Nakashima A, et al. Comparison of survival rates between incident hemodialysis patients and peritoneal dialysis patients: a 5-year prospective cohort study with propensity score matching[J]. Clin Exp Nephrol, 2023, 27(5):419-426.
- [9] 仇思傲,杨家慧,王蓓.维持性血液透析患者营养状况及影响因素研究[J].华南预防医学,2022,48(1):81-83.
- [10] Li G, Yu J, Jiang S, et al. Systemic immune-inflammation index was significantly associated with all-cause and cardiovascular-specific mortalities in patients receiving peritoneal dialysis[J]. J Inflamm Res, 2023, 16(6):3871-3878.
- [11] 张铭卓,张庆燕,蒋春明,等.改良查尔森合并症指数联合血清白蛋白对腹膜透析患者远期预后的预测价值[J].中华肾脏病杂志,2021,37(4):333-340.
- [12] Huang Y, Zhang X, Tang X, et al. A low prognostic nutritional index is a risk factor for high peritoneal transport status in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. J Renal Nutr, 2022, 33(1):201-207.
- [13] 罗亚维,冯胜,沈华英,等.C反应蛋白/白蛋白比值是腹膜透析患者死亡的独立影响因素[J].中华肾脏病杂志,2022,38(6):528-535.
- [14] 卓建钦.腹膜透析对终末期肾病患者心肌损伤、钙磷代谢及免疫功能的影响[J].医学理论与实践,2021,34(8):1325-1327.
- [15] 李静,李洛华,蒋红樱,等.维持性腹膜透析患者血清总胆红素水平与全因死亡、心血管事件死亡的相关性[J].临床肾脏病杂志,2020,20(2):114-120.
- [16] 乔雨萌,徐潇,董捷.腹膜透析相关性腹膜炎痊愈后营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征对患者临床不良预后的影响[J].中国血液净化,2023,22(5):349-354.

(上接第1043页)

- [4] 戚凯文,郑文松,李孟辉,等.百令胶囊联合吸入性糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘临床观察[J].山东医药,2021,61(4):76-79.
- [5] 熊英,刘盛强,余良芳.维生素A辅助治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及对血清炎症因子和NT-proBNP水平的影响[J].川北医学院学报,2021,36(3):363-365.
- [6] 刘东辉,张欣怡,曹莉莉.异丙托溴铵气雾剂吸入治疗对支气管哮喘患者气道重塑的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(1):143-146.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [8] 饶花平,孟艳妮.儿童哮喘控制测试量表(C-ACT)在哮喘儿童中的应用[J].中国医师杂志,2009,11(9):1232-1233.
- [9] 郑博娟,杜雯瑾,董伟然,等.吸入性糖皮质激素对支气管哮喘患儿身高的影响[J].国际呼吸杂志,2021,41(13):972-975.
- [10] 陆佳赞,宋明媚,任花,等.长期雾化吸入布地奈德混悬液对支气管哮喘儿童生长发育的影响[J].中国医药,2021,16(7):1021-1024.
- [11] 郑慧漪.孟鲁司特钠联合异丙托溴铵对哮喘患儿炎症因子及肺功能指标的影响[J].中国医学创新,2021,18(4):5-9.
- [12] 马亮.异丙托溴铵联合布地奈德福莫特罗对ACOS患者血清炎症因子及肺功能的影响[J].中国现代药物应用,2021,15(12):134-136.
- [13] 魏娟,孙延玲,王会玲.孟鲁司特联合异丙托溴铵治疗重症哮喘的有效性以及对PEF、FEV1、FEV1/FVC的影响[J].中国医学创新,2021,18(13):40-43.
- [14] 王春燕,李恒涛.不同药物联合治疗对5岁以上中度持续期哮喘患儿肺功能及儿童哮喘测试的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(11):109-112.
- [15] 郑蕾芳,程纯,朱静.布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘临床研究[J].中国药业,2021,30(2):52-55.

维得利珠单抗联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能及 IL-23/IL-17 轴的影响

徐小明¹ 朱小燕² 许丽娜¹ 夏丹¹ 张道铭^{1*}

[摘要] **目的** 分析维得利珠单抗联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎(UC)患者肠黏膜屏障功能及白细胞介素 23(IL-23)/白细胞介素 17(IL-17)轴的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月庐江县人民医院收治的 106 例 UC 患者作为研究对象,以随机数字表法分为联合组($n=53$)与对照组($n=53$)。对照组使用口服美沙拉嗪治疗,联合组在对照组的基础联合使用维得利珠单抗治疗,两组共治疗 14 周。比较两组的治疗效果;比较两组治疗前后的临床疾病活动指数(CAI)、炎症性肠病病人生存质量量表(IBDQ)评分;比较两组治疗前、治疗 6 周及治疗 14 周的肠黏膜屏障功能(D-乳酸、内毒素)、辅助性 T 细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)、IL-23、IL-17 水平;比较两组的药物不良反应发生率。**结果** 联合组的治疗有效率优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.711, P<0.05$);联合组治疗后的 CAI、IBDQ 评分均优于对照组,差异有统计学意义($t=9.625, 5.291; P<0.05$);联合组治疗 6 周、治疗 14 周的外周血 D-乳酸、内毒素、Th17、IL-23、IL-17 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($t=5.620, 7.190; 5.295, 7.737; 2.820, 3.921; 5.635, 9.463; 6.937, 9.516$;均 $P<0.05$);联合组治疗 6 周、治疗 14 周的外周血 Treg 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($t=2.790, 3.008$;均 $P<0.05$);联合组与对照组的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.135, P>0.05$)。**结论** 维得利珠单抗联合美沙拉嗪能够有效改善 UC 患者的生活质量与保护肠黏膜屏障功能,其机制可能与抑制 IL-23/IL-17 轴有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 维得利珠单抗; 美沙拉嗪; 肠黏膜屏障; IL-23/IL-17 轴

Effects of verdelezumab combined with mesalazine on intestinal mucosal barrier function and IL-23/IL-17 axis in patients with ulcerative colitis

XU Xiaoming¹, ZHU Xiaoyan², XU Lina¹, XIA Dan¹, ZHANG Daoming^{1*}

(1. Department of Gastroenterology, Lujiang County People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 231500;
2. Family Planning and Maternal and Child Health Office, Lujiang County People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 231500)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of verdelezumab combined with mesalazine on intestinal mucosal barrier function and interleukin-23 (IL-23)/interleukin-17 (IL-17) axis in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 106 patients with ulcerative colitis admitted to Lujiang County People's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the study subjects and divided into a combination group ($n=53$) and a control group ($n=53$) using a random number table method. The control group received oral mesalazine treatment, and the combination group received verdelezumab treatment in addition to the control group's treatment. Both groups underwent a 14-week treatment period, and their therapeutic effects were compared. Clinical disease activity index (CAI) and inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) scores were assessed before and after treatment. Intestinal mucosal barrier function (D-lactic acid, endotoxin), T helper cell 17 (Th17), T regulatory cell (Treg), IL-23 and IL-17 levels were compared between the two groups before

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b102)

作者单位:1.安徽省庐江县人民医院消化内科,安徽,合肥 231500

2.安徽省庐江县人民医院计生妇幼保健办公室,安徽,合肥 231500

*通信作者:张道铭, E-mail:20212177@qq.com

treatment, at 6 weeks and at 14 weeks of treatment. The incidence of adverse drug reactions was also compared between the two groups. **Results** The effective rate of the combination group was superior to that of the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.711$, $P<0.05$). The CAI and IBDQ scores of the combination group were better than those of the control group after treatment, and the differences were statistically significant ($t=9.625$, 5.291 ; $P<0.05$). The levels of D-lactic acid, endotoxin, Th17, IL-23, and IL-17 in the peripheral blood of the combination group were lower than those of the control group after 6 and 14 weeks of treatment, and the differences were statistically significant ($t=5.620$, 7.190 ; 5.295 , 7.737 ; 2.820 , 3.921 ; 5.635 , 9.463 ; 6.937 , 9.516 ; $P<0.05$). Treg levels in the peripheral blood of the combination group were higher than those of the control group after 6 and 14 weeks of treatment, and the differences were statistically significant ($t=2.790$, 3.008 ; $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the combination group and the control group ($\chi^2=0.135$, $P>0.05$). **Conclusion** Verdelezumab combined with mesalazine can effectively improve the quality of life and protect the intestinal mucosal barrier function in patients with UC. The mechanism may be related to the inhibition of the IL-23/IL-17 axis.

[KEY WORDS] UC; Vederizumab; Mesalazine; Intestinal mucosal barrier; IL-23/IL-17 axis

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种非特异性炎症性疾病,病变部位主要位于大肠黏膜以及粘膜下层,其主要特点是慢性肠道炎症损伤,多伴随有腹痛、腹泻及血便等相关症状,具有病情长、难治愈以及易复发等特点^[1]。UC涉及的病理过程十分复杂,其具体发病机制尚未明确。有研究表明,肠黏膜屏障功能损伤会引起肠壁通透性增高,导致促炎-抗炎细胞因子失衡,进而促进UC的发生发展^[2]。另有研究指出,白细胞介素23(Interleukin-23, IL-23)、白细胞介素17(Interleukin-17, IL-17)可能是UC发生发展的关键炎症因子,由二者形成的IL-23/IL-17炎症轴会放大炎症反应级联,持续破坏肠黏膜,是导致UC病情进展的关键环节^[3]。维得利珠单抗是一种新型人源化IgG1单抗,是首个肠道选择性生物抑制剂,在治疗UC中已经得到了较好的应用^[4]。目前对于维得利珠单抗对UC肠黏膜屏障功能以及IL-23/IL-17炎症轴之间的具体联系尚未明确,相关报道较少。本研究通过分析维得利珠单抗联合美沙拉嗪对UC患者肠黏膜屏障功能及IL-23/IL-17轴的影响,为临床治疗提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月庐江县人民医院收治的106例UC患者作为研究对象,以随机数字表法分为联合组与对照组各53例。纳入标准:①均符合UC的诊断标准^[5],存在腹痛、黏液脓血便及持续或反复发作的腹泻等相关临床症状,并经消化内镜检查确诊且处于活动期;②年龄 \geq 18周岁;③患者及其家属均知情同意。排除标准:

①合并其他消化道疾病者;②合并心肺等重要器官功能障碍者;③存在精神功能障碍者;④对本研究使用药物过敏;⑤妊娠期或哺乳期女性。

1.2 治疗方法

对照组给予口服美沙拉嗪(规格:0.25g*12片*2板/盒;批准文号:国药准字H19980148;厂家:佳木斯鹿灵制药有限公司),用量为每日4次,每次4片,持续14周。

联合组在对照组的基础给予使用维得利珠单抗(规格:300 mg/支;批准文号:注册证号S20200006;厂家:武田药品工业株式会社)治疗,分别于第0、2、6、14周给药治疗,用量为300 mg/次,以静脉滴注在30 min以上1小时以内输注完毕。

1.3 指标检测

于空腹采集两组患者治疗前、治疗6周及治疗14周的静脉血5 mL,4℃下以5 000 r/min(离心半径12 cm)离心10 min分离获得血清标本,置入-40℃低温环境中保存待检。以酶联免疫吸附实验检测血清标本中的D-乳酸、内毒素及IL-23、IL-17水平,相关检测操作按照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书进行。以FACSCalibur型流式细胞仪(美国Becton Dickison公司)检测血清中辅助性T细胞17(T helper cells 17, Th17)、调节性T细胞(T Regulatory cells, Treg)比例。

1.4 观察指标

1.4.1 比较两组的治疗效果^[6]

显效:患者临床症状痊愈,内镜检查结果显示肠道黏膜病变部位恢复正常;有效:患者临床症状有改善,内镜检查显示肠道黏膜病变部位好转,但仍存在轻微炎症反应;无效:患者临床症状无改善甚至加重,

内镜检查显示肠道黏膜病变部位无改善甚至炎症反应加重。治疗有效率=(显效+有效)例数 \times 100%。

1.4.2 比较两组治疗前后的临床疾病活动指数(Clinical disease activity index, CAI)^[7]

炎症性肠病病人生活质量量表(Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)^[7]评分; CAI总分为0~29分,病情越重分值越高; IBDQ总分32~224分,分值越高,生存质量越好。

1.4.3 比较两组的不良反应发生率

包括头晕头痛、皮肤瘙痒、恶心呕吐、食欲不振及心率异常。

1.5 统计学方法

以SPSS 21.0统计学软件分析相关数据。服从正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同药物治疗UC患者的治疗效果比较

联合组的治疗有效率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同药物治疗UC患者的治疗效果比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of therapeutic effects of different drugs in UC patients [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	53	19(35.85)	30(56.60)	4(7.55)	49(92.45)
对照组	53	13(24.53)	28(52.83)	12(22.64)	41(77.36)
χ^2 值					4.711
P 值					0.030

2.2 不同药物治疗UC患者的CAI与IBDQ评分比较

两组治疗后的CAI、IBDQ评分均优于治疗前,且联合组优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同药物治疗UC患者的肠黏膜屏障功能比较

两组治疗6周、治疗14周的D-乳酸、内毒素水

平均低于治疗前,且联合组低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 不同药物治疗UC患者的CAI与IBDQ评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of CAI and IBDQ scores in UC patients treated with different drugs (Scores, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	CAI		IBDQ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53	11.34 \pm 2.64	3.22 \pm 1.04 ^a	146.77 \pm 14.58	185.69 \pm 17.13 ^a
对照组	53	11.53 \pm 2.77	5.38 \pm 1.26 ^a	143.39 \pm 14.36	168.42 \pm 16.47 ^a
t 值		0.362	9.625	1.202	5.291
P 值		0.719	<0.001	0.232	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.4 不同药物治疗UC患者的外周血Th17、Treg、IL-23、IL-17水平比较

两组治疗6、14周的Th17、IL-23、IL-17水平均低于治疗前,且联合组均低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗6、14周的Treg水平均高于治疗前,且联合组高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不同药物治疗UC患者的药物不良反应发生率比较

联合组与对照组的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

随着经济发展与生活方式改变,我国UC的发病率逐渐上升,每10万人的患病人数达到11.6人次,发病率仍保持较快增长,其不仅严重影响患者的生活质量,而且给患者带来了沉重的疾病负担^[8]。有研究表明,通过抑制炎症因子表达,降低机体炎症反应,有利于改善肠黏膜屏障功能,修复结肠黏膜损伤^[9]。

美沙拉嗪是临床用于治疗UC的常用药物,它能够清除自由基降低肠道黏膜损伤,而且可以抑制炎症介质与前列腺素形成,有效缓解肠道黏膜炎

表3 不同药物治疗UC患者的肠黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of intestinal mucosal barrier function in patients with UC treated with different drugs ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-乳酸($\mu\text{g/L}$)			内毒素(U/mL)		
		治疗前	治疗6周	治疗14周	治疗前	治疗6周	治疗14周
联合组	53	11.69 \pm 2.43	6.98 \pm 1.92 ^a	4.14 \pm 1.28 ^a	6.28 \pm 1.36	4.08 \pm 1.19 ^a	2.29 \pm 0.93 ^a
对照组	53	11.58 \pm 2.51	9.24 \pm 2.21 ^a	6.37 \pm 1.86 ^a	6.21 \pm 1.43	5.33 \pm 1.24 ^a	3.87 \pm 1.16 ^a
t 值		0.229	5.620	7.190	0.258	5.295	7.737
P 值		0.819	<0.001	<0.001	0.797	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表4 不同药物治疗 UC 患者的 Th17、Treg、IL-23、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Th17, Treg, IL-23 and IL-17 levels in UC patients treated with different drugs ($\bar{x} \pm s$)

项目	联合组 (n=53)	对照组 (n=53)	t 值	P 值
Th17 (%)				
治疗前	3.63±0.87	3.58±0.89	0.293	0.771
治疗 6 周	2.74±0.79 ^a	3.17±0.78 ^a	2.820	0.006
治疗 14 周	2.11±0.66 ^a	2.64±0.73 ^a	3.921	<0.001
Treg (%)				
治疗前	1.34±0.52	1.36±0.49	0.204	0.839
治疗 6 周	1.96±0.61 ^a	1.64±0.57 ^a	2.790	0.006
治疗 14 周	2.39±0.67 ^a	2.01±0.63 ^a	3.008	0.003
IL-23 (pg/mL)				
治疗前	364.98±23.67	359.63±23.84	1.159	0.249
治疗 6 周	302.74±22.29 ^a	327.46±22.87 ^a	5.635	<0.001
治疗 14 周	253.62±19.83 ^a	291.43±21.28 ^a	9.463	<0.001
IL-17 (pg/mL)				
治疗前	278.53±19.64	281.42±20.17	0.747	0.457
治疗 6 周	237.69±18.02 ^a	262.49±18.78 ^a	6.937	<0.001
治疗 14 周	204.69±16.33 ^a	235.94±17.46 ^a	9.516	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

表5 不同药物治疗 UC 患者的药物不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse drug reactions in UC patients treated with different drugs [n(%)]

组别	n	头晕 头痛	皮肤 瘙痒	恶心 呕吐	食欲 不振	心率 异常	合计
联合组	53	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	0(0.00)	5(9.43)
对照组	53	1(1.89)	1(1.89)	0(0.00)	1(1.89)	0(0.00)	3(5.66)
χ^2 值							0.135
P 值							0.713

症,但存在药物起效慢、治疗效果不稳定以及易复发等缺点^[10]。吕雪等^[11]研究指出,维得利珠单抗通过抑制循环 T 细胞转运至肠道黏膜,减轻肠道炎症反应炎症反应。本研究结果显示,联合组的治疗有效率优于对照组。这可能是因为美沙拉嗪缓解肠道黏膜炎症的基础上,维得利珠单抗通过阻断白细胞向肠道运输通路,精准地选择性抑制肠道炎症,从而提高了对 UC 的治疗效果。魏舒纯等^[12]研究表明,维得利珠单抗能够通过脑-肠-菌群轴,降低心理因素对循环炎症以及肠道微生物群的影响,达到改善患者临床症状与情感能力以及提高生活质量的作用。本研究结果提示维得利珠单抗联合美沙拉嗪对改善 UC 患者生活质量的效果更优。D-乳酸主要由肠道黏膜分泌,正常情况下,D-乳酸会维持在较低水平,当肠道黏膜屏障损伤时,会向血液释放大量 D-乳酸,导致外周血 D-乳酸水平升高^[13]。在炎症性肠病的早期阶段,炎性因子会破坏肠道黏膜屏障功能,导致肠道通透性增加,并且释放大量内毒素进入血液循环,随着病情加重,机体对内毒素的清除能力减弱,使外

周血内毒素的水平逐渐升高^[14]。本研究结果显示,联合组治疗 6 周、治疗 14 周的 D-乳酸、内毒素水平均低于对照组。分析原因可能是维得利珠单抗通过阻断肠道炎症介质的相关通路,减少肠道炎性因子浸润以及降低炎症反应,促使肠道黏膜屏障功能恢复,从而使外周血 D-乳酸、内毒素水平降低。

IL-23、IL-17 是 Th17 细胞分泌的炎性因子,IL-23 具有独特的免疫调节作用,能够维持 Th17 细胞增殖分化和促使 IL-17 产生,并通过诱导炎性介质分泌参与炎症损伤^[15]。张琳等^[16]研究表明,肠道内致病菌产物结合 Toll 样受体能够诱导抗原递呈细胞分泌大量 IL-23、IL-17 等炎性因子,破坏肠道黏膜,介导 UC 患者的肠道黏膜组织炎性损伤,而 Treg 细胞能够分泌抑炎因子来抑制 Th17 及其细胞因子的转录表达,对肠道黏膜组织起保护作用。王宁等^[17]研究指出,IL-23/IL-17 炎症轴是炎症性肠病发病机制中的最重要炎症通路之一,IL-23 通过作用于 Th17 细胞、记忆性 T 细胞和中性粒细胞等诱导炎性反应,IL-17 通过增强相关炎性介质的表达,促进吞噬细胞分化并促使炎性因子在肠道黏膜快速浸润,扩大组织局部病理损伤。本研究结果提示维得利珠单抗治疗 UC 可能与通过抑制 IL-23/IL-17 炎症轴以及恢复 Th17/Treg 细胞的动态平衡相关。本研究结果提示维得利珠单抗联合美沙拉嗪治疗 UC 具有良好的用药安全性。

综上所述,维得利珠单抗联合美沙拉嗪对治疗 UC 患者具有良好效果,能够有效改善患者的生活质量以及保护肠黏膜屏障功能,其机制可能与抑制 IL-23/IL-17 轴有关。

参考文献

- [1] 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,等.溃疡性结肠炎患者炎性因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2022,48(2):178-181.
- [2] Mei Z, Huang X, Zhang H, et al. Chitin derivatives ameliorate DSS-induced ulcerative colitis by changing gut microbiota and restoring intestinal barrier function[J]. Int J Biol Macromol, 2022,202:375-387.
- [3] Dai ZF, Ma XY, Yang RL, et al. Intestinal flora alterations in patients with ulcerative colitis and their association with inflammation[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5):1322.
- [4] Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020,49(4):717-729.

(下转第 1061 页)

LP-PLA2、HCY、D-D 与低年龄段急性心肌梗死发病风险的相关性

王静¹ 赫松涛^{1*} 陈刚²

[摘要] **目的** 分析脂蛋白磷脂酶 A2 (LP-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)和 D-二聚体(D-D)与低年龄段急性心肌梗死(AMI)发病风险的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于郑州大学医院及郑州大学第一附属医院就诊的 312 例稳定型冠心病患者,根据 6 个月内 AMI 发病情况,分为 AMI 组($n=86$)和无 AMI 组($n=226$)。入院时和入院 1 个月后,采用循环酶法检测 Hcy,采用干式荧光免疫法检测 LP-PLA2,采用胶乳增强免疫透射比浊法检测 D-D,采用 Logistics 回归模型分析低年龄段 AMI 发病的危险因素,采用 Spearman 相关性分析 LP-PLA2、HCY、D-D 水平与 AMI 发病的相关性。**结果** AMI 组和无 AMI 组性别、吸烟史、高血脂史间比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、高血压史、饮酒史、家族史、糖尿病史和 NYHA 分级等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。入院时和 1 个月后,AMI 组血清 LP-PLA2、Hcy 和 D-D 水平均明显高于无 AMI 组,差异有统计学意义(入院时: $t=7.291, 4.672, 6.696, P<0.001$;1 个月后: $t=16.783, 8.974, 11.360, P<0.001$)。入院 LP-PLA2 $>175 \mu\text{g/L}$ 、入院 Hcy $>15 \mu\text{mol/L}$ 、入院 D-D $>0.5 \text{mg/L}$ 、1 个月 LP-PLA2 $>175 \mu\text{g/L}$ 、1 个月 Hcy $>15 \mu\text{mol/L}$ 、1 个月 D-D $>0.5 \text{mg/L}$ 为影响低年龄段 AMI 发病风险的独立危险因素($P<0.05$)。低年龄段 AMI 发病风险与入院时血清 LP-PLA2、HCY、D-D 水平均呈正相关($r=0.826, 0.775, 0.724, P<0.05$)。**结论** 冠心病患者入院时 LP-PLA2、Hcy 和 D-D 水平与 AMI 发病有相关性,三指标是低年龄段 AMI 发病风险的独立危险因素。

[关键词] 冠心病;低年龄段急性心肌梗死;脂蛋白相关磷脂酶 A2;D-二聚体;同型半胱氨酸

Correlation between LP-PLA2, HCY, D-D and the risk of acute myocardial infarction in young age groups

WANG Jing¹, HE Songtao^{1*}, CHEN Gang²

(1. Department of Laboratory Medicine, Zhengzhou University Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000;
2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between LP-PLA2, HCY, D-D and the risk of AMI in young age group. **Methods** A total of 312 patients with stable coronary heart disease treated at Zhengzhou University Hospital and The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were enrolled between January 2020 and January 2023. According to presence or absence of AMI onset within 6 months, they were divided into the AMI group ($n=86$) and the non-AMI group ($n=226$). At admission and 1 month after admission, the level of Hcy was detected using the enzymatic cycling method, LP-PLA2 was detected using dry fluorescence immunoassay, and D-D levels were measured using latex-enhanced immune transmission turbidity. The risk factors for AMI onset in the young age group were analyzed using a logistics regression model, and the correlation between LP-PLA2, HCY, D-D levels and AMI onset was analyzed using Spearman correlation analysis. **Results** There were significant differences in gender, smoking history and hyperlipidemia history between the

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200907)

作者单位:1. 郑州大学医院检验科,河南,郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院检验科,河南,郑州 450000

*通信作者:赫松涛, E-mail:17737163013@163.com

AMI group and the non-AMI group ($P<0.05$), but there was no significant difference in age, hypertension history, drinking history, family history, diabetes history or NYHA grading ($P>0.05$). At admission and 1 month after admission, levels of serum LP-PLA2, Hcy and D-D in the AMI group were significantly higher than those in the non-AMI group (at admission: $t=7.291, 4.672, 6.696, P<0.001$; 1 month later: $t=16.783, 8.974, 11.360, P<0.001$). LP-PLA2 at admission $>175 \mu\text{g/L}$, Hcy at admission $>15 \mu\text{mol/L}$, D-D at admission $>0.5 \text{mg/L}$, LP-PLA2 at 1 month after admission $>175 \mu\text{g/L}$, Hcy at 1 month after admission $>15 \mu\text{mol/L}$ and D-D at 1 month after admission $>0.5 \text{mg/L}$ were independent risk factors of AMI onset in the young age group ($P<0.05$). The onset risk of AMI was positively correlated with levels of serum LP-PLA2, HCY and D-D at admission ($r=0.826, 0.775, 0.724, P<0.05$). **Conclusion** The levels of LP-PLA2, Hcy, and D-D at admission are correlated with the onset in AMI patients with coronary heart disease, and the three indicators are independent risk factors for AMI onset in younger age groups.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; AMI; LP-PLA2; D-D; Hcy

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者心肌细胞大量凋亡坏死, 及时就诊是挽救生命的重要手段, 错过最佳治疗窗将导致无法逆转的临床结局^[1]。我国 AMI 发病年龄持续年轻化, 45 岁以下 AMI 发病人数逐年增加, 减少低年龄段人群 AMI 发病率, 实现尽早干预是控制整体 AMI 病情发展的途径之一, 如何评估和筛选潜在高风险患者是实现这一目标的重点^[2]。与老年 AMI 患者相比, 低年龄段 AMI 患者临床特征鲜明, 病变程度和 AMI 发病危险因素存在明显差异, 因此干预方案和远期预后也不能一概而论, 探讨低年龄段 AMI 发病风险可对目前全年龄段 AMI 发病的研究进行有效补充。研究称, 脂蛋白磷脂酶 A2 (Lipoprotein phospholipase A, LP-PLA2)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 和 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 是经研究证实与 AMI 发病风险增加有关的因子, 且低年龄段 AMI 主要讨论的是 45 岁以下的患者^[3-5]。因此, 本研究纳入年龄 ≤ 45 岁的冠心病患者, 观察其 LP-PLA2、HCY、D-D 水平与 AMI 发病风险之间的关系, 以期评估 AMI 发病风险提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于郑州大学医院及郑州大学第一附属医院入院的 312 例稳定型冠心病患者作为研究对象, 根据 6 个月内 AMI 发病情况, 分为 AMI 组 ($n=86$) 和无 AMI 组 ($n=226$)。纳入标准: ①符合稳定型冠心病诊断标准^[6], 经综合检查确诊; ②AMI 组符合 AMI 诊断标准^[7], 经影像学证实; ③年龄 18~45 周岁; ④1 个月内病情无显著进展。排除标准: ①恶性肿瘤患者;

②临床资料不完整; ③精神障碍, 认知不足, 交流困难; ④非首次急性发病。本研究经院医学伦理委员会批准通过, 受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

患者入院时和入院 1 个月后, 均在清晨采集空腹静脉血 8 mL, 常规分离血清 (3 000 r/min, 离心半径 30 cm, 15 min), 采用循环酶法检测血清 Hcy 水平 (迈瑞 BS-800 全自动生化分析仪, 试剂盒购自深圳迈瑞有限公司), 采用干式荧光免疫法检测血清 LP-PLA2 (特殊蛋白仪, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司), 采用胶乳增强免疫透射比浊法检测 D-D 水平 (全自动凝血分析仪 C3100, 试剂盒购自广东固康生物科技有限公司), 严格遵照说明书进行操作。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 以 6 个月内是否发生 AMI 为因变量, 有统计学差异的指标为自变量, 纳入 Logistics 回归模型分析低年龄段 AMI 发病的危险因素, 采用 Spearman 相关性分析 LP-PLA2、HCY、D-D 水平与 AMI 发病风险的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI 组和无 AMI 组临床资料比较

AMI 组和无 AMI 组性别、吸烟史、高血脂史间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 年龄、高血压史、饮酒史、家族史、糖尿病史和 NYHA 分级等资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 AMI 组和无 AMI 组入院血清学指标比较

入院时, AMI 组血清 LP-PLA2、Hcy 和 D-D 水

表1 AMI组和无AMI组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data between AMI group and non-AMI group [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	AMI组 (n=86)	无AMI组 (n=226)	t/χ^2 值	P值
性别	男 79(91.86) 女 7(8.14)	152(67.26) 74(32.74)	19.619	<0.001
年龄(岁)	40.08±2.37	39.65±2.19	1.515	0.131
吸烟史	有 69(80.23) 无 17(19.77)	135(59.73) 91(40.27)	11.565	0.001
高血压史	有 32(37.21) 无 54(62.79)	65(28.76) 161(71.24)	2.075	0.150
高血脂史	有 48(55.81) 无 38(44.19)	83(36.73) 143(63.27)	9.318	0.002
饮酒史	有 52(60.47) 无 34(39.53)	117(51.77) 109(48.23)	1.897	0.168
家族史	有 7(8.14) 无 79(91.86)	8(3.54) 218(96.46)	2.880	0.090
糖尿病史	有 13(15.12) 无 73(84.88)	21(9.29) 205(90.71)	2.176	0.140
NYHA分级	I 26(30.23) II 46(53.49) III 14(16.28)	85(37.61) 107(47.35) 34(15.04)	1.494	0.474

平均明显高于无AMI组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);1个月后,AMI组血清LP-PLA2、Hcy和D-D水平仍然明显高于无AMI组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与入院时相比,1个月后AMI组血清LP-PLA2、Hcy和D-D水平均明显升高 ($P<0.001$),无AMI组无显著变化 ($P<0.05$)。见表2。

表2 AMI组和无AMI组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serological indexes between AMI group and non-AMI group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LP-PLA2($\mu\text{g/L}$)		Hcy($\mu\text{mol/L}$)		D-D(mg/L)	
		入院时	1个月后	入院时	1个月后	入院时	1个月后
AMI组	86	279.24±41.55	336.73±47.62 ^a	14.53±3.27	17.08±3.91 ^a	0.52±0.14	0.68±0.22 ^a
无AMI组	226	244.35±36.24	250.68±37.41	12.73±2.95	13.25±3.14	0.43±0.09	0.45±0.13
t值		7.291	16.783	4.672	8.974	6.696	11.360
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组入院时比较, ^a $P<0.05$ 。

表3 低年龄段AMI发病风险的影响因素分析

Table 3 Influencing factors of AMI risk in low age group

指标	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
性别	(女性=0,男性=1)	0.739	0.453	2.661	2.094	0.862~5.088	0.104
高血脂症	(未合并高血脂症=0,合并高血脂症=1)	0.897	0.522	2.953	2.452	0.882~6.822	0.086
吸烟史	(无吸烟史=0,有吸烟史=1)	0.645	0.393	2.694	1.906	0.882~4.118	0.101
入院LP-PLA2	(入院LP-PLA2 \leq 175 $\mu\text{g/L}$ =0,入院LP-PLA2 $>$ 175 $\mu\text{g/L}$ =1)	1.257	0.562	5.003	3.515	1.168~10.575	0.026
入院Hcy	(入院Hcy \leq 15 $\mu\text{mol/L}$ =0,入院Hcy $>$ 15 $\mu\text{mol/L}$ =1)	1.205	0.588	4.200	3.337	1.054~10.564	0.041
入院D-D	(入院D-D \leq 0.5 mg/L =0,入院D-D $>$ 0.5 mg/L =1)	1.151	0.437	6.937	3.161	1.342~7.445	0.009
1个月LP-PLA2	(1个月LP-PLA2 \leq 175 $\mu\text{g/L}$ =0,1个月LP-PLA2 $>$ 175 $\mu\text{g/L}$ =1)	1.694	0.622	7.417	5.441	1.608~18.414	0.007
1个月Hcy	(1个月Hcy \leq 15 $\mu\text{mol/L}$ =0,1个月Hcy $>$ 15 $\mu\text{mol/L}$ =1)	1.401	0.516	7.372	4.059	1.476~11.160	0.007
1个月D-D	(1个月D-D \leq 0.5 mg/L =0,1个月D-D $>$ 0.5 mg/L =1)	1.339	0.534	6.288	3.815	1.340~10.866	0.013

2.3 低年龄段AMI发病风险的影响因素分析

Logistic回归分析显示,入院LP-PLA2 $>$ 175 $\mu\text{g/L}$ 、入院Hcy $>$ 15 $\mu\text{mol/L}$ 、入院D-D $>$ 0.5 mg/L 、1个月LP-PLA2 $>$ 175 $\mu\text{g/L}$ 、1个月Hcy $>$ 15 $\mu\text{mol/L}$ 、1个月D-D $>$ 0.5 mg/L 为影响低年龄段AMI发病风险的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表3。

2.4 LP-PLA2、Hcy、D-D与低年龄段AMI发病风险的相关性

低年龄段AMI发病风险与入院时血清LP-PLA2($r=0.826$)、Hcy($r=0.775$)、D-D($r=0.724$)水平均呈正相关 ($P<0.05$)。

3 讨论

低年龄段AMI患者斑块富含脂质泡沫细胞,伴随巨噬细胞浸润,这种软斑块性质不稳定,容易破裂,进展迅速,无法遗留充分时间窗建立侧支循环。由于目前AMI发病年龄正不断前移,低年龄段AMI问题也备受关注。

本研究结果说明血清LP-PLA2、Hcy和D-D水平升高可能导致稳定型冠心病患者发生AMI,这可能与斑块破裂有关。血管内炎症是引起斑块不稳定的因素之一,LP-PLA2对血管内炎症具有高度特异性,体内大部分LP-PLA2与低密度脂蛋白结合到达血管易损伤部位,促进单核细胞聚集成斑块,通过血管内炎症反应促进细胞凋亡,促

使斑块破裂,其水平可预测ST段抬高型心梗发病,也是主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACEs)发生的独立危险因素^[8-9]。此外,继发性血栓也是AMI发病的病理因素,Hcy水平升高加速了血小板聚集,同时调节炎症和氧化应激反应,血栓形成风险随之升高。既往研究显示,Hcy水平变化与心血管类疾病发病密切相关,血浆Hcy升高会影响AMI患者治疗短期疗效,Hcy还可预测AMI患者30d内发生不良心血管事件的可能性^[10-11]。D-D是血栓形成和溶解的标志物,当机体处于高凝和纤溶亢进状态时往往容易形成血栓,D-D也会异常升高^[12]。刘海燕^[13]和吴冬京^[14]的研究均指出,检测Hcy、D-D水平有利于评估60岁左右人群AMI发病风险。刘亚东等人称^[15],Lp-PLA2对冠脉易损斑块的诊断性能优于Hcy和D-D,推荐联合Lp-PLA2和高密度脂蛋白检测,提高诊断效能。

本研究结果显示,6个月内发生AMI的患者中,男性、有吸烟史和高血脂史的比例明显较高。在低年龄段AMI患者中,男性占绝大多数,出现明显的性别差异,这可能是因为雌激素具有血管内皮保护作用,能够减少血管内炎症,进而减少冠脉病变发生,而女性雌激素水平远高于男性,国外研究也发现早发AMI患者中男性占比远远高于女性^[16]。大量吸烟会导致冠脉痉挛和血小板聚集等内皮功能失调现象,从而诱发冠脉血栓形成,大量吸烟和高血脂症还能促进巨噬细胞分泌LP-PLA2,导致斑块不稳定,引起AMI^[17]。由于男性缺少保护性生理因素,且吸烟和高血脂比例均明显高于女性,因此青年男性更容易发生AMI。但高静等人^[18]对较大样本低年龄段AMI患者的临床特点进行分析,发现年轻男性和女性AMI患病的最常见危险因素存在差异,年轻男性为吸烟,年轻女性为高脂血症。因此,临床对于高风险AMI人员的识别不应仅局限在某一指标,而是应综合多因素进行评估。

本研究发现入院和1个月的高LP-PLA2、Hcy、D-D水平为影响低年龄段AMI发病风险的独立危险因素,且入院LP-PLA2、Hcy、D-D水平与低年龄段AMI发病风险呈正相关,即指标水平越高,AMI发病风险越高,认为可以通过入院时上述指标水平,综合估计患者AMI发病风险,给予正确干预。

综上所述,LP-PLA2、Hcy、D-D水平能够帮助临床评估低年龄段AMI发病存在相关性,积极关注上述指标的变化有利于临床正确评估稳定冠心病患者AMI发病风险。

参考文献

- [1] 王微微,袁国强,洪衡,等. 通心络胶囊联合硫酸氢氯吡格雷对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者的临床疗效[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1649-1653.
- [2] Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(1): 136-156.
- [3] 方顺森,葛兴利,李运田,等. 脂蛋白相关磷脂酶A2和心型脂肪酸结合蛋白诊断急性心肌梗死的价值及与预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2): 148-150.
- [4] 张静,苗鹏飞,史志明,等. 血清Gal-3、Hcy与急性心肌梗死患者心力衰竭程度及预后的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 865-868.
- [5] 孙尧,褚佳星,张晓兴,等. D-二聚体在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 357-359.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [7] 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.
- [8] De Mauri A, Vidali M, Chiarinotti D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts cardiovascular events in dialyzed patients[J]. J Nephrol, 2019, 32(2): 283-288.
- [9] Keles ME, Samadi A, Isikhan SY, et al. The Effect of Effort Test on the Levels of Ischemia Modified Albumin, 7-ketocholesterol and Cholestan-3 β , 5 α , 6 β -triol and their Role in the Diagnosis of Coronary Artery Disease[J]. J Med Biochem, 2019, 38(3): 249-255.
- [10] 张颖,王涛,张广辉,等. 高血压合并急性心肌梗死患者CK-MB、Hcy水平与Gensini评分的相关性分析[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 75-78.
- [11] 黄坚毅,林泓宇,潘兴华,等. 急性脑梗死患者血清Hcy、D-D、Lp(a)和hs-CRP水平变化及与神经功能缺损程度的关系[J]. 河北医药, 2021, 43(3): 404-407.
- [12] Jiang Y, Liu F, Li Q, et al. The correlation of serum Cys-C and Hcy levels and intracranial vascular atherosclerotic stenosis in patients with acute ischaemic stroke[J]. Acta Medica Mediterranea, 2020, 36(3): 1987-1991.
- [13] 刘海燕,吴其明,宋毓青,等. 低年龄段急性心肌梗死与血同型半胱氨酸、D-二聚体的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2872-2875.

血清 AQP 联合 CT 脑灌注成像参数预测急性缺血性脑卒中短期预后的价值

陈天凤 周雪芳 朱琴美 姜玉丹*

[摘要] 目的 研究 CT 脑灌注成像参数联合血清水通道蛋白(AQP)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者溶栓后短期预后的预测价值。方法 选择2021年9月至2023年12月于江苏省常州市武进中医医院进行静脉溶栓治疗的 AIS 患者,溶栓前进行 CT 脑灌注成像并计算参数平均通过时间(MTT)和达峰时间(TTP),采集血清并检测 AQP1、AQP4、AQP9 水平。根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为轻度组(NIHSS 评分 ≤ 4 分)、中度组(NIHSS 评分 5-19分)、重度组(NIHSS 评分 20-25分);根据溶栓治疗后第90d的改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好组(mRS 评分 0-2分)、预后不良组(mRS 评分 3-5分)。比较各组 MTT、TTP 及血清 AQP1、AQP4、AQP9 的差异,采用 logistic 多因素回归分析预后不良的影响因素,采用 ROC 曲线分析各影响因素对预后不良的预测价值。结果 不同神经损伤程度 AIS 患者 MTT、TTP 及血清 AQP1、AQP4、AQP9 比较:轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);预后不良组 AIS 患者的年龄、入院时 NIHSS 评分、病灶最大径、MTT、TTP、血清 AQP1、AQP4、AQP9 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);MTT、TTP、AQP1、AQP4、入院时 NIHSS 评分是 AIS 患者短期预后的影响因素($P<0.05$);各影响因素对 AIS 患者短期预后具有预测价值,联合预测的灵敏度和特异度分别为 84.31% 和 92.86%。结论 CT 脑灌注成像参数 MTT、TTP 联合血清 AQP1、AQP4 对 AIS 患者溶栓后短期预后具有较好预测效能。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;短期预后;CT 脑灌注成像;水通道蛋白

Predictive value of serum AQP combined with CT cerebral perfusion imaging parameters on short-term prognosis of acute ischemic stroke patients

CHEN Tianfeng, ZHOU Xuefang, ZHU Qinmei, JIANG Yudan*

(Radiology Department, Wujin Traditional Chinese Medicine Hospital, Changzhou City, Jiangsu Province, China, 213161)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of CT cerebral perfusion imaging parameters combined with serum aquaporin (AQP) on short-term prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS) after thrombolysis. **Methods** AIS patients who underwent intravenous thrombolysis from September 2021 to December 2023 were selected. CT cerebral perfusion imaging was performed before thrombolysis and the parameters mean time to transit (MTT) and time to peak (TTP) were calculated. Serum samples were collected and the levels of AQP1, AQP4 and AQP9 were detected. Based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the patients were divided into three groups: the mild group (NIHSS score ≤ 4 points), the moderate group (NIHSS score 5-19 points), and the severe group (NIHSS score 20-25 points). According to the modified Rankin Scale (mRS) score on the 90th day after thrombolytic therapy, the patients were divided into a good prognosis group (mRS Score 0-2) and a poor prognosis group (mRS Score 3-5). The differences in MTT, TTP and serum levels of AQP1, AQP4 and AQP9 among all groups were compared. Logistic multivariate regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis, and a ROC

基金项目:江苏省卫生计生委预防医学科研课题(Y2015030)

作者单位:江苏省常州市武进中医医院放射科,江苏,常州 213161

*通信作者:姜玉丹, E-mail: tianfenchen2007@163.com

curve was used to analyze the predictive value of each influencing factor for poor prognosis. **Results** The comparison of MTT, TTP and serum levels of AQP1, AQP4, and AQP9 in AIS patients with different degrees of nerve injury was as follows: mild group < moderate group < severe group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The age, NIHSS score at admission, maximum lesion diameter, MTT, TTP, serum AQP1, AQP4 and AQP9 levels of AIS patients in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, with statistical significance ($P < 0.05$). MTT, TTP, AQP1, AQP4, and NIHSS score at admission were the influencing factors for the short-term prognosis of AIS patients ($P < 0.05$). Each influencing factor had predictive value for the short-term prognosis of AIS patients, with a sensitivity and specificity of the combined prediction at 84.31% and 92.86%, respectively. **Conclusion** CT cerebral perfusion imaging parameters MTT and TTP combined with serum AQP1 and AQP4 levels can predict the short-term prognosis of AIS patients after thrombolysis.

[KEY WORDS] AIS; Intravenous thrombolysis; CT cerebral perfusion imaging; Aquaporin

急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke, AIS) 是常见的脑卒中类型, 其发病率和致残率较高。静脉溶栓是治疗 AIS 的常用手段之一, 其可以再通梗死动脉、恢复脑组织血流灌注并改善患者预后。尽管如此, 并非所有 AIS 患者都能从静脉溶栓获益, 部分患者静脉溶栓的短期预后不良^[1-2]。因此, 静脉溶栓前准确评估 AIS 患者的短期预后对制定个体化治疗方案有重要意义。CT 脑灌注成像是评价脑组织血流灌注特点和血流动力学状态的影像学检查手段, 能够为评估 AIS 的病情提供定量参数^[3]。水通道蛋白 (Aquaporin, AQP) 是一族调控水分子跨膜转运的蛋白, 该家族中 AQP1、AQP4、AQP9 参与 AIS 的发生发展^[4]。本研究以接受静脉溶栓治疗的 AIS 患者为对象, 分析 CT 脑灌注成像参数联合血清 AQPs 对短期预后的预测价值, 现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 9 月至 2023 年 12 月于江苏省常州市武进中医医院进行静脉溶栓治疗的 AIS 患者 79 例, 其中男性 43 例、女性 36 例, 年龄平均 (59.58 ± 5.96) 岁; 有吸烟史 35 例; 合并症: 高血压 42 例、糖尿病 29 例、高脂血症 36 例。研究经医院临床伦理委员会批准, 取得患者家属知情同意。

纳入标准: ①符合 AIS 的诊断标准^[5]; ②发病至入院时间 < 4.5 h; ③符合静脉溶栓指征^[5], 接受阿替普酶静脉溶栓治疗; ④溶栓前接受 CT 脑灌注成像检查, 有明确的检查结论及可测量的参数; ⑤溶栓前留取血清标本; ⑥溶栓治疗后第 90 d 时完成短期预后的评价。排除标准: ①既往有 AIS 病史或脑出血、脑外伤等病史; ②既往有颅内手术病

史; ③合并恶性肿瘤、免疫功能紊乱; ④合并心肝肾肾功能不全; ⑤存在全身感染或合并血液系统疾病; ⑥存在静脉溶栓禁忌症。

1.2 方法

1.2.1 CT 脑灌注成像检查及参数测量

采用通用电气 GE Revolutin 256 排 CT 进行 CT 脑灌注成像检查, 以大脑前动脉作为流入动脉、以上矢状窦作为流出静脉, 确定脑梗死区域后手动勾画感兴趣区, 避开脑血管和脑沟, 测定平均通过时间 (Mean transit time, MTT) 和达峰时间 (Time to Peak, TTP)。

1.2.2 血清 AQP1、AQP4、AQP9 检测

溶栓治疗前采集外周静脉血 5 mL, 按照速度 3 000 r/min、离心半径 8 cm、时间 10 min 进行离心, 分离上层血清并采用酶联免疫吸附法检测 AQP1、AQP4、AQP9 水平。检测试剂盒购自上海翌圣生物科技有限公司。

1.2.3 AIS 神经损伤程度评估

入院后进行美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[5] 的评价, 根据 NIHSS 评分对神经损伤程度进行评估, 分为轻度组 24 例 (NIHSS 评分 ≤ 4 分)、中度组 36 例 (NIHSS 评分 5~19 分)、重度组 19 例 (NIHSS 评分 20~25 分)。

1.2.4 AIS 短期预后评估

溶栓治疗后第 90 d 时进行门诊复诊, 采用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)^[5] 评估短期预后, 分为预后良好组 51 例 (mRS 评分 0~2 分)、预后不良组 28 例 (mRS 评分 3~5 分)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组间比较采用单因素方

差分析、两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)描述,行卡方检验;采用二元 logistic 多因素回归分析预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析各影响因素预测预后不良的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同神经损伤程度 AIS 患者 CT 脑灌注成像参数及血清 AQP 比较

不同神经损伤程度 AIS 患者 CT 脑灌注成像参数 MTT、TTP 及血清 AQP1、AQP4、AQP9 比较:轻度组<中度组<重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同短期预后 AIS 患者 CT 脑灌注成像参数及血清 AQP 比较

预后不良组 AIS 患者的 MTT、TTP 及血清 AQP1、AQP4、AQP9 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同短期预后 AIS 患者临床资料比较

预后不良组的年龄、入院时 NIHSS 评分、病灶最大径均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同短期预后 AIS 患者其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 影响 AIS 患者短期预后的 logistic 多因素回归分析

以 AIS 患者的短期预后为因变量(预后不良=1、预后良好=0),以 MTT、TTP、AQP1、AQP4、AQP9、年龄、入院时 NIHSS 评分、病灶最大径为自变量,进行 logistic 多因素回归分析。结果显示:MTT、TTP、AQP1、AQP4、入院时 NIHSS 评分是 AIS 患者短期预后的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 各影响因素对 AIS 患者短期预后的预测价值

Logistic 多因素回归分析中 AIS 患者短期预后影响因素 MTT、TTP、AQP1、AQP4、入院时 NIHSS

表 2 不同短期预后 AIS 患者 CT 脑灌注成像参数及血清 AQP 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of CT cerebral perfusion imaging parameters and serum AQP 比较 in AIS patients with different short-term prognosis ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MTT	TTP	AQP1 ($\mu\text{g/L}$)	AQP4 ($\mu\text{g/L}$)	AQP9 (ng/L)
预后不良组	28	25.19 \pm 2.80	42.73 \pm 7.70	43.01 \pm 8.76	45.48 \pm 8.03	1.01 \pm 0.23
预后良好组	51	19.30 \pm 3.08	34.15 \pm 7.98	33.26 \pm 8.81	34.18 \pm 9.52	0.86 \pm 0.14
<i>t</i> 值		8.390	4.628	4.715	5.323	3.606
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表 3 不同短期预后 AIS 患者临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data of AIS patients with different short-term prognosis

临床资料		预后不良组 (<i>n</i> =28)	预后良好组 (<i>n</i> =51)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别	男	16(57.14)	27(52.94)	0.129	0.720
	女	12(42.86)	24(47.06)		
年龄(岁)		61.91 \pm 8.12	58.30 \pm 6.08	2.236	0.028
体质量指数(kg/m^2)		23.94 \pm 3.12	23.38 \pm 2.95	0.791	0.431
吸烟史	有	14(50.00)	21(41.18)	0.570	0.450
	无	14(50.00)	30(58.82)		
高血压史	有	14(50.00)	28(54.90)	0.174	0.626
	无	14(50.00)	23(45.10)		
糖尿病史	有	12(42.86)	17(33.33)	0.706	0.401
	无	16(57.14)	34(66.67)		
高脂血症史	有	13(46.43)	23(45.10)	0.013	0.910
	无	15(53.57)	28(54.90)		
发病至溶栓时间(h)		3.95 \pm 0.52	3.77 \pm 0.48	1.548	0.126
病灶最大径(cm)		3.71 \pm 0.69	3.37 \pm 0.54	2.421	0.018
入院时 NIHSS(分)		13.29 \pm 4.57	9.16 \pm 4.11	4.109	<0.001

评分联合预测的效能优于单一指标,灵敏度和特异度分别为 84.31% 和 92.86%。见表 5、图 1。

3 讨论

AIS 发病 4.5 小时内进行静脉溶栓对再通梗死动脉、恢复缺血脑组织血流灌注具有重要意义。AIS 患者接受静脉溶栓后神经损害减轻、预后改善。但是,因为部分 AIS 患者静脉溶栓治疗的短期

表 1 不同神经损伤程度 AIS 患者 CT 脑灌注成像参数及血清 AQP 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of CT cerebral perfusion imaging parameters and serum AQP 比较 in AIS patients with different degrees of nerve injury ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MTT(s)	TTP(s)	AQP1($\mu\text{g/L}$)	AQP4($\mu\text{g/L}$)	AQP9(ng/L)
轻度组	24	16.73 \pm 3.12	32.58 \pm 8.85	32.95 \pm 9.23	32.82 \pm 8.79	0.81 \pm 0.20
中度组	36	20.95 \pm 2.68 ^a	37.41 \pm 8.95 ^a	36.09 \pm 9.12 ^a	38.55 \pm 9.76 ^a	0.90 \pm 0.26 ^a
重度组	19	28.11 \pm 3.42 ^{ab}	42.60 \pm 9.15 ^{ab}	42.67 \pm 9.95 ^{ab}	44.28 \pm 10.71 ^{ab}	1.06 \pm 0.24 ^{ab}
<i>F</i> 值		32.459	15.682	19.192	21.039	14.581
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

表4 影响AIS患者短期预后的logistic多因素回归分析
Table 4 logistic multivariate regression analysis affecting the short-term prognosis of AIS patients

自变量	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	P值
MTT	连续变量	1.230	0.655	5.525	3.421	0.021
TTP	连续变量	0.787	0.515	4.337	2.196	0.026
AQP1	连续变量	0.487	0.338	6.007	1.628	0.012
AQP4	连续变量	0.562	0.330	5.894	1.766	0.017
入院时NIHSS评分	连续变量	0.194	7.365	5.690	1.214	0.019

表5 各影响因素对AIS患者短期预后的预测价值
Table 5 Prediction value of various influencing factors on short-term prognosis of AIS patients

指标	AUC(95% CI)	S.E值	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
MTT	0.821(0.723~0.920)	0.050	78.43	75.00	<0.001
TTP	0.765(0.661~0.869)	0.053	70.59	71.43	<0.001
AQP1	0.789(0.681~0.896)	0.055	74.51	78.57	<0.001
AQP4	0.822(0.733~0.911)	0.046	70.59	82.14	<0.001
入院时NIHSS评分	0.760(0.653~0.867)	0.054	68.63	78.57	<0.001
联合指标	0.934(0.881~0.986)	0.027	84.31	92.86	<0.001

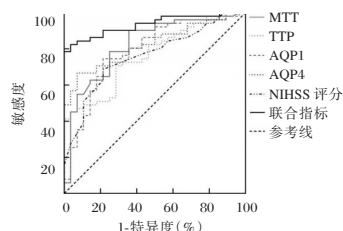


图1 各影响因素预测预后不良的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of various influencing factors predicting poor prognosis

预后不良,所以需要在溶栓治疗前准确评估疗效和预后,进而选择能够从静脉溶栓获益的AIS患者进行个体化治疗。本研究采用CT脑灌注成像参数联合血清AQP对AIS患者静脉溶栓的短期预后进行预测,旨在发现早期评估静脉溶栓短期预后的方法。

CT脑灌注成像是评估脑组织血流灌注情况、为脑血流特征提供定量参数的影像学检查方法,与传统的常规头颅CT比较,CT脑灌注成像能够更早、更灵敏地检测脑组织缺血并评估血流特征^[6]。研究资料显示,AIS患者梗死区域的CT脑灌注成像参数MTT和TTP较对照区域增加,表明脑梗死区域的血流灌注不佳,血流通过局部组织以及在局部组织达到峰值的时间均延长^[7-8]。本研究结果提示脑梗死区域血流灌注不佳与静脉溶栓短期预后不良有关,可能原因是:微循环障碍导

致梗死区域血流灌注不佳,进而影响静脉溶栓后血流灌注的恢复并导致短期预后不良^[9]。

AQP家族在体内分布广泛,其中与脑组织缺血损伤相关的成员是AQP1、AQP4、AQP9。AQP的功能是调控水分子的跨膜转运,能够维持细胞内外水电解质、渗透压平衡。在中枢神经系统中,AQP1主要分布在血管内皮细胞,AQP4和AQP9主要分布在神经元和胶质细胞。研究资料显示,脑缺血动物模型中AQP1、AQP4、AQP9的表达均显著增加^[10-12];急性脑梗死患者血清AQP1、AQP4、AQP9的水平显著增加,且与神经损害加重相关^[4]。本研究中,AIS患者的血清AQP1、AQP4、AQP9水平随神经损害的加重而增加,与上述相关研究结果一致。进一步研究结果显示:预后不良患者的血清AQP1、AQP4、AQP9水平高于预后良好患者。表明AQP1、AQP4、AQP9水平增加与静脉溶栓短期预后不良有关,可能原因是:三种AQPs增加导致脑水肿以及激活炎症、氧化应激等过程^[13-14],进而导致静脉溶栓后神经功能持续损害并造成预后不良。

AIS静脉溶栓治疗的短期预后受到复杂临床因素的影响。NIHSS评分是评价AIS患者神经损害程度的常用手段,多项研究资料显示^[15-16]:NIHSS评分增加是AIS预后不良的危险因素。

综上所述,溶栓前CT脑灌注成像参数MTT、TTP及血清AQP1、AQP4增加与AIS患者溶栓后短期预后不良有关,溶栓前MTT、TTP、AQP1、AQP4与NIHSS评分联合预测AIS患者溶栓后短期预后的效能理想,这为今后临床实践中在溶栓治疗前评估短期预后、指导个体化治疗提供了依据。

参考文献

- [1] Knapen RRMM, Frol S, van Kuijk SMJ, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the posterior circulation: A systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024, 33(5):107641.
- [2] Wu Q, Cui J, Xie Y, et al. Outcomes of Ischemic Stroke and Associated Factors Among Elderly Patients With Large-Artery Atherosclerosis: A Hospital-Based Follow-Up Study in China[J]. Front Neurol, 2021, 23(12):642426.
- [3] Václavík D, Volný O, Cimřlová P, et al. The importance of CT perfusion for diagnosis and treatment of ischemic stroke in anterior circulation[J]. J Integr Neurosci, 2022, 21(3):92.
- [4] 李志银, 鄒海涛, 闫旭玲, 等. 血清AQP-1、AQP-4、AQP-9与急性脑梗死神经功能康复的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4):708-711.

- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [6] Kobeissi H, Ghozy S, Adusumilli G, et al. CT Perfusion vs Noncontrast CT for Late Window Stroke Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Neurology*, 2023, 100(22):e2304-e2311.
- [7] Panicker S, Wilseck ZM, Lin LY, et al. CT Imaging Computed Tomography/Computed Tomography Angiography/Perfusion in Acute Ischemic Stroke and Vasospasm [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2024, 34(2):175-189.
- [8] Ladumor H, Vilanilam GK, Ameli S, et al. CT perfusion in stroke: Comparing conventional and RAPID automated software [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2024, 53(2):201-207.
- [9] Wu D, Yin L, Zhang Y, et al. Evaluation of microcirculation in asymptomatic cerebral infarction with multi-parameter imaging of spectral CT [J]. *Brain Res Bull*, 2023, 203:110775.
- [10] 蓝叶慧, 黄文乐, 应辛欣, 等. 水通道蛋白-1 基因敲除小鼠的表型变化及其生理病理意义 [J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(2): 146-149.
- [11] 惠超杰, 李文辉, 曹立新, 等. 下调 AQP-4 对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(12): 71-76.
- [12] Shi Q, Wu YZ, Yang X, et al. Significant enhanced expressions of aquaporin-1, -4 and -9 in the brains of various prion diseases [J]. *Prion*, 2019, 13(1):173-184.
- [13] Shi Z, Fang Q, Chen Y, et al. Methylene blue ameliorates brain edema in rats with experimental ischemic stroke via inhibiting aquaporin 4 expression. [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 42(3): 382-392.
- [14] 罗兴, 方成志, 曾红兰, 等. N-乙酰血清素对缺氧缺血性脑病乳鼠的神经保护作用及对水通道蛋白-4 表达的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(11): 1081-1085.
- [15] Shi Y, Wang J, Liu Y, et al. National Institute of Health Stroke Scale was associated with the immediate and long-term prognosis of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2023, 69(5):e20221630.
- [16] 缪莲莲, 黄红伟, 陈硕. 静脉溶栓治疗首发急性缺血性脑卒中患者的预后影响因素及预测价值 [J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(1): 68-72.

(上接第 1052 页)

- [5] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):796-813.
- [6] 陶维国, 陈伟阳, 梁超, 等. 参苓白术散联合英夫利西单抗治疗老年炎症性肠病的疗效及对炎症因子、肠黏膜屏障和免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(22):5513-5516.
- [7] 关玉霞, 尤丽丽, 何叶, 等. 炎症性肠病人自我效能、疾病活动度与生存质量的相关性 [J]. *护理研究*, 2020, 34(11): 1921-1925.
- [8] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(1):5-11.
- [9] Zheng X, Xiong TX, Zhang K, et al. Benefit Effect of *Dendrobium officinale* Ultrafine Powder on DSS-Induced Ulcerative Colitis Rats by Improving Colon Mucosal Barrier [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:9658638.
- [10] 李建升, 姜川, 郭林, 等. 美沙拉嗪肠溶片联合保留灌肠对溃疡性结肠炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(6): 781-785.
- [11] 吕雪, 王素敏, 马娜, 等. 维得利珠单抗对炎症性肠病患者各系统影响的评价 [J]. *现代免疫学*, 2023, 43(5):429-433.
- [12] 魏舒纯, 刘传, 陈敏, 等. 生物制剂对炎症性肠病患者心理状态和生活质量影响的多中心研究 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(8): 1000-1006.
- [13] Zhang Q, Gao X, Wu J, et al. The Correlation between Endotoxin, D-Lactate, and Diamine Oxidase with Endoscopic Activity in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:9171436.
- [14] Sun S, Liu W, Li Y. CADMI enhances intestinal barrier function in a rat model of mild inflammatory bowel disease by inhibiting the STAT3 signaling pathway. [J]. *J Bioenerg Biomember*, 2020, 52(5):343-354.
- [15] 杨贝贝, 郑小菊, 韩义明. IL-17、IL-23 及 Eotaxin-2 水平检测在大疱性类天疱疮病情评估中的应用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11):1914-1917.
- [16] 张琳, 魏凯艳, 刘益娟. 普拉梭菌对溃疡性结肠炎不典型增生患者 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 轴的影响 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(2):224-228.
- [17] 王宁, 张卫宁, 陈雨婕, 等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(3):271-277.

(上接第 1056 页)

- [14] 吴冬京, 林初希, 黄象维, 等. 同型半胱氨酸、D-二聚体水平同低年龄段急性心肌梗死发病风险的相关性分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(13): 1617-1620.
- [15] 刘亚东, 王海晶, 王丽萍, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、同型半胱氨酸和高密度脂蛋白胆固醇及 D-二聚体检测对冠状动脉粥样硬化斑块的预测价值 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(1):11-15+23.
- [16] Cho KI, Shin ES, Ann SH, et al. Gender differences in risk factors and clinical outcomes in young patients with acute myocardial infarction [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2016, 70(11):1057-1064.
- [17] 郭真力, 冉玉红, 高迎春, 等. 青年人急性心肌梗死与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的相关性研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11(9):715-718.
- [18] 高静, 王洁, 冯利娟, 等. 年龄≤45 岁早发急性心肌梗死临床特点与临床结局的队列研究 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(3):347-353+358.

反复呼吸道感染患儿 FeNO 水平与肺功能、Th1/Th2 平衡的关系

陶成飞* 许木兰 葛敬芳

[摘要] **目的** 分析反复呼吸道感染患儿呼出气一氧化氮(FeNO)水平与肺功能、辅助性 T 细胞 1(Th1)/辅助性 T 细胞 2(Th2)(Th1/Th2)平衡的关系。**方法** 选择 2021 年 10 月至 2023 年 10 月宣城市中心医院收治的 83 例反复呼吸道感染患儿作为研究组,另选同期普通呼吸道感染住院患儿 95 例作为对照组。所有纳入对象入院后 24 h 内检测 FeNO 水平及肺功能指标第一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1 与用力肺活量比值(FEV1/FVC)、峰值呼气流量(PEF),同时利用流式细胞仪检测 Th1、Th2 细胞水平,并计算 Th1/Th2 比值,采用酶联免疫吸附法检测血清 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4),并进行组间比较。采用 Pearson 相关性分析反复呼吸道感染患儿 FeNO 水平与 FEV1%、FEV1/FVC、PEF%、Th1/Th2,以及 IFN- γ 、IL-4 与 FeNO、FEV1、FEV1/FVC、PEF、Th1/Th2 的关系。**结果** 研究组患儿 FeNO 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿 FEV1、FEV1/FVC、PEF 均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿外周血 Th2 细胞水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿外周血 Th1 细胞水平、Th1/Th2 均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿血清 IFN- γ 、IL-4 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,反复呼吸道感染患儿 FeNO 水平与 FEV1、FEV1/FVC、PEF 及 Th1/Th2 均呈负相关(均 $P<0.05$)。血清 IFN- γ 、IL-4 与 FeNO 水平均呈正相关(均 $P<0.05$),与 FEV1、FEV1/FVC、PEF 及 Th1/Th2 均呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论** 反复呼吸道感染患儿 FeNO 水平明显升高,且高 FeNO 水平与肺功能降低、Th1/Th2 免疫失衡密切相关,其之间的相互作用共同影响反复呼吸道感染患儿疾病发生发展。

[关键词] 反复呼吸道感染;呼出气一氧化氮;肺功能;Th1/Th2

Relationship between exhaled nitric oxide level and lung function, Th1/Th2 balance in children with recurrent respiratory tract infection

TAO Chengfei*, XU Mulan, GE Jingfang

(Department of Pediatric, Xuancheng City Central Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels and lung function, the balance of helper T cell-1 (Th1)/helper T cell-2 (Th2) (Th1/Th2) in children with recurrent respiratory tract infections. **Methods** 83 children with recurrent respiratory tract infections admitted to Xuancheng City Central Hospital from October 2021 to October 2023 were selected as the study group, and 95 hospitalized children with common respiratory tract infections during the same period were selected as the control group. All subjects included in this study were tested for FeNO levels and lung function indicators including first second forced expiratory volume (FEV1), FEV1 to forced vital capacity ratio (FEV1/FVC), and peak expiratory flow rate (PEF) within 24 hours of admission. Th1 and Th2 cell levels were measured using a flow cytometer, and the Th1/Th2 ratio was calculated. Serum levels of γ -interferon (IFN- γ), and interleukin-4 (IL-4) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay and compared between groups. Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between FeNO levels and FEV1%, FEV1/FVC, PEF%, Th1/Th2

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(2308085MH293)

作者单位:宣城市中心医院儿科,安徽,宣城 242000

*通信作者:陶成飞, E-mail: 18956308495@163.com

and the relationship between IFN- γ , IL-4 and FeNO, FEV1, FEV1/FVC, PEF, Th1/Th2 in children with recurrent respiratory infections. **Results** The FeNO level in the study group was significantly higher than that in the control group with a significant difference ($P<0.05$). The FEV1, FEV1/FVC, and PEF of the study group were significantly lower than those of the control group with a significant difference ($P<0.05$). The level of peripheral blood Th2 cells in the study group was significantly higher than that in the control group with a significant difference ($P<0.05$). The levels of peripheral blood Th1 cells and Th1/Th2 in the study group were significantly lower than those in the control group with a significant difference ($P<0.05$). Serum IFN- γ , IL-4 levels in children in the study group were significantly higher than those in the control group with a significant difference ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the level of FeNO in children with recurrent respiratory infections was negatively correlated with FEV1, FEV1/FVC, PEF, and Th1/Th2 ($P<0.05$). Serum IFN- γ and IL-4 levels were positively correlated with FeNO levels ($P<0.05$), and negatively correlated with FEV1, FEV1/FVC, PEF, and Th1/Th2 levels ($P<0.05$). **Conclusion** The level of FeNO in children with recurrent respiratory tract infections is significantly elevated. A high FeNO level is closely associated with reduced lung function and Th1/Th2 immune imbalance, which interact to jointly affect the development of recurrent respiratory tract infections in children.

[KEY WORDS] Recurrent respiratory tract infections; Exhale nitric oxide; Lung function; Th1/Th2

反复呼吸道感染为儿科常见的呼吸道疾病,其1年内发生次数为7~10次,发病后主要表现为发热、咳嗽等症状,若未及时治疗可导致患儿肺功能降低,严重影响患儿身体健康及生长发育^[1-2]。因此,早期诊断对反复呼吸道感染患儿发生发展至关重要。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作为一种新型的气道炎症标志物,在呼吸道疾病诊断中发挥重要作用^[3]。反复呼吸道感染的发病原因较为复杂,有研究认为免疫功能异常是导致其发生发展的重要诱因^[4]。辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)、辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)是辅助性T细胞的亚型,Th1/Th2失衡可导致机体免疫损伤,有研究显示,调节Th1/Th2平衡有效改善反复呼吸道感染患儿症状^[5]。本次研究将分析反复呼吸道感染患儿FeNO水平与肺功能、Th1/Th2平衡的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年10月至2023年10月宣城市中心医院收治的83例反复呼吸道感染患儿作为研究组,男性45例,女性38例,平均年龄(6.21 \pm 1.05)岁。纳入标准:①均符合反复呼吸道感染诊断标准^[6];②患儿监护人均同意研究并签署《知情同意书》;③两次感染间隔不少于8d者。排除标准:①伴有重要脏器功能不全者;②合并先天性遗传性疾病者;③存在呼吸道畸形者;④存在免疫抑制剂、免疫增强剂等影响免疫系统药物者;⑤临床资料不全者;⑥不配合治疗、中途退出研究者。另选

同期普通呼吸道感染住院患儿95例作为对照组,男性55例,女性40例,年龄平均(6.56 \pm 1.11)岁。本研究经院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 FeNO检测

根据美国胸科协会/欧洲呼吸协会推荐的呼出气一氧化氮标准化测定指南^[7],采用尚沃生物科技有限公司生产的Sunvou-P100型纳库仑一氧化氮检测器进行FeNO检测,重复测定3次,结果取平均值。

1.2.2 肺功能指标检测

采用德国康讯肺功能检测仪(SpiroScout)检测肺功能指标中的第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1与用力肺活量比值(forced expiratory volume in one second, FEV1/FVC)、峰值呼气流量(peak expiratory flow, PEF),重复测定3次,结果取平均值。

1.2.3 Th1、Th2细胞检测

采集本研究纳入对象清晨空腹外周血8 mL,分为两份。一份置于无菌肝素抗凝管中,利用Ficoll密度梯度离心法,以3 000 r/min离心10 min后(离心半径10 cm)分离外周血单核细胞,转移至无菌EP管内;另一份静脉血以2 000 r/min离心12 min后(离心半径12 cm)取上清。均保存于-20℃冰箱中待检。取出肝素抗凝血样室温解冻,随后采用EPICS-XL流式细胞仪检测外周Th1、Th2细胞水平,并计算Th1/Th2比值。

1.2.4 血清IFN- γ 、IL-4检测

取出另外一份外周血样本,采用酶联免疫吸附

试验检测血清 γ -干扰素(interferon, IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin, IL-4)水平。试剂盒均购自美国R&D公司,具体步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用Pearson相关性分析反复呼吸道感染患儿FeNO水平与相关指标的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组FeNO水平比较

研究组患儿FeNO水平(50.14 ± 8.74)明显高于对照组(16.55 ± 2.36),差异有统计学意义($t = 36.000, P < 0.05$)。

2.2 两组FEV1、FEV1/FVC、PEF比较

研究组患儿FEV1、FEV1/FVC、PEF均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组FEV1、FEV1/FVC、PEF比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	PEF (%)
研究组	83	75.50 \pm 3.65	70.44 \pm 3.44	76.69 \pm 3.88
对照组	95	95.66 \pm 5.10	90.14 \pm 4.87	96.47 \pm 5.21
<i>t</i> 值		-29.929	-30.751	-28.385
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组外周血Th1、Th2细胞亚群比较

研究组患儿外周血Th2细胞水平高于对照组,外周血Th1细胞水平、Th1/Th2均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组外周血Th1、Th2细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Th1	Th2	Th1/Th2
研究组	83	0.45 \pm 0.14	0.70 \pm 0.20	0.64 \pm 0.16
对照组	95	0.66 \pm 0.17	0.47 \pm 0.15	1.40 \pm 0.32
<i>t</i> 值		-8.917	8.743	-19.598
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组血清IFN- γ 、IL-4水平比较

研究组患儿血清IFN- γ 、IL-4水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.5 反复呼吸道感染患儿FeNO水平与相关指标的相关性分析

Pearson相关分析显示,反复呼吸道感染患儿

表3 两组血清IFN- γ 、IL-4水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 comparison of serum IFN- γ and IL-4 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	IL-4(ng/L)
研究组	83	955.25 \pm 100.22	669.59 \pm 74.15
对照组	95	520.16 \pm 65.25	225.66 \pm 33.20
<i>t</i> 值		34.720	52.641
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

FeNO水平与FEV1、FEV1/FVC、PEF及Th1/Th2均呈负相关(均 $P < 0.05$),见表4。血清IFN- γ 、IL-4与FeNO水平呈正相关,与FEV1、FEV1/FVC、PEF、Th1/Th2呈负相关(均 $P < 0.05$)。见表5。

表4 反复呼吸道感染患儿FeNO水平与FEV1、FEV1/FVC、PEF、Th1/Th2相关性

Table 4 Correlation of FeNO and FEV1, FEV1/FVC, PEF, Th1/Th2 in children with recurrent respiratory tract infection

指标	FeNO	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FEV1	-0.551	<0.001
FEV1/FVC	-0.451	<0.001
PEF	-0.474	<0.001
Th1/Th2	-0.496	<0.001

表5 反复呼吸道感染患儿IFN- γ 、IL-4与FeNO、FEV1、FEV1/FVC、PEF、Th1/Th2相关性

Table 5 Correlation of FeNO, FEV1, FEV1/FVC, PEF, Th1/Th2 with IFN- γ and IL-4 in children with recurrent respiratory tract infection

指标	IFN- γ		IL-4	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FeNO	0.339	0.002	0.410	<0.001
FEV1	-0.415	<0.001	-0.364	0.001
FEV1/FVC	-0.433	<0.001	-0.419	<0.001
PEF	-0.403	<0.001	-0.444	<0.001
Th1/Th2	-0.466	<0.001	-0.399	<0.001

3 讨论

FeNO是气道炎症中嗜酸性粒细胞增多的标志,主要反映机体中气道嗜酸粒细胞炎症^[8]。张春林等^[9]研究显示,FeNO在过敏性哮喘患儿中升高。吴丙美等^[10]研究显示,FeNO在喘息性疾病患儿中显著升高。丁晓燕等^[11]研究显示,FeNO升高与支气管哮喘缓解期患儿肺功能损伤存在密切相关。本研究结果说明反复呼吸道感染患儿FeNO水平升高,可能与患儿疾病发生密切相关,与以上研究结论一致。FeNO作为气道高反应性比较敏感的标

志物,水平与嗜酸性粒细胞的数目高度关联,气道炎症反应越明显,FeNO水平越高。而本研究反复呼吸道感染患儿发病中伴有免疫炎性反应失衡,因此可导致炎性介质释放,并可促进气道黏膜充血、水肿,增加气道高反应性,引起FeNO水平升高。

本研究结果说明反复呼吸道感染患儿存在肺功能降低情况。进一步Pearson相关分析结果提示FeNO水平升高可导致反复呼吸道感染患儿肺功能降低,也说明FeNO水平与反复呼吸道感染患儿疾病发生、发展密切相关,与董天津等^[12]研究结论一致。反复呼吸道感染患儿因病毒感染可促进气道炎性细胞释放活性介质,导致气道炎症发生,炎症的刺激下不仅导致FeNO水平升高,同时影响机体免疫功能,严重时可导致肺功能降低。

Th1、Th2作为辅助性T细胞,主要在维持机体免疫平衡中发挥重要作用。Th1细胞分泌IFN- γ 、IL-2等细胞因子,其升高对病原菌具有清除作用,而Th2细胞主要分泌IL4、IL-6等促炎因子,其升高可促进气道内的炎性反应过程^[13]。正常情况下,Th1、Th2在机体内处于平衡状态,而一旦失衡代表体内炎症反应加剧,可引发异常免疫应答。本研究结果显示,研究组患儿外周血Th1/Th2低于对照组,与麦朗君等^[14]研究结论一致。反复呼吸道感染多由病毒感染所致,而多数病毒感染可抑制T细胞亚群和T细胞功能,导致Th1细胞表达受到抑制,无法发挥病原菌清除作用,而Th2细胞表达升高,最终造成患儿免疫功能紊乱。进一步分析结果提示FeNO水平升高导致反复呼吸道感染患儿免疫失衡。可能是FeNO水平异常升高可介导炎症加重,使Th2细胞分泌的促炎因子增加,导致机体免疫功能不足,引起Th1/Th2失衡。本研究发现,研究组患儿血清IFN- γ 、IL-4水平均高于对照组,说明IFN- γ 、IL-4可能与患儿发病密切相关。同时分析显示,血清IFN- γ 、IL-4与FeNO水平均呈正相关,与FEV1、FEV1/FVC、PEF及Th1/Th2均呈负相关,说明血清IFN- γ 、IL-4升高导致反复呼吸道感染患儿FeNO水平升高以及免疫失衡,与顾剑华等^[15]研究结论一致。反复呼吸道感染发病中伴有呼吸道多种炎症细胞及炎症介质的释放,而IFN- γ 、IL-4作为重要的前炎症细胞因子,可加重呼吸道炎症反应,不仅使机体FeNO水平明显升高,同时影响机体免疫应答,导致Th1/Th2失衡。

综上所述,反复呼吸道感染患儿FeNO水平明

显升高,且高FeNO水平与肺功能降低、Th1/Th2免疫失衡密切相关,其之间的相互作用共同影响反复呼吸道感染患儿疾病的发生发展。

参考文献

- [1] Su P, Jiang C, Zhang Y. The implication of infection with respiratory syncytial virus in pediatric recurrent wheezing and asthma: knowledge expanded post-COVID-19 era[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(3): 403-416.
- [2] 陈志鑫, 范暖东, 申广生, 等. 高良姜素对反复呼吸道感染小鼠肺功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(1): 96-100.
- [3] Goth FEM, Schmidt BJ, Green K, et al. Neonatal FeNO, risk factors, and respiratory morbidity in infants: A cohort study[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(10): 3174-3182.
- [4] 张琪, 邓芳, 毕良学, 等. 血清25-羟维生素D水平与儿童免疫功能和反复呼吸道感染的关联性分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1112-1116.
- [5] 石海莎, 张娟, 崔艳平. 黄芪桂枝汤对反复呼吸道感染患儿Th1/Th2平衡及血清miR-155、miR-146a的影响[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 62-66.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编委会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.
- [7] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendation for standardized procedure for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med[J]. 2005, 171: 912-930.
- [8] 李凌, 张惠琴. 潮气呼吸肺功能、呼出气一氧化氮及哮喘预测指数在反复喘息儿童随访评估中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(4): 462-466.
- [9] 张春林, 牛江涛, 张晋林. 过敏性哮喘患儿呼出气一氧化氮和吡哆胺2,3双加氧酶水平及其临床意义[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(3): 70-73.
- [10] 吴丙美, 杨雪冰, 李丹, 等. 呼出气一氧化氮、外周血嗜酸性粒细胞及血清总IgE在儿童喘息性疾病诊断中的意义[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 65-68.
- [11] 丁晓燕, 丁惠芳. 支气管哮喘患儿缓解期呼出气一氧化氮水平与肺功能的相关性研究[J]. 医学信息, 2021, 34(24): 68-72.
- [12] 董天津, 谭华清, 修青永. 支气管哮喘患儿血清CCL3、CCL5检测水平与FeNO及肺功能的关系[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 381-384.
- [13] 陈丽君, 王佳, 张文静. 脓毒症患者Th1/Th2细胞失衡与疾病严重程度、肺损伤的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10): 1315-1318.
- [14] 麦朗君, 翟佳羽, 林烈桔, 等. 呼吸道合胞病毒下呼吸道感染患儿外周血miR-145表达及与Th1/Th2平衡的关系[J]. 河北医学, 2020, 26(8): 1277-1281.
- [15] 顾剑华, 金晓群, 徐艳娜, 等. 支原体肺炎伴喘息儿童肺功能、FeNO水平及Th1/Th2免疫平衡状态的变化[J]. 海南医学, 2022, 33(5): 591-594.

血清 Neu5Ac、S100A1 水平与急性心源性脑梗死患者病情、预后的关系

张东¹ 李玲^{2*} 张然¹ 刘亚丽³ 张颖¹ 王艳红¹ 韦海燕⁴ 李勇¹ 侯书敏¹ 黄晶¹ 栢静⁵

[摘要] 目的 探讨血清 N-乙酰神经氨酸(Neu5Ac)、S100 钙结合蛋白质 A1(S100A1)水平与急性心源性脑梗死患者病情、预后的关系。方法 选取 2021 年 9 月至 2023 年 9 月承德市中心医院收治的 165 例急性心源性脑梗死患者,根据梗死面积将患者分为小/中面积组(梗死直径 ≤ 4 cm, 97 例)和大面积组(梗死直径 > 4 cm, 68 例);根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为低 NIHSS 组(NIHSS < 16 分, 108 例)和高 NIHSS 组(NIHSS ≥ 16 分, 57 例)。检测患者 Neu5Ac、S100A1 水平,根据患者出院后 3 个月 mRS 评分将其分为预后不良组($n=41$)和预后良好组($n=124$)。采用 Pearson 相关法探讨血清 Neu5Ac、S100A1 与脑梗死面积、NIHSS 评分的关系,采用多因素 logistic 回归分析影响因素。结果 小/中面积组 Neu5Ac、S100A1 水平低于大面积组,差异有统计学意义($P<0.05$)。低 NIHSS 组 Neu5Ac、S100A1 水平低于高 NIHSS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Neu5Ac、S100A1 与脑梗死面积、NIHSS 评分均呈正相关(均 $P<0.001$)。预后良好组血清 Neu5Ac、S100A1 低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组梗死面积大面积比例、入院 NIHSS 评分低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。梗死面积大面积、入院 NIHSS 评分 ≥ 15.33 分、Neu5Ac ≥ 274.58 ng/mL、S100A1 ≥ 5.08 ng/mL 是急性心源性脑梗死患者预后危险因素($P<0.05$)。结论 血清 Neu5Ac、S100A1 与急性心源性脑梗死患者脑梗死面积、NIHSS 评分有关,有望作为预测患者病情及预后的潜在标记物。

[关键词] N-乙酰神经氨酸; S100 钙结合蛋白质 A1; 急性心源性脑梗死

Relationship between serum Neu5Ac and S100A1 levels and the condition and prognosis of cases with acute cardiogenic cerebral embolism

ZHANG Dong¹, LI Ling^{2*}, ZHANG Ran¹, LIU Yali³, ZHANG Ying¹, WANG Yanhong¹, WEI Haiyan⁴, LI Yong¹, HOU Shumin¹, HUANG Jing¹, BAI Jing⁵

(1. Department of Neurology, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000; 2. Health Examination Center, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000; 3. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 067000; 4. Department of Rehabilitation Medicine, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000; 5. Pharmacy Center, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum N - acetylneuramic acid (Neu5Ac) and S100 calcium-binding protein A1 (S100A1) and the condition and prognosis of cases with acute cardiogenic cerebral embolism (ACCE). **Methods** A total of 165 cases with ACCE admitted to Chengde Central Hospital from September 2021 to September 2023 were selected. For this study, the cases were divided into

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200498);承德市科学技术研究与发展计划项目(202109A022)

作者单位:1.承德市中心医院神经内科,河北,承德 067000

2.承德市中心医院健康体检中心,河北,承德 067000

3.河北北方学院附属第二医院心内一科,河北,张家口 067000

4.承德市中心医院康复医学科,河北,承德 067000

5.承德市中心医院药学中心,河北,承德 067000

*通信作者:李玲, E-mail:81781345@qq.com

two groups based on infarction size: a small/medium area group (97 cases with infarction diameter ≤ 4 cm) and a large area group (68 cases with infarction diameter > 4 cm). Additionally, based on NIHSS score, 108 cases were categorized into a low NIHSS group (NIHSS < 16) and 57 cases into a high NIHSS group (NIHSS ≥ 16). The levels of Neu5Ac and S100A1 in the ACCE cases were measured. After 3 months' post-discharge, the cases were further divided into a poor prognosis group ($n=41$) and a good prognosis group ($n=124$) based on their mRS scores. Pearson correlation was used to investigate the relationship between serum Neu5Ac, S100A1, infarct size, and NIHSS score. Prognostic factors were evaluated using multivariate logistic regression. **Results** Serum levels of Neu5Ac and S100A1 in the small/medium area group were lower than those in the large area group ($P<0.05$). The serum levels of Neu5Ac and S100A1 in the low NIHSS group were lower than those in the high NIHSS group ($P<0.05$). Serum Neu5Ac and S100A1 were positively correlated with cerebral infarction size and NIHSS score ($P<0.001$). The serum Neu5Ac and S100A1 levels in cases with ACCE in the good prognosis group were lower compared to the poor prognosis group ($P<0.05$). The proportion of large infarct area and NIHSS score in the good prognosis group were also lower compared to the poor prognosis group ($P<0.05$). The large infarct size, NIHSS score at admission ≥ 15.33 , Neu5Ac ≥ 274.58 ng/mL, and S100A1 ≥ 5.08 ng/mL were identified as risk factors for poor prognosis in cases with ACCE ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Neu5Ac and S100A1 are associated with the size of cerebral infarction and NIHSS score in patients with ACCE. They may be used as potential markers to predict the disease and prognosis of patients.

[KEY WORDS] Neu5Ac; S100A1; Acute cardiac cerebral infarction

急性脑梗死又称急性缺血性脑卒中,具有较高发病率及致残率^[1]。心源性脑梗死占缺血性脑梗死的30%左右,主要是由于心脏病变导致的脑部血流障碍造成,与其他类型脑梗死比较发病更急^[2-3]。急性心源性脑梗死患者常伴有语言及肢体障碍,病情严重者可昏迷不醒,甚至死亡。因此,寻找与急性心源性脑梗死患者相关的生物标志物,对指导临床治疗及患者预后具有重要意义。N-乙酰神经氨酸(N-acetylneuramic acid, Neu5Ac)是一种唾液酸,在多种心脑血管疾病中发挥作用,其在阵发性心房颤动患者中表达上调,可导致患者左心房重构^[4-5]。S100钙结合蛋白A1(S100 calcium-binding protein A1, S100A1)是一种钙结合蛋白,可参与多种细胞生物调控的过程,研究表明,S100A1属于心肌细胞的重要调节因子,对心脏疾病具有诊断价值^[6]。本研究主要探讨血清Neu5Ac、S100A1水平与急性心源性脑梗死患者病情、预后的关系,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年9月至2023年9月承德市中心医院收治的165例急性心源性脑梗死患者作为研究对象,其中男86例,女79例;年龄平均(52.37 \pm 8.91)岁;体质量指数平均(23.58 \pm 2.19)kg/m²;吸烟史51例、高血压病史28例、糖尿病史25例。纳入

标准:①符合急性心源性脑梗死诊断标准^[7];②发病12小时内;③栓塞来源心脏病史且无大动脉病变;④入院后给予抗凝、溶栓等治疗;⑤患者家属对本研究知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并急性感染性疾病者;③合并自身免疫性疾病者;④既往有脑出血疾病史;⑤临床资料不全者。本院医学伦理委员会已对本研究进行审核。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者年龄、性别、体质指数、合并病(高血压病、糖尿病)、吸烟史、梗死面积、血红蛋白、入院NIHSS评分、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等一般资料。

1.2.2 血清指标检测

禁食8~12 h后抽取外周静脉血5 mL,在4℃下以3 500 r/min离心(半径为15 cm)10 min后取上层清液,采用液相色谱串联质谱法检测急性心源性脑梗死患者Neu5Ac水平,采用酶联免疫吸附法检测血清S100A1水平(试剂盒:上海酶联生物科技有限公司)。

1.2.3 病情判断与分组

对患者进行影像学检查,记录梗死病灶直径,梗死直径 ≤ 4 cm为小/中面积,梗死直径 > 4 cm为大面积,根据梗死面积将165例急性心源性脑梗死患者分为小/中面积组(梗死直径 ≤ 4 cm, 97例)和大面积组(梗死直径 > 4 cm, 68例)^[7]。采用美国国立

卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)^[8]对患者进行评估,该量表分数越高表明患者病情越严重,根据NIHSS评分将患者分为低NIHSS组(NIHSS<16分)108例和高NIHSS组(NIHSS≥16分)57例。

1.3 随访

出院后门诊随访3个月,采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)^[9]评估患者预后,mRS总分0~6分,0~2分为预后良好,3~6分为预后不良,根据评分将患者分为预后不良组($n=41$)和预后良好组($n=124$)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用Pearson相关分析探讨血清Neu5Ac、S100A1与脑梗死面积、NIHSS评分的关系;采用多因素logistic回归分析急性心源性脑梗死患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同梗死面积急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比

小/中面积组患者血清Neu5Ac、S100A1水平低于大面积组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同梗死面积急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Neu5Ac and S100A1 levels in cases with ACCE of different infarct sizes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Neu5Ac (ng/mL)	S100A1 (ng/mL)
小/中面积组	97	243.72±47.29	3.72±1.24
大面积组	68	312.51±63.46	6.95±1.93
t 值		7.977	13.083
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同NIHSS评分急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比

低NIHSS组患者血清Neu5Ac、S100A1水平低于高NIHSS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清Neu5Ac、S100A1与脑梗死面积、NIHSS评分的关系

血清Neu5Ac($r=0.612$)、S100A1($r=0.584$)与脑梗死面积、NIHSS评分均呈正相关($P<0.05$)。

表2 不同NIHSS评分急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Neu5Ac and S100A1 levels in cases with ACCE with different NIHSS scores ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Neu5Ac (ng/mL)	S100A1 (ng/mL)
低NIHSS组	108	228.65±48.13	3.83±1.02
高NIHSS组	57	354.34±60.32	7.36±1.63
t 值		14.585	17.069
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比

预后良好组患者血清Neu5Ac、S100A1低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同预后急性心源性脑梗死患者血清Neu5Ac、S100A1对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum Neu5Ac and S100A1 levels in cases with ACCE with different prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Neu5Ac (ng/mL)	S100A1 (ng/mL)
预后良好组	124	214.55±32.57	3.29±0.91
预后不良组	41	446.03±52.84	10.38±1.86
t 值		33.336	32.417
P 值		<0.001	<0.001

2.5 急性心源性脑梗死患者预后的单因素分析

预后良好组患者年龄、性别、体质指数、合并高血压病、糖尿病、吸烟史、血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇与预后不良组比较差异无统计学意义($P>0.05$),预后良好组梗死面积大面积的比例、入院NIHSS评分明显低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.6 急性心源性脑梗死患者预后的多因素回归分析

将急性心源性脑梗死患者预后情况作为因变量(预后良好=0、预后不良=1),将单因素分析有意义的指标和血清Neu5Ac、S100A1作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示:梗死面积大面积、入院NIHSS评分≥15.33分、Neu5Ac≥274.58 ng/mL、S100A1≥5.08 ng/m是急性心源性脑梗死患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

急性心源性脑梗死是一种由心脏病变导致的脑血管急性闭塞,其典型病理改变为脑内供血不足导致神经细胞损伤或死亡形成相应的脑功能障碍^[10]。伴随人口老龄化和人们生活习惯改变,急

表4 急性心源性脑梗死患者预后的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of prognosis in cases with ACCE

维度	预后良好组 (n=124)	预后不良组 (n=41)	t/ χ^2 值	P值
年龄	52.72±8.06	52.04±8.21	0.466	0.642
性别				
男	66(53.23)	20(48.78)	0.244	0.621
女	58(46.77)	21(51.22)		
体质量指数(kg/m ²)	23.61±2.13	23.27±2.27	0.872	0.385
合并疾病				
高血压病	20(16.13)	8(19.51)	0.250	0.617
糖尿病	16(12.90)	6(21.95)	1.962	0.161
吸烟	37(29.84)	14(34.15)	0.268	0.605
梗死面积				
小/中面积	79(63.71)	18(43.90)	4.989	0.026
大面积	45(36.29)	23(56.10)		
血红蛋白(g/L)	136.41±10.73	135.25±10.19	0.607	0.544
入院NIHSS评分(分)	12.57±3.75	18.09±3.81	8.139	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.13±1.09	4.28±1.12	0.759	0.449
甘油三酯(mmol/L)	1.76±0.41	1.62±0.39	1.918	0.057
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.32±0.27	1.24±0.25	1.674	0.096
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.06±0.56	2.19±0.62	1.254	0.212

表5 急性心源性脑梗死患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of prognosis in cases with ACCE

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
梗死面积	小/中面积=0; 大面积=1	0.921	0.247	13.904	2.512(1.548-4.076)	<0.001
入院NIHSS评分	<15.33分=0; ≥15.33分=1	0.874	0.231	14.315	2.396(1.524-3.769)	<0.001
Neu5Ac	<274.58 ng/mL=0; ≥274.58 ng/mL=1	1.143	0.278	16.905	3.136(1.819-5.408)	<0.001
S100A1	<5.08 ng/mL=0; ≥5.08 ng/mL=1	1.078	0.254	18.012	2.939(1.786-4.835)	<0.001

患者病理过程,影响患者血小板聚集和血液凝固,进而参与患者病情发展^[12]。Neu5Ac水平变化与炎症程度、内皮功能、血栓形成、血脑屏障破坏相关,高水平Neu5Ac直接影响患者预后,与石成等^[13]研究结果相似。因此认为,随着血清Neu5Ac表达上调,患者病情越严重,预后越差。

S100A1是S100蛋白家族的成员之一,主要表达于心肌细胞以及骨骼细胞中。既往研究发现,S100A1水平可反映急性冠状动脉缺血后的心功能,高水平S100A1是ST段抬高型心肌梗死患者的独立预测因子^[14]。本研究结果提示S100A1水平在急性心源性脑梗死预后不良患者中升高,且与患者病情发展有关。分析原因,S100A1主要在心肌细胞中表达,参与调节钙信号转导,在急性心源性脑梗死患者中,S100A1可以通过Toll样受体4/活性氧/转录核因子 κ B途径作用于患者,调节患者心肌细胞的炎症反应以及氧化应激反应,间接影响患者脑梗死后的血流恢复

性心源性脑梗死发病率逐年升高,长期影响患者生活能力,同时也加重了患者及家庭的经济负担。故寻找与患者病情程度及预后相关的生物学指标用于监测患者病情和调整治疗方案,对疾病预后十分关键。

Neu5Ac是最常见的唾液酸,属于九碳糖的一种,是细胞表面糖蛋白和糖脂的组成部分。研究发现,Neu5Ac可以促进SLC3A2相关的内皮细胞铁死亡,从而激活ECs损伤和动脉粥样硬化斑块进展^[11]。本研究结果提示血清Neu5Ac可能参与急性心源性脑梗死的病情进展及预后,且与患者梗死面积、NIHSS评分有关。分析其原因为,在急性心源性脑梗死后,患者体内会发生强烈的炎症反应,Neu5Ac作为细胞表面糖脂和糖蛋白的组成部分,会影响炎症细胞的募集和激活,增强患者炎症水平,导致心肌细胞纤维化进展;同时患者自身伴有脑血管内皮细胞的损伤,Neu5Ac作为细胞间的信号分子和细胞粘附过程的参与者,参与

和神经细胞保护功能,进而参与患者疾病病情进展,影响患者预后^[15]。多因素结果提示患者入院时应及时评估患者NIHSS评分,同时监测患者Neu5Ac、S100A1水平,确保及时做出正确的治疗对策。

综上所述,血清Neu5Ac、S100A1在急性心源性脑梗死预后不良患者中呈高表达,且与脑梗死面积、NIHSS评分有关,可作为急性心源性脑梗死患者预测病情及预后的潜在标记物。

参考文献

[1] 李景莉,孙丽燕,来治国,等.血清总胆红素和iNOS联合检测对rt-PA静脉溶栓急性缺血性脑梗卒中患者预后的预测价值[J].热带医学杂志,2021,21(10):1323-1326+1331.
[2] 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.

便通灵胶囊治疗卒中后便秘患者疗效及对血清L-1 β 、IL-6、TNF- α 和肠道菌群水平的影响

徐前¹ 周洁¹ 杨忠华² 申中美¹ 吴越³ 姚志浩^{3*} 贝敏敏²

[摘要] **目的** 观察便通灵胶囊治疗脑卒中(CVA)后便秘患者疗效及对血清白细胞介素1 β (L-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和肠道菌群水平的影响。**方法** 选取2021年5月至2023年5月本院接受治疗的CVA后便秘患者90例,以随机数字表法分为便通灵组、益生菌组、乳果糖组,每组30例。对比三组治疗后总有效率、治疗前后卒中量表(NIHSS)评分、肠道菌群变化、血清炎症因子、胆囊收缩素8(CCK-8)水平以及干预后不良反应发生率。**结果** 治疗后,便通灵组的治疗总有效率高于益生菌组和乳果糖组,差异有统计学意义($\chi^2=6.540$; $P<0.05$)。便通灵组治疗后的神经功能NIHSS评分及血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均低于益生菌组和乳果糖组,差异有统计学意义($F=176.026$ 、 12.574 、 17.451 、 5.143 ; $P<0.05$)。治疗后,便通灵组CCK-8水平较益生菌组和乳果糖组更高,差异有统计学意义($F=6.422$; $P<0.05$)。便通灵组治疗后双歧杆菌及乳酸杆菌水平高于乳果糖组,差异有统计学意义($F=25.327$ 、 4.716 ; $P<0.05$)。大肠埃希菌和肠球菌水平低于益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($F=36.966$ 、 28.806 ; $P<0.05$)。三组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.310$; $P>0.05$)。**结论** 相较于益生菌和乳果糖,便通灵胶囊治疗CVA后便秘能提高患者疗效,改善神经功能,有效抑制炎症反应,调节肠道菌群,具有较高的安全性。

[关键词] 便通灵胶囊; 脑卒中后便秘; 疗效; 炎症因子; 肠道菌群

Efficacy of Biantongling Capsule in the treatment of patients with constipation after stroke and its effect on serum IL-1 β , IL-6, TNF- α and intestinal flora levels

XU Qian¹, ZHOU Jie¹, YANG Zhonghua², SHEN Zhongmei¹, WU Yue³, YAO Zhihao^{3*}, BEI Minmin²

(1. Department of Encephalopathy, 2. Department of Anorectal, 3. Department of Brain Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital, Wujiang District, Suzhou, Jiangsu, China, 215200)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the curative effect of Biantongling capsule and its influences on levels of serum interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intestinal floras in patients with constipation after cerebral vascular accident (CVA). **Methods** A total of 90 patients with constipation after CVA who were treated at our hospital from May 2021 to May 2023 were selected. They were divided into three groups: Biantongling group, probiotics group and lactulose group using a random number table method, each containing 30 cases. The total effective rate after treatment, NIHSS score before and after treatment, changes in intestinal flora, serum inflammatory factors, CCK-8 levels and incidence of adverse reactions after intervention were compared among the three groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment in the Biantongling group was higher than that in the probiotic group and the lactulose group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.540$; $P<0.05$). After treatment, the NIHSS score of neurological function and the levels of serum IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the Biantongling group were lower than those in the probiotics group and the lactulose group, and the differences were statistically significant ($F=$

基金项目:苏州市吴江区“科教兴卫”项目(WWK202113);贝敏敏江苏省名中医工作室建设项目[苏中医科教(2016)6号]

作者单位:1. 苏州市吴江区中医医院脑病科,江苏,苏州 215200

2. 苏州市吴江区中医医院肛肠科,江苏,苏州 215200

3. 苏州市吴江区中医医院脑外科,江苏,苏州 215200

*通信作者:姚志浩, E-mail: yaozhihao1232023@163.com

176.026, 12.574, 17.451, 5.143, $P < 0.05$). After treatment, the level of CKK-8 in the Biantongling group was higher than that in the probiotics group and the lactulose group, and the difference was statistically significant ($F = 6.422$, $P < 0.05$). After treatment, the levels of bifidobacteria and lactobacilli in the Bibian Tongling group were higher than those in the lactulose group, and the differences were statistically significant ($F = 25.327$, 4.716 , $P < 0.05$). The levels of *Escherichia coli* and *Enterococcus* were lower than those in the probiotics group and the lactulose group, and the differences were statistically significant ($F = 36.966$, 28.806 , $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups during treatment ($\chi^2 = 0.310$, $P > 0.05$). **Conclusion** Compared to probiotics and lactulose, Biantongling capsule can enhance the efficacy of patients with constipation after CVA, improve neurological function, effectively inhibit inflammatory response, regulate intestinal flora, and has a high level of safety.

[KEY WORDS] Biantongling capsule; Constipation after cerebral vascular accident; Curative effect; Inflammatory factor; Intestinal flora

脑卒中(cerebral vascular accident, CVA)又称脑血管意外,以老年人群为主,治疗难度较大^[1-2]。CVA的并发症较多,以便秘最常见^[3-4]。机体炎症反应、肠道菌群紊乱、神经功能损伤等均与其密切相关。临床常使用益生菌、乳果糖等治疗CVA后便秘,然而西医治疗以对症为主,虽短期有效,但对导致便秘的神经功能受损效果颇微,且易产生耐药等副作用。便通灵作为一种中药制剂,目前已广泛运用于各种便秘的治疗。相较其它药物治疗,便通灵治疗CVA后便秘的效果、安全性如何且能否减轻炎症反应、改善肠道菌群及神经功能尚未明确。L-1 β 、IL-6、TNF- α 是评价患者炎症反应以及机体免疫功能状态的常用指标^[5]。本研究将便通灵与益生菌、乳果糖做比较,进一步观察便通灵胶囊治疗CVA后便秘患者的疗效及对血清L-1 β 、IL-6、TNF- α 和肠道菌群水平等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年5月本院接受治疗的CVA后便秘患者90例作为研究对象。便通灵组30例,男、女分别18和12例;年龄平均(63.17 \pm 2.65)岁,CVA病程(12.57 \pm 2.28)周;缺血性CVA、出血性CVA分别21例、9例。益生菌组30例,男、女分别16和14例;年龄平均(63.53 \pm 4.49)岁,CVA病程(12.33 \pm 2.84)周;缺血性CVA、出血性CVA分别18例、12例。乳果糖组30例,男、女分别17和13例;年龄平均(63.17 \pm 2.91)岁,CVA病程(12.63 \pm 3.12)周;缺血性CVA、出血性CVA分别20例、10例。三组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究经过本院伦理委员会审核并通

过。(伦理号WJZYY-LL-0021)

入组标准:①符合CVA后便秘中医及西医诊断标准^[6-7];②年龄55~80岁;③可以进行正常沟通;④自愿参与本研究,签署知情同意书。排除标准:①1周内便秘药物使用史;②确诊便秘型肠易激综合症;③其它原因(肠道器质性病变)引起的便秘;④既往便秘病史;⑤肠道手术病史;⑥严重的心肺肝肾功能异常;⑦精神与意识异常;⑧患有恶性肿瘤;⑨对研究药物不耐受;⑩依从性差。

1.2 方法

三组均给予抗凝、降脂、降压,改善脑部血液循环及维持电解质和酸碱平衡等常规治疗。便通灵组在常规治疗的基础上联用便通灵胶囊(药品生产批准文号:苏药制字:Z04001298,生产厂家:苏州市吴江区中医院制剂室,规格:60粒/瓶,用法:4粒/次,服药时间为晚餐后。益生菌组在常规治疗基础上使用双歧杆菌三联活菌胶囊(药品生产批准文号:国药准字H20120387,生产厂家:Abbott Biologicals B.V),4粒/次,2次/日。乳果糖组在常规治疗基础上给予乳果糖口服溶液(药品生产批准文号:国药准字S10950032,生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司)治疗,10 mL/次,3次/日。三组均持续治疗4周^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 三组治疗有效率比较^[9]

显效:排便次数恢复正常,平均1~2天1次,大便性状可,排便顺畅,无不适感;有效:达到上述至少一项指标;无效:上述各项指标均未见明显改善。

1.3.2 三组神经功能比较

治疗前后,按照美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[10]评估患者神经功能。总分最高为42分,分数与神经

功能受损程度成反比。正常:0~1分,轻度:2~4分,中度:5~15分,中重度:16~20分,重度:20分以上。

1.3.3 三组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前后,在清晨空腹的情况下抽取患者5 mL的静脉血,设置转速为3 000 r/min离心15 min(离心半径为15 cm),将血清分离,实施酶联免疫吸附法(上海科华酶标仪,型号为ST-360)检查,观察血清白细胞介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及胆囊收缩素(cholecystokinin-8, CKK-8)水平的变化。

1.3.4 三组治疗前后肠道菌群的比较

运用16SrDNA测序分析平台,检测治疗前后三组患者肠道菌群变化。肠道菌群状态:收集患者0.5 g新鲜粪便中间部分,并以10倍稀释法接种培养,计算治疗前后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌、肠球菌等菌群数量并比较。

1.3.5 三组安全性分析

治疗中,观察并记录三组安全性事件的发生情况。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表述,行 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析比较,进一步两两比较采用LSD- t 检验法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间治疗有效率比较

治疗后,治疗有效率便通灵组>益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 各组间神经功能的比较

便通灵组治疗后NIHSS评分<益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 各组间治疗有效率比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of treatment efficiency between each groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
便通灵组	30	19	9	1	29(96.67)
益生菌组	30	13	10	7	23(76.67) ^a
乳果糖组	30	11	11	8	22(73.33) ^a
χ^2 值					6.540
P 值					0.038

注:与便通灵组比较,^a $P<0.05$ 。

表2 各组间神经功能比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of neurological function between each groups ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS评分	
		治疗前	治疗后
便通灵组	30	31.40 \pm 4.27	12.34 \pm 2.62 ^b
益生菌组	30	30.99 \pm 4.81	31.15 \pm 5.28 ^a
乳果糖组	30	31.67 \pm 5.43	30.23 \pm 4.77 ^a
F 值		0.149	176.026
P 值		0.862	<0.001

注:与便通灵组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 各组间炎症因子水平的比较

便通灵组治疗后的血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平<益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 各组间CKK-8水平的比较

便通灵组治疗后的CKK-8水平>益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 各组肠道菌群水平

治疗后,便通灵组、益生菌组双歧杆菌、乳酸杆菌水平>乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$),大肠埃希菌、肠球菌水平<益生菌组、乳果糖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.6 不良反应比较

便通灵组有2例发生不良反应(腹胀1例,恶性、呕吐1例),益生菌组有2例患者发生不良反应(腹胀

表3 各组间血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factor levels between groups ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-1 β		IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
便通灵组	30	0.52 \pm 0.10	0.38 \pm 0.06 ^b	58.72 \pm 7.65	34.61 \pm 3.16 ^b	35.96 \pm 8.38	26.64 \pm 4.12 ^b
益生菌组	30	0.49 \pm 0.07	0.45 \pm 0.08 ^a	59.26 \pm 6.57	39.36 \pm 5.29 ^{ab}	36.28 \pm 9.51	29.51 \pm 5.37 ^{ab}
乳果糖组	30	0.48 \pm 0.06	0.46 \pm 0.06 ^a	58.94 \pm 6.84	41.85 \pm 5.64 ^{ab}	36.54 \pm 6.47	30.44 \pm 4.78 ^{ab}
F 值		2.108	12.574	0.045	17.451	0.038	5.143
P 值		0.128	<0.001	0.956	<0.001	0.963	0.008

注:与便通灵组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

表4 各组间血清CKK-8水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/100 mL)Table 4 Comparison of serum CKK-8 levels among groups ($\bar{x}\pm s$, pg/100 mL)

组别	n	CKK-8	
		治疗前	治疗后
便通灵组	30	126.42±10.75	136.55±14.36 ^b
益生菌组	30	125.87±9.98	125.89±10.59 ^a
乳果糖组	30	127.01±12.44	126.53±13.51 ^a
F值		0.079	6.422
P值		0.924	0.003

注:与便通灵组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2例),乳果糖组有3例患者发生不良反应(恶心1例,腹痛1例,腹泻1例)。便通灵组、益生菌组、乳果糖组的不良反应发生率分别为6.67%、6.67%和10.00%,差异无统计学意义($\chi^2=0.310, P=0.857$)。

3 讨论

CVA后便秘也称“中风后便秘”,发病机制主要为肠道糟粕排泄受阻,闭塞不畅,中医角度,便秘发病部位在大肠,CVA患者身体虚弱,气虚引起气血运行乏力,大肠排便能力下降^[11]。最初便秘

表5 肠道菌群水平比较($\bar{x}\pm s$, IgCFU/g)Table 5 Comparison of intestinal flora levels ($\bar{x}\pm s$, IgCFU/g)

组别	双歧杆菌		乳酸杆菌		大肠埃希菌		肠球菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
便通灵组	7.79±1.22	9.85±1.46 ^b	8.13±0.62	9.56±1.33 ^b	9.83±1.32	7.78±0.60 ^b	9.13±0.95	7.54±0.63 ^b
益生菌组	7.82±1.14	10.04±1.35 ^b	8.17±0.74	9.21±1.41 ^b	9.78±1.34	9.41±0.79 ^a	9.24±0.86	8.81±0.68 ^a
乳果糖组	7.78±1.35	7.85±1.13 ^{ab}	7.96±1.03	8.52±1.26 ^{ab}	9.81±1.15	9.47±1.12 ^a	8.97±1.10	8.76±0.87 ^a
F值	0.008	25.327	0.561	4.716	0.012	36.966	0.582	28.806
P值	0.992	<0.001	0.572	0.011	0.988	<0.001	0.561	<0.001

注:与便通灵组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

被称为“脾约”,因“肝可疏通糟粕,若肝气逆,疏通受阻,因此,大便困难。”有研究指出,治便秘需补肾,表明肾脏在治疗便秘中可发挥一定的作用^[12]。从脏腑来看,CVA后便秘与肝脾、肠道、肾脏等功能关系密切。因此,CVA后便秘的治疗宜养血补脾、补肾养肝、润肠通便等。针对上述治疗原则,本研究使用便通灵中药治疗,分析其对CVA后便秘患者疗效等的影响。

本研究结果说明便通灵能更显著改善便秘症状。便通灵包含当归、酒大黄、肉苁蓉、白术、紫河车及甘草。便通灵具有补肾益气、养血通便的作用,可以软化糟粕,促使排便顺畅。便通灵君药:紫河车和肉苁蓉,可以补肾益气、养血润肠;臣药:白术及当归,能益气补血、健脾润肠;佐药:酒大黄,具有通便功效;使药:甘草,和诸多中药有调和作用。肉苁蓉可以疏肝润肠,促进大便排泄^[13]。紫河车能补肾益气、养血益精。当归可以活血通便、补血润肠。大黄可以促进肠道蠕动,减少肠内水的吸收,进而起到通便的功效。白术也能加快肠道蠕动,同时能健脾、益气^[14]。此外,甘草可益脾补气,与诸多中药也起调和作用。从中药功效来看,便通灵胶囊药性温和,可补肾健脾、益肝润肠、补血益气,起到标本同治的效果。

脑肠肽是一种多肽类的小分子,在神经系统及胃肠组织均有分布,而CCK就是其中的一种。CCK8由脑和肠共同产生,可以经过脑-肠轴对脑部和胃肠进行调节^[15]。肠道免疫功能与肠内微环境相关,当机体处于应激状态时,肠内菌群会失调,引起黏膜结构改变,失去屏障的功能,病原菌乘虚而入,炎症反应由此引发,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的水平随之上升。本研究结果显示,通灵胶囊能抑制炎症反应,促进中枢及胃肠功能的恢复。分析其原因,当归可以对细胞因子进行调节,减轻机体炎症反应。肉苁蓉成分中的多糖可以抑制机体炎症,减少炎性介质的生成,进而起到抗炎的功效。紫河车包含黄酮类及生物碱,这些成分不仅可以抗氧化,还能起抗炎作用。此外,白术、酒大黄也具有抗炎功效。因而联合用药可减轻机体的炎症反应,使得L-1 β 、TNF- α 、IL-6水平下降。

机体健康状态下,肠道菌群平衡,而CVA的患者处于应激反应状态,肠内菌群会失调,无法正常排泄大便。修复肠道微环境对于缓解便秘具有重要意义。本研究结果显示,便通灵胶囊能更显著改善肠道菌群失调。分析其原因,白术可改善肠道菌群,促进胃肠功能恢复。肉苁蓉可以通过其抗菌作用抑制肠内有害细菌的生长。另外,便通

灵胶囊具活血功效,可通过改善脑部血液循环间接促进神经功能恢复。本研究中,三组不良反应发生率无显著差异,说明便通灵治疗CVA后便秘安全性较好。

综上所述,相较乳果糖和益生菌,便通灵胶囊治疗CVA后便秘疗效显著,能明显减轻便秘症状,有效降低炎症反应,改善肠道微环境及神经功能,药物使用安全性高。

参考文献

- [1] 李民,刘晓斌,曹杰,等.老年高血压脑出血患者卒中相关性肺炎病原学特点及危险因素分析[J].陕西医学杂志,2023,52(1):62-66.
- [2] Karachintseva NV, Mozheyko EY. The Application of Physiotherapy in Cerebral Stroke from the Evidence-Based Medicine Standpoint[J]. *Bullet Restorat Med*, 2021, 20(1): 27-34.
- [3] 展立芬,刘恋,贺煜竣,等.基于“调枢通胃”的脑卒中后便秘针灸治疗[J].中国中医药信息杂志,2022,29(2):138-140.
- [4] 李光成.39例益气养血通便方治疗脑卒中后便秘的临床疗效观察[J].中国医药指南,2014,12(33):275-276.
- [5] 徐杰,谢雪梅.急性缺血性脑卒中合并脑微出血患者血清Hcy、UA、炎症指标和认知功能的变化及临床意义[J].海南医学,2020,31(20):2602-2604.
- [6] 赵建国,高长玉,项宝玉,等.脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J].中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.
- [7] 王燕平,张华敏.解读《中医内科常见病诊疗指南》[J].中国标准化,2009(11):25-26.
- [8] 商洪才,王保和,张伯礼.中药新药证候及疗效评价[J].中药新药与临床药理,2004,15(5):365-368.
- [9] Heo SK, Yun HJ, Noh EK, et al. Emodin and rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(1-2): 28-37.
- [10] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等.中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(5):372-374.
- [11] 刘培强,王涛.基于调节肠道菌群探析针刺治疗脑卒中后便秘验案举隅[J].中国民族民间医药,2022,31(23):83-85.
- [12] 张涛,魏志军,吴喜华,等.升督平木汤联合琥珀酸普芦卡必利治疗腰骶神经源性便秘的临床研究[J].广州中医药大学学报,2020,37(7):1235-1240.
- [13] 姚辛敏,周晓洁,周妍妍.肉苁蓉化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(2):93-97.
- [14] 谷云飞.谷云飞效方治验-运脾通便汤[J].江苏中医药,2021,53(10):5-6.
- [15] 李秋菊.胆囊收缩素及其受体的研究进展[J].重庆医学,2021,50(20):3571-3575.
- (上接第1069页)
- [3] Takase KI. Cardiogenic cerebral infarction in the parietal lobe predicts the development of post-stroke epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 80(1):196-200.
- [4] Kawanishi K, Coker JK, Grunddal KV, et al. Dietary Neu5Ac Intervention Protects Against Atherosclerosis Associated With Human-Like Neu5Gc Loss-Brief Report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11):2730-2739.
- [5] 朱洪松,潘飞,胡梦婷,等.血清Neu5Ac、MIP-1 α 与阵发性心房颤动患者左心房重构和射频消融术后复发的关系分析[J].疑难病杂志,2023,22(8):829-834.
- [6] Yang M, Xiao Z, Chen Z, et al. S100A1 is Involved in Myocardial Injury Induced by Exhaustive Exercise[J]. *Int J Sports Med*, 2022, 43(5):444-454.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] Ogunmodede AF, Sanusi AA, Idowu AO, et al. Challenges to Thrombolysis in A Resource-Poor Setting- A Case Report[J]. *West Afr J Med*, 2023, 40(12):1378-1382.
- [9] 谭丽梅,兰希发,祖艳颖.基于改良Rankin量表评分分析青年缺血性脑卒中患者预后不良的相关影响因素[J].中国临床医生杂志,2023,51(10):1164-1166.
- [10] Fan ZX, Liu RX, Liu GZ. Development and refinement of diagnostic and therapeutic strategies for managing patients with cardiogenic stroke: An arduous journey[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(4):719-724.
- [11] Xiang P, Chen Q, Chen L, et al. Metabolite Neu5Ac triggers SLC3A2 degradation promoting vascular endothelial ferroptosis and aggravates atherosclerosis progression in ApoE^{-/-} mice[J]. *Theranostics*, 2023, 13(14):4993-5016.
- [12] Hu W, Xie J, Zhu T, et al. Serum N-Acetylneuraminic Acid Is Associated with Atrial Fibrillation and Left Atrial Enlargement[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020(1):1358098.
- [13] 石成,夏永祥.血清Neu5Ac水平与急性冠脉综合征严重程度和预后的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(6):726-729+733.
- [14] Fan L, Liu B, Guo R, et al. Elevated plasma S100A1 level is a risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction and associated with post-infarction cardiac function[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(8):1171-1179.
- [15] Hong G, Li T, Zhao H, et al. Diagnostic value and mechanism of plasma S100A1 protein in acute ischemic stroke: a prospective and observational study[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e14440.

结石性胆囊炎腹腔镜术后并发症发生情况及血清GGT/ALP比值的预测效能

吕万治¹ 顾腾¹ 宋维¹ 胡国冰² 朱帅¹ 马德民^{1*}

[摘要] 目的 探讨结石性胆囊炎腹腔镜术后并发症发生情况及血清 γ -谷氨酰转肽酶/碱性磷酸酶(GGT/ALP)比值的预测效能。方法 选取2021年11月至2023年10月于山东大学齐鲁医院德州医院接受腹腔镜胆囊切除术治疗的124例结石性胆囊炎患者。采用多因素Logistic逐步回归分析结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的影响因素;比较两组血清GGT、ALP水平及GGT/ALP比值;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估GGT、ALP、GGT/ALP比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的预测价值。结果 124例结石性胆囊炎患者腹腔镜术后并发症发生率为9.68%(12/124)。并发症组年龄 ≥ 60 岁、有腹部手术史、胆囊壁厚度 ≥ 5 mm、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、手术时机为发病 ≥ 48 h、术前WBC水平 $\geq 15 \times 10^9$ 的占比均高于无并发症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,胆囊壁厚度 ≥ 5 mm、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、术前WBC水平 $\geq 15 \times 10^9$ 是结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的独立危险因素($P < 0.05$)。并发症组血清GGT、ALP水平及GGT/ALP比值均高于无并发症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GGT、ALP预测结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的曲线下面积(AUC)分别为0.852、0.747,低于GGT/ALP比值预测(0.901)。结论 GGT/ALP比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症具有一定的预测价值,可作为潜在的预测标记物。

[关键词] 结石性胆囊炎;腹腔镜胆囊切除术; γ -谷氨酰转肽酶/碱性磷酸酶比值

The incidence of postoperative complications of laparoscopic calculous cholecystitis and the predictive efficacy of serum GGT/ALP ratio

LV Wanzhi¹, GU Teng¹, SONG Wei¹, HU Guobing², ZHU Shuai¹, MA Deming^{1*}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, 2. Department of Pharmacy, Shandong University Qilu Hospital Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253075)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the incidence of postoperative complications of laparoscopic calculous cholecystitis and the predictive efficacy of serum gamma-glutamyltranspeptidase/alkaline phosphatase (GGT/ALP) ratio. **Methods** A total of 124 cases of calculous cholecystitis who received laparoscopic cholecystectomy at Shandong University Qilu Hospital Dezhou Hospital from November 2021 to October 2023 were retrospectively selected. They were divided into two groups: a complication group ($n=12$) and a non-complication group ($n=112$) based on whether complications occurred within 28 days after surgery. The influencing factors of postoperative complications for laparoscopic calculous cholecystitis were explored using multivariate logistic stepwise regression analysis. Serum levels of GGT and ALP, and GGT/ALP ratio, were compared between the two groups. The predictive value of GGT, ALP, and the GGT/ALP ratio for postoperative complications in patients with laparoscopic calculous cholecystitis was evaluated using ROC analysis. **Results** The complication rate of 124 patients with laparoscopic cholecystitis was 9.68% (12/124). The proportion of patients

基金项目:山东省中医药科技项目(2021Q014)

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院德州医院肝胆外科,山东,德州 253075

2. 山东大学齐鲁医院德州医院药剂科,山东,德州 253075

*通信作者:马德民, E-mail:liyong9-105@163.com

aged ≥ 60 years, with a history of abdominal surgery, gallbladder wall thickness ≥ 5 mm, gallbladder triangle adhesion, gallbladder triangle variation, operation time ≥ 48 h, and preoperative WBC level $\geq 15 \times 10^9$ in the complication group was higher than that in the non-complication group, with statistical significance ($P < 0.05$). Gallbladder wall thickness ≥ 5 mm, gallbladder triangle adhesion, gallbladder triangle variation and preoperative WBC level $\geq 15 \times 10^9$ were identified as independent risk factors for postoperative complications in cases of laparoscopic cholecystitis ($P < 0.05$). The levels of serum GGT, ALP, and GGT/ALP ratio in the complication group were higher than those in the non-complication group, with statistical significance ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) predicted by GGT and ALP for postoperative complications in patients with laparoscopic calculous cholecystitis were 0.852 and 0.747, respectively, which were lower than that predicted by the GGT/ALP ratio (0.901). **Conclusion** The GGT/ALP ratio has a certain predictive value for postoperative complications in cases of laparoscopic calculous cholecystitis and can be used as a potential predictive marker.

[KEY WORDS] Calculous cholecystitis; Laparoscopic cholecystectomy; GGT/ALP

结石性胆囊炎是胆囊炎中最常见的一种类型,就医不及时可能会导致病情加重,这不仅会使治疗难度增加,甚至还会危及生命^[1]。目前腹腔镜胆囊切除术已被广泛应用于结石性胆囊炎的治疗中,这种术式与传统开腹手术的治疗效果是相同的,并且还能减轻手术创伤、加快术后恢复^[2]。然而,结石性胆囊炎患者的胆囊三角区域解剖结构复杂,手术可能会误伤胆管及周围组织,引起多种并发症,从而影响患者康复^[3]。因此,早期识别结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的高危人群,尽早实施预防性措施至关重要。 γ -谷氨酰转氨酶/碱性磷酸酶(gamma glutamyl transferase/alkaline phosphatase, GGT/ALP)比值以GGT水平除以ALP水平表示,可用于评价机体的肝功能损害程度、胆道梗阻等情况。既往文献显示,GGT/ALP比值可作为肝细胞癌诊断和预后标记物^[4]。本研究主要探讨结石性胆囊炎患者腹腔镜术后并发症发生情况及血清GGT/ALP比值的预测效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年11月至2023年10月于山东大学齐鲁医院德州医院接受腹腔镜胆囊切除术治疗的124例结石性胆囊炎患者,男70例,女54例;平均年龄(54.69 ± 6.27)岁。纳入标准:①结石性胆囊炎^[5]符合相关诊断标准者,行腹腔镜胆囊切除术;②入组患者均已成年;③本人及家属对本次研究知晓,并签署书面同意书。排除标准:①腹腔镜手术中途转开腹手术者;②其他明显影响血中“GGT、ALP”浓度测定的因素(如肝炎、胰腺炎、恶性肿瘤等);③合并精神相关疾病、免疫相关疾病、认知功

能障碍等其他疾病者;④病历资料丢失,无法配合研究者。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

查询病历收集患者人口学资料[性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等]、疾病相关资料(胆囊壁厚度、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异等)以及术前白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平。

1.2.2 实验室指标检测

采集受试者术前空腹静脉血液标本4 mL, 3 500 r/min离心时间10 min后(离心半径12 cm),分离上层血清,采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪AU5821检测血清GGT、ALP水平,并计算这两项指标的比值(GGT/ALP比值=GGT/ALP)。

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,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic逐步回归分析结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的影响因素($\alpha_{\text{入}}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$);采用受试者工作特性(ROC)曲线评估GGT、ALP、GGT/ALP比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结石性胆囊炎患者腹腔镜术后并发症发生情况及单因素分析

124例结石性胆囊炎患者腹腔镜术后28 d内有12例发生并发症,发生率为9.68%(12/124),其中出血1例、感染2例、腹腔积液1例、胆瘘3例、

胆道损伤4例、胆道脓肿1例。无并发症组的年龄、腹部手术史、胆囊壁厚度、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、手术时机、术前WBC水平与并发症组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的单因素分析 [$n(\%)$]

Table 1 Univariate analysis of postoperative complications in cases with calculous cholecystitis undergoing laparoscopic surgery [$n(\%)$]

指标	无并发症组 ($n=112$)	并发症组 ($n=12$)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	63(56.25)	7(58.33)	0.019	0.890
女	49(43.75)	5(41.67)		
年龄				
<60岁	71(63.39)	4(33.33)	4.098	0.043
≥60岁	41(36.61)	8(66.67)		
BMI(kg/m^2)	23.17±4.46	23.06±4.41	0.081	0.935
吸烟	51(45.54)	4(33.33)	0.654	0.419
饮酒	44(39.29)	5(41.67)	0.026	0.873
高血压史	32(28.57)	3(25.00)	0.068	0.794
糖尿病史	19(16.96)	4(33.33)	1.922	0.166
腹部手术史				
有	11(9.82)	5(41.67)	9.781	0.002
无	101(90.18)	7(58.33)		
胆囊壁厚度				
<5 mm	65(58.04)	3(25.00)	4.776	0.029
≥5 mm	47(41.96)	9(75.00)		
胆囊三角区粘连				
是	32(28.57)	7(58.33)	4.453	0.035
否	80(71.43)	5(41.67)		
胆囊三角区变异				
是	24(21.43)	6(50.00)	4.824	0.028
否	88(78.57)	6(50.00)		
手术时机				
发病<48 h	59(52.68)	2(16.67)	5.624	0.018
发病≥48 h	53(47.32)	10(83.33)		
术前WBC水平				
< 15×10^9	65(58.04)	1(8.33)	10.755	<0.001
≥ 15×10^9	47(41.96)	11(91.67)		

表2 结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的二分类Logistic逐步回归分析

Table 2 logistic regression analysis of postoperative complications in cases with calculous cholecystitis undergoing laparoscopic surgery

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	P值
年龄	<60岁=0; ≥60岁=1	0.492	0.256	3.694	1.636(0.990~2.701)	0.055
腹部手术史	无=0; 有=1	0.511	0.275	3.453	1.667(0.972~2.858)	0.063
胆囊壁厚度	<5 mm=0; ≥5 mm=1	1.013	0.223	20.635	2.754(1.779~4.263)	<0.001
胆囊三角区粘连	否=0; 是=1	0.772	0.196	15.514	2.164(1.474~3.178)	<0.001
胆囊三角区变异	否=0; 是=1	0.816	0.202	16.318	2.261(1.522~3.360)	<0.001
手术时机	发病<48 h=0; 发病≥48 h=1	0.537	0.282	3.626	1.771(0.984~2.973)	0.057
术前WBC水平	< 15×10^9 =0; ≥ 15×10^9 =1	0.926	0.211	19.260	2.524(1.669~3.817)	<0.001

2.2 结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的多因素回归分析

将结石性胆囊炎患者腹腔镜术后是否发生并发症作为因变量(否=0;是=1),将单因素分析有意义的变量作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示,胆囊壁厚度≥5 mm、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、术前WBC水平≥ 15×10^9 是结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组血清GGT、ALP水平及GGT/ALP比值比较

并发症组血清GGT、ALP水平及GGT/ALP比值均高于无并发症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血清GGT、ALP水平及GGT/ALP比值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum GGT, ALP levels and GGT/ALP ratio between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GGT(U/L)	ALP(U/L)	GGT/ALP比值
无并发症组	112	84.28±9.43	97.28±10.16	0.86±0.02
并发症组	12	121.17±12.02	109.64±11.45	1.12±0.07
t值		12.548	3.957	30.155
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 GGT、ALP、GGT/ALP比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的预测价值

GGT、ALP、GGT/ALP比值预测结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的曲线下面积(AUC)分别为0.852、0.747、0.901。见表4。

3 讨论

本研究发现,124例结石性胆囊炎患者腹腔镜术后并发症发生率为9.68%,高于既往唐伟等^[6]报道结果(7.01%),低于既往Di等^[7]报道结果(15.10%),存在一定的差异,考虑与样本来源及大小不同有关。本研究发现,胆囊壁厚度≥5 mm、

表4 GGT、ALP、GGT/ALP比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的预测价值

Table 4 Predictive value of GGT, ALP, and GGT/ALP ratio for postoperative complications in patients with calculous cholecystitis undergoing laparoscopic surgery

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度 (%)	敏感度 (%)
GGT	0.852	0.802-0.902	102.73U/L	67.72	91.85
ALP	0.747	0.697-0.797	103.46U/L	56.49	91.85
GGT/ALP 比值	0.901	0.851-0.951	0.99	87.03	84.49

胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、术前 WBC 水平 $\geq 15 \times 10^9$ 是结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的独立危险因素,这与既往研究结果相符^[8-9]。分析原因:在慢性炎症刺激下,胆囊壁会逐渐增厚,导致周围组织、血管发生移位或变形,此时医生在手术操作时有可能误伤组织、血管,从而导致术后并发症发生风险上升^[10]。胆囊三角出现粘连时会增加游离胆囊的难度,容易损伤肝总管或胆总管,增加术后感染的风险,并且可能因牵拉胆囊张力过大而引起胆囊床撕脱、胆囊破裂。胆囊三角区变异有可能会使医生在手术操作时误切胆囊动脉、胆囊管、胆总管等,从而导致并发症发生的几率增加。术前 WBC 水平高说明患者体内炎症高,病情比较严重,这类患者手术难度大,术后往往面临着更高的并发症风险。

GGT/ALP 比值是一种可以连续动态监测的新型标记物,在肝胆疾病诊断方面具有一定优势。Ouyang 等^[11]研究发现,GGT/ALP 比值可作为预测肝癌根治性肝切除患者预后的生物标记物,其升高提示患者总生存率(OS)和无瘤生存率(TFS)下降。本研究结果提示 GGT/ALP 比值升高与结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症有关。GGT 是谷胱甘肽上氨酰基转移过程中的一种催化酶,在肝细胞膜上分布较多,当肝功能受损或胆道梗阻时,其血清水平会在短时间内升高^[12]。在氧化应激刺激下,尤其是在某些特定的炎症细胞因子诱导下,GGT 在体内可发挥促氧化的作用^[13]。ALP 是一种主要来源于肝脏的水解酶,可参与细胞凋亡、生长发育、信号转导等过程^[14]。相关研究发现,血清 GGT、ALP 水平升高与胆囊炎患者病情严重程度显著相关^[15]。在生理状态下,GGT、ALP 经胆管排出体外。结石性胆囊炎发生后,持续的炎症刺激可导致胆囊壁增厚和痉挛,引起胆道梗阻,此时胆汁排泄受阻,可使

血清 GGT、ALP 水平升高。而血清 GGT、ALP 水平越高说明结石性胆囊炎患者病情越严重,术后并发症风险也就越高。GGT/ALP 比值是根据 GGT、ALP 数据计算所得,故认为其在结石性胆囊炎患者腹腔镜术后并发症预测中具有重要的作用。本研究 ROC 曲线说明 GGT/ALP 比值预测结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症的价值更高、效能更好,可为临床治疗提供更可靠的依据。

综上所述,结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症与胆囊壁厚度、胆囊三角区粘连、胆囊三角区变异、术前 WBC 水平有关。GGT/ALP 比值对结石性胆囊炎患者腹腔镜术后发生并发症具有一定的预测价值,可作为潜在的预测标记物。

参考文献

- [1] Kolomyitsev V, Terletskiy O, Bufan M, et al. Efficacy of evaluation of microRNA-122 and microRNA-21 levels in the role of biomarkers of oligosymptomatic choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis[J]. Pol Merkur Lekarski, 2021, 49(290): 108-113.
- [2] 仝仲凯,郝志强,王志斌.急性结石性胆囊炎患者腹腔镜胆囊切除术中转开腹手术的影响因素分析[J].中国临床医生杂志, 2022, 50(12): 1474-1476.
- [3] Vargheese S, Nelson T, Akhtarkhavari A, et al. Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Calculous Cholecystitis: A Secondary Center Experience[J]. Cureus, 2023, 15(6): e41114.
- [4] Li J, Tao H, Zhang E, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase ratio combined with gamma-glutamyl transpeptidase to aspartate aminotransferase ratio and alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2021, 10(14): 4844-4854.
- [5] 中华消化杂志编辑委员会,中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组.中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018年)[J].中华消化杂志, 2019, 39(2): 73-79.
- [6] 唐伟.老年患者腹腔镜胆囊切除术后并发症的危险因素分析[J].江苏医药, 2019, 45(5): 538-539.
- [7] Di Martino M, Mora-Guzmán I, Jodra VV, et al. How to Predict Postoperative Complications After Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: the Chole - Risk Score[J]. J Gastrointest Surg, 2021 25(11): 2814-2822.
- [8] 王晓宇,曹洁琼,张凯,等.单孔腹腔镜胆囊切除术的并发症及影响因素分析[J].腹腔镜外科杂志, 2020, 25(2): 114-117.
- [9] 刘小芳,陈先锋,蒋胜.急性结石性胆囊炎经腹腔镜胆囊切除术治疗时机对并发症的影响及中转开腹危险因素分析[J].临床误诊误治, 2020, 33(7): 62-66.
- [10] 汪昱,徐建明,莫玲斐.急性结石性胆囊炎行腹腔镜胆囊切除术后并发症的危险因素分析及风险预测模型的建立[J].安徽医药, 2022, 26(10): 2068-2071.

(下转第 1082 页)

CK7、TTF-1 及 Ki-67 在肺腺癌中的表达及临床意义

王辉* 郑翔 闻作川 王永平

[摘要] 目的 探讨细胞角蛋白7(CK7)、甲状腺转录因子1(TTF-1)及Ki67蛋白(ki-67)在肺腺癌中的表达及临床意义。方法 选取2020年4月至2023年1月北京市大兴区人民医院收治的131例肺腺癌患者作为研究对象。对比肺腺癌组织与癌旁组织CK7、TTF-1及ki-67的表达情况;分析肺腺癌患者病理特征与CK7、TTF-1及ki-67表达之间的关系;分析CK7、TTF-1及ki-67单独检测及联合对肺腺癌的诊断效能;分析CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌的一致性。结果 CK7、TTF-1及ki-67在肺腺癌组织中表达的阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);不同肿瘤分期、肿瘤直径、分化程度肺腺癌患者的CK7、TTF-1及ki-67阳性表达率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);有淋巴结转移的肺腺癌患者CK7、TTF-1及ki-67阳性表达率高于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$);CK7、TTF-1、ki-67联合检测肺腺癌的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值以及阴性预测值均高于三指标单独检测($P<0.05$);CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌与病理学检查结果的一致性Kappa值分别为0.734、0.763、0.719、0.935。结论 CK7、TTF-1及ki-67在肺腺癌组织中呈高表达状态,三指标可辅助诊断肺腺癌,为临床诊断肺腺癌提供可靠依据。

[关键词] 细胞角蛋白7;甲状腺转录因子1;Ki67蛋白;肺腺癌

Expression and clinical significance of CK7, TTF-1 and Ki-67 in lung adenocarcinoma

WANG Hui*, ZHENG Xiang, WEN Zuochuan, WANG Yongping

(Department of Thoracic Vascular Surgery, Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of cytokeratin 7 (CK7), thyroid transcription factor 1 (TTF-1) and recombinant Ki-67 (Ki-67) in lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 131 patients with lung adenocarcinoma who were admitted to the People's Hospital of Daxing District, in Beijing from April 2020 to January 2023 were selected as study subjects. The objectives of the study were to compare the expression of CK7, TTF-1 and Ki-67 in lung adenocarcinoma tissues with that in paracancerous tissues, analyze the relationship between pathological features and the expression of CK7, TTF-1, and Ki-67 in patients with lung adenocarcinoma, assess the diagnostic efficacy of CK7, TTF-1, and Ki-67 alone and in combination for lung adenocarcinoma, and evaluate the consistency of the diagnostics of lung adenocarcinoma using the analysis of CK7, TTF-1, and Ki-67 alone and in combination. The consistency of CK7, TTF-1, and Ki-67 alone and in combination was analyzed. **Results** The positive rates of CK7, TTF-1, and Ki-67 expression in lung adenocarcinoma tissues were significantly higher than that in paracancerous tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the positive expression rates of CK7, TTF-1, and Ki-67 among different stages, tumor diameters and differentiation degrees of lung adenocarcinoma ($P>0.05$). The positive expression rates of CK7, TTF-1, and Ki-67 with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of the combined detection of lung adenocarcinoma by CK7, TTF-1, and Ki-67 were higher than those of CK7, TTF-1, and Ki-67 alone ($P<0.05$). The concordance Kappa values for the diagnosis of lung adenocarcinoma and the pathological

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2019-4-063)

作者单位:北京市大兴区人民医院胸外血管外科,北京 102600

*通信单位:王辉, E-mail:wh13716191066@163.com

findings by CK7, TTF-1, and Ki-67 alone and in combination were 0.734, 0.763, 0.719, and 0.935, respectively.

Conclusion CK7, TTF-1, and Ki-67 are highly expressed in lung adenocarcinoma tissues. The three indicators can assist in the diagnosis of lung adenocarcinoma and provide a reliable basis for clinical diagnosis of the disease.

[KEY WORDS] CK7; TTF-1; Ki-67; Lung adenocarcinoma

原发性支气管肺癌简称肺癌,其发病率位在恶性肿瘤中居第五位,死亡率极高,且近年来发病率和死亡率都有明显增高的趋势^[1]。肺癌最常见的一种类型为肺腺癌,其生长在外周肺组织段以下的气道部位,约占肺癌患者总数的1/2^[2]。肺腺癌患者早期无特征性症状,大部分患者被确诊为肺腺癌时已为晚期,并伴随转移。故肺腺癌患者的早期诊断十分重要。细胞角蛋白7(Cytokeratin 7, CK7)是一种糖蛋白,在临床上主要用于辅助诊断肺癌、胃癌等疾病^[3]。甲状腺转录因子1(Thyroid transcription factor 1, TTF-1)是核蛋白转录因子的成员之一,其在肺部的发育、分化等过程中至关重要^[4]。Ki67蛋白(Recombinant ki-67, ki-67)则常用于判断细胞增殖能力,其阳性表达率可用于评估肿瘤细胞发生增殖的活跃程度,从而判断肿瘤细胞的发展进程等^[5]。本文旨在探讨CK7、TTF-1及ki-67在肺腺癌中的表达及临床意义报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年4月至2023年1月北京市大兴区人民医院收治的肺腺癌患者的临床资料,纳入标准:①符合肺腺癌的诊断标准^[6];②病理资料完整;③无甲状腺相关疾病;④患者均签署知情同意书;⑤依从性良好;⑥均为进行过化疗、放疗、免疫治疗。排除标准:①其他部位出现恶性肿瘤者;②中途退出研究者;③精神、语言、认知障碍者;④严重肾功能不全者;⑤拒绝检查或未完成相关检查的患者。本研究共纳入131例肺腺癌患者,其中男性75例,女性56例;平均年龄(61.05±4.28);临床分期^[7]: I期19例, II期75例, III期22例, IV期15例;转移患者36例,无转移患者95例;分化程度:高分化31例,中分化82例,低分化18例;肿瘤直径:<3 cm 55例, ≥3 cm 76例。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

CK7、TTF-1及ki-67蛋白检测:取131例肺腺癌患者的肺组织和距肿瘤边缘≥5 cm的癌旁组织,固定肺组织标本(采用10%的甲醛溶液),并用石蜡将

其包埋,并切5~7张切片,切片厚度约为4 μm,并将其放入烤箱中2 h。待切片紧紧粘附后,取一张切片用于HE染色,用于组织病理学诊断。其他切片用于免疫组化染色检测CK7、TTF-1及ki-67,根据试剂盒说明书进行检测,将抗体以1:400的比例稀释,切片常规脱蜡、水化后,冲洗2次,3 min/次;切片脱水干燥后,用树胶将其封住,放在40倍光镜下观察其表达结果。阳性判断标准:CK7在细胞质内进行观察,阳性:黄色或棕黄色颗粒;TTF-1、Ki-67在细胞核内进行观察,阳性:黄色或棕黄色颗粒^[7]。由两位具有丰富经验的病理学医生判定染色结果。

1.3 观察指标

分析CK7、TTF-1及ki-67单独检测及联合对肺腺癌的诊断效能:以病理学检查为金标准,比较CK7、TTF-1及ki-67单独检测及联合对肺腺癌的诊断效能,包括灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值以及阴性预测值。n代表总例数,a表示真阳性,b表示假阳性,c表示假阴性,d表示真阴性。灵敏度=a/(a+c),特异度=d/(b+d),准确率=(a+b)/例数,阳性预测值=a/(a+b),阴性预测值=d/(c+d)。^④分析CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌的一致性:采用Kappa一致性检验评估CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌与病理学检查结果。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析,计数资料通过n(%)表示,并采用 χ^2 检验;采用Kappa一致性检验评估CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌的一致性,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CK7、TTF-1及ki-67表达情况比较

CK7、TTF-1及ki-67在肺腺癌组织中表达的阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 CK7、TTF-1及ki-67在不同病理特征中的表达水平

不同肿瘤分期、肿瘤直径、分化程度肺腺癌患

表1 两组CK7、TTF-1及ki-67表达情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of CK7, TTF-1 and ki-67 expression between the two groups [n(%)]

组别	n	CK7(+)	TTF-1(+)	ki-67(+)
癌旁组织	131	14(10.69)	9(6.87)	18(13.74)
肺腺癌组织	131	98(74.81)	105(80.15)	96(73.28)
χ^2 值		98.776	124.920	88.477
P值		<0.001	<0.001	<0.001

者的CK7、TTF-1及ki-67阳性表达率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);有淋巴结转移的肺腺癌患者CK7、TTF-1及ki-67阳性表达率高于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 CK7、TTF-1及ki-67检测对肺腺癌的诊断价值

CK7、TTF-1、ki-67联合检测肺腺癌的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值以及阴性预测值均高于CK7、TTF-1、ki-67单独检测($P<0.05$)。见表3、4。

表3 CK7、TTF-1及ki-67单独及联合检测结果与手术病理的对照 (n)

Table 3 Comparison of the results of CK7, TTF-1 and ki-67 alone and in combination with surgical pathology (n)

金标准	CK7		TTF-1		ki-67		三者联合		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	98	33	105	26	96	35	128	3	131
阴性	14	117	9	122	19	112	3	129	131
合计	112	150	114	148	115	147	131	132	262

表4 对比CK7、TTF-1及ki-67单独及联合检测肺腺癌的诊断效能 (%)

Table 4 compares the diagnostic efficacy of CK7, TTF-1 and ki-67 alone and in combination in the detection of lung adenocarcinoma (%)

检查项目	灵敏度	特异性	准确率	阳性预测值	阴性预测值
CK7	87.50	78.00	82.06	74.81	89.31
TTF-1	92.10	82.43	86.64	80.15	93.13
ki-67	83.48	76.19	79.39	73.28	85.49
三者联合	97.71	97.73	98.09	97.71	98.47

表2 CK7、TTF-1及ki-67在不同病理特征中的表达水平 [n(%)]

Table 2 Expression levels of CK7, TTF-1 and ki-67 in different pathological features [n(%)]

特征	n	CK7(+)	χ^2 值	P值	TTF-1(+)	χ^2 值	P值	ki-67(+)	χ^2 值	P值	
临床分期	I~II期	91	67(73.63)	0.221	73(80.22)	0.001	0.976	64(70.33)	1.327	0.249	
	III~IV期	40	31(77.50)					32(80.00)			
淋巴结转移	有	36	32(88.89)	5.222	34(94.44)	6.374	0.011	31(86.11)	4.173	0.041	
	无	95	66(69.47)					71(74.74)			65(68.42)
分化程度	高分化	31	21(67.74)	1.083	24(77.42)	0.265	0.875	20(64.52)	2.070	0.355	
	中分化	82	63(76.83)					66(80.49)			63(76.83)
	低分化	18	14(77.78)					15(83.33)			13(72.22)
肿瘤直径(cm)	<3	61	42(68.85)	2.149	46(75.41)	2.738	0.100	43(70.49)	0.454	0.501	
	≥3	70	56(80.00)					59(84.28)			53(75.71)

2.4 CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌的一致性

CK7、TTF-1及ki-67单独检测以及联合诊断肺腺癌与病理学检查结果的一致性Kappa值分别为0.734、0.763、0.719、0.935。见表5。

表5 CK7、TTF-1及ki-67单独及联合检测诊断肺腺癌结果与病理结果的一致性

Table 5 Agreement between the results of CK7, TTF-1, and ki-67 alone and in combination in the diagnosis of lung adenocarcinoma and pathological results

检查方式	Kappa系数	一致性(程度)
CK7	0.734	较高
TTF-1	0.763	较高
ki-67	0.719	较高
三者联合	0.935	高

3 讨论

肺癌是当前世界范围最常见的恶性肿瘤之一,是一种严重威胁人民健康与生命的疾病。按照组织学分类,肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞癌又可分为鳞状细胞癌、腺癌及大细胞癌。肺腺癌富血管,故局部浸润和血行转移较鳞癌早,易转移至肝、脑和骨,更容易累及胸膜而引起胸腔积液。肺腺癌治愈率较鳞状细胞癌高,当病变可被局域性切除,治愈率可达50%^[8]。肺腺癌一般生长较慢,但有时早期即可发生血行转移,淋巴结转移则发生较晚。肺腺癌患者早期临床表现无特异性,大部分就诊时已经是晚期,晚期患者治疗效果不佳。因此对肺腺癌进行早期诊断及治疗至关重要。

肿瘤标志物是癌组织由于癌基因及其产物的异常表达所产生的抗原,有研究指出,部分肿瘤标志物不仅可辅助诊断恶性肿瘤疾病,还在鉴别肿瘤分型及疗效评估等方面具有重要价值^[9]。有研究指出,肿瘤标志物在良性病变及正常组织中表

达极低甚至无表达^[10]。CK7、TTF-1 为目前较常用的肿瘤标志物。CK7 是一种相对分子量为 54 kDa 的碱性细胞角蛋白,存在于大多数正常组织的腺上皮中,在非上皮来源的细胞中无表达,在卵巢、肺、乳腺的腺癌呈阳性反应^[11]。TTF-1 在肺组织中的表达局限于肺泡上皮和细支气管上皮细胞,可作为肺终末气道细胞及其肿瘤的标记物,由于大部分肺腺癌向 II 型肺泡上皮及 Clara 细胞分化,因此绝大部分腺癌包括由 Clara 细胞化生而来的腺癌都可表达 TTF-1^[12]。本次研究结果表明,肺腺癌组织血清 CK7、TTF-1 水平明显高于癌旁组织。

Ki-67 是评估肿瘤增值性的常用指标之一,其阳性表达提示细胞正处于增殖旺盛状态^[13]。研究显示,肿瘤恶性程度越高、预后不良、癌转移等患者中 Ki-67 均为高表达,Ki-67 与恶性肿瘤的增殖密切相关^[14]。吴学忠等^[15]报道显示,肺癌组织具有异质性,可通过联合检测肿瘤标志物对肺癌进行诊断。本研究结果显示,肺腺癌患者中 Ki-67 表达明显上升,说明肺腺癌中的肿瘤细胞繁殖旺盛,可通过 Ki-67 标记指数客观地反映出肺腺癌细胞增殖情况。此外,本次研究还发现,CK7、TTF-1、ki-67 联合检测肺腺癌的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值以及阴性预测值均高于三指标单独检测,且与病理结果一致性好,说明联合检测对肺腺癌的诊断价值更高,可为临床提供更全面的参考信息。

综上所述,CK7、TTF-1 及 ki-67 在肺腺癌组织中呈高表达状态,三指标可辅助诊断肺腺癌,为临床诊断肺腺癌提供可靠依据。

参考文献

- [1] 李霞,魏鹤群,黄思雅.“一病一品”护理模式对肺癌患者治疗的应用效果及影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(S02):341-342.
- [2] 于金香,张骞云,李杰,等.肺腺癌患者血清 IFN- γ 、IL-4、

IL-6 水平及与预后的关系[J].临床误诊误治,2022,35(5):42-44.

- [3] 茅宇斌,俞旭,金雪峰,等.原发性肺腺癌和转移性肺腺癌 TTF-1、NapsinA、CK7 的表达与意义[J].浙江医学,2022,44(11):1145-1147.
- [4] Deftereos G, Sandoval A, Furtado LV, et al. Successful lung cancer EGFR sequencing from DNA extracted from TTF-1 immunohistochemistry slides: a new means to extend insufficient tissue[J]. Human Pathol, 2020,97:52-59.
- [5] 乔晓龙,王子轩,陈一楠,等.miR-340 对脑胶质瘤中 GLUT1/6 表达及细胞增殖、迁移的影响[J].医学分子生物学杂志,2023,20(3):221-226.
- [6] 李东航,姚颀,耿庆.中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018 版)更新解读[J].临床外科杂志,2019,27(1):36-39.
- [7] 张大川,史勇强,闫战涛,等.非小细胞肺癌内 PD-L1 表达及其与肺腺癌新分类的关系[J].中华病理学杂志,2020,49(6):607-609.
- [8] 王萍,黄奔,范维,等.基于 TCGA 数据集分析 CDCA5 在肺腺癌中的临床意义与分子机制[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(12):1616-1620.
- [9] 曲叶倩,陈勇,江启安,等.帕博利珠单抗对晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物 CEA,CA50,CA242 的影响研究[J].药物生物技术,2023,30(4):374-378.
- [10] 吴琪燕,边革元,程绘珺等.肺腺癌预后因素及血清肿瘤标志物的诊断效能[J].昆明医科大学学报,2020,41(9):32-37.
- [11] Youssef M, Canete-Portillo S, Yemelyanova A, et al. Patterns of Cytokeratin 7 Expression in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions[J]. Am J Clin Pathol, 2020, 154(1):S37-S37.
- [12] 乌左祥,刘恒,陈海霞. EGFR-TKI 联合放疗对晚期肺腺癌患者生存质量及血清 CEA, LHD, TTF-1 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(24):2611-2614.
- [13] 代婉清,周英欣,李金金,等.肺癌患者血清癌胚抗原和 Ki-67 对预测预后的作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(2):177-180.
- [14] 杜敏,孙潇楠,陈星宇,等. PET/CT, NLR 及血清肿瘤标志物与肺腺癌 Ki-67 阳性表达的关系[J].临床放射学杂志,2021,40(6):1121-1125.
- [15] 吴学忠,毛瑶虹.免疫组化技术鉴别肺活检标本腺癌及鳞癌的研究[J].安徽理工大学学报:自然科学版,2022,42(5):103-108.

(上接第 1078 页)

- [11] Ouyang G, Pan G, Wu Y, et al. Prognostic Significance of Preoperative Gamma - Glutamyltransferase to Alkaline Phosphatase Ratio in Hepatocellular Carcinoma Patients with Curative Liver Resection: A Retrospective Cohort Study[J]. Cancer Manag Res, 2020,12(3):8721-8732.
- [12] 黄庆国,汤鸿,李鹏泽,等.肝癌患者手术前后血清 AFP、 γ -GT、ApoA1 水平变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(11):1518-1521+1526.
- [13] Li H, Liu R, Li J, et al. Prognostic significance of gamma-

glutamyl transpeptidase to albumin ratio in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(11):3196-3202.

- [14] 刘燕霞,郭琳佳,孙海燕.同型半胱氨酸、碱性磷酸酶及 N 端-B 型钠尿肽前体与急性脑梗死静脉溶栓短期预后的关系[J].实用医院临床杂志,2023,20(6):61-64.
- [15] 陈荣发,王美玉,刘林娜,等.降钙素原、C-反应蛋白、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶及前白蛋白对胆囊炎严重程度的预测价值[J].中国卫生检验杂志,2023,33(11):1335-1338.

D-二聚体、C反应蛋白/前白蛋白比值对颅脑外伤患者预后的预测价值

周子扬 高山 倪萌 李延武*

【摘要】目的 探究D-二聚体(D-D)、C反应蛋白/前白蛋白比值(CRP/PA)对颅脑外伤患者预后的预测价值。方法 选取2019年1月至2023年8月期间苏州高新区人民医院救治的颅脑外伤患者100例,根据术后随访3个月的预后情况将其分为预后不良组(32例)和预后良好组(68例),比较两组患者临床资料、入院时D-D、CRP/PA水平,采用多因素Logistic回归模型分析影响颅脑外伤患者预后的相关因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估D-D、CRP/PA水平对颅脑外伤患者预后的预测价值。结果 与预后良好组比较,预后不良组患者受伤至救治时间 ≥ 6 h者占比、脑疝形成占比更高,差异具有统计学意义($\chi^2=7.448, 6.553, P<0.05$);相比预后良好组,预后不良组患者D-D、CRP、CRP/PA水平更高,PA水平降低,差异具有统计学意义($t=6.795, 5.008, 7.439, 13.829, P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示患者受伤至救治时间 ≥ 6 h者占比、脑疝形成、D-D、CRP、CRP/PA高水平以及PA低水平均是颅脑外伤患者预后不良的危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示D-D、CRP/PA及二者联合对颅脑外伤患者预后预测的曲线下面积(AUC)分别为0.830、0.853、0.914。结论 入院时D-D、CRP/PA水平对颅脑外伤患者预后均有一定预测价值,二者联合预测效能更高。

【关键词】 颅脑外伤; D二聚体; C反应蛋白/前白蛋白

Prognostic value of D-dimer and C-reactive protein/prealbumin ratio in patients with craniocerebral trauma

ZHOU Ziyang, GAO Shan, NI Meng, LI Yanwu*

(Department of Neurosurgery, Suzhou High-tech Zone People's Hospital, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the prognostic value of D-dimer and C-reactive protein/prealbumin (CRP/PA) ratio in patients with craniocerebral trauma. **Methods** A total of 100 patients with craniocerebral trauma treated at Suzhou High-tech District People's Hospital from January 2019 to August 2023 were retrospectively selected and divided into a poor prognosis group (32 cases) and a good prognosis group (68 cases) based on their prognosis at a 3-month post-operation follow-up. Clinical data, D-dimer levels and CRP/PA levels of the two groups were compared. A multivariate logistic regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with craniocerebral trauma, and a receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of D-dimer and CRP/PA levels on the prognosis of these patients with craniocerebral trauma. **Results** Compared to the group with a good prognosis, the group with a poor prognosis had a higher proportion of injuries with treatment times ≥ 6 hours and a higher the proportion of cerebral hernia formation, with statistically significant differences ($\chi^2=7.448, 6.553, P<0.05$). Additionally, the poor prognosis group had higher levels of D-D, CRP, and CRP/PA, and lower levels of PA compared to the good prognosis group, with statistical significance ($t=6.795, 5.008, 6.945, 13.829, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the proportion of patients with ≥ 6 hours, formation of cerebral hernia, high levels of D-D, CRP, CRP/PA, and low levels of PA were all risk factors for a poor prognosis in patients

基金项目:苏州市科技发展计划项目(2020.10.1-2023.6.30)

作者单位:苏州高新区人民医院神经外科,江苏,苏州 215000

*通信作者:李延武, E-mail: 119247427@qq.com

with craniocerebral trauma ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) for D-dimer, CRP/PA, and their combination in predicting the prognosis of patients with craniocerebral trauma were 0.830, 0.853 and 0.914, respectively. **Conclusion** Both D-dimer and CRP/PA levels can predict the prognosis of patients with craniocerebral trauma. When used in combination, they provide a more accurate prediction.

[KEY WORDS] Craniocerebral trauma; D dimer; C-reactive protein/prealbumin

头部因交通事故、钝器大力击打等外界暴力伤害所导致的颅脑外伤,是临床外科常见的一种危急症,具有较高的致残致死风险^[1]。颅脑外伤患者可能发生不同程度的神经认知功能障碍、肢体障碍等不良预后情况,而影响其预后的因素繁多。为采取更具针对性的治疗和适宜护理措施,改善疾病致残、致死率,在早期对患者病情变化、预后情况等作出准确预测具有极重要临床意义。休克指数(Shock index, SI)、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)等评分系统在临床对于患者死亡风险、病情严重程度可以有较好的预测和反映,但并不能完全覆盖所有患者,尚存在一定局限性^[2],仍需探索更为便捷、准确预测颅脑外伤患者预后的实验室指标。D-二聚体((D-Dimer, D-D)是纤维蛋白一种特异性降解产物,可以很好的反映机体纤溶系统活性,在出血性损伤病症中有重要作用^[3]。已有文献^[4]报道创伤患者预后与C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平相关,外科手术患者营养状态评估中前白蛋白(prealbumin, PA)是重要且常用的一个指标,二者比值CRP/PA已用作多种疾病患者临床预后的辅助评估指标^[5-6],但少见在颅脑外伤患者预后预测中的相关报道。本研究旨在探究D-D、CRP/PA对颅脑外伤患者预后情况的预测价值,以期对颅脑外伤患者临床救治提供更多参考,具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年8月期间苏州高新区人民医院救治的100例颅脑外伤患者进行研究,男女构比1:0.695,患者年龄18~68岁,平均(38.45±12.03)岁。纳入标准:①具有明确脑外伤史,符合颅脑外伤相关诊断标准^[7],并经头颅CT检查确诊;②入院时不存在急性感染、发热等应激性疾病;③年龄18岁及以上,临床资料完整。排除标准:①既往有其他类型颅脑病变史患者;②受伤前半年内有抗凝药物使用史,或本身患有凝血功能障碍、血液系统疾病等;③合并恶性肿瘤、肝肾

功能衰竭、心脑血管疾病者;入院后死亡者;④临床资料不完善、随访缺失病例。所有患者或家属对本研究内容知情,并自愿参与。本研究经苏州高新区人民医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

患者入院后均完善急诊头颅CT检查,根据病情给予生命体征监护、给氧、复苏抗休克、开放静脉通路、控制血压、脱水降颅内压等抢救措施;迅速完善术前准备、进行颅内血肿清除、去骨瓣减压等手术治疗;收入病房后持续给予营养支持、抗感染、生命监护、多脏器功能支持等综合治疗。

1.2.2 临床资料收集

通过医院病历系统收集入选患者详细临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、外伤类型、受伤原因、多发伤、脑疝形成等。

1.2.3 血液检测

入院30 min内采集患者外周静脉血5 mL,采用全自动血凝仪(希森美康,CS-5100)以比浊法检测D-D水平;3 000 r/min离心10 min(离心半径为13.5 cm),收集上清,采用固相夹心酶联免疫吸附试验检测CRP含量,试剂盒来自上海酶联生物科技有限公司;采用双抗夹心法检测PA水平,试剂盒购自上海通蔚实业有限公司,计算血清CRP/PA值。

1.2.4 随访及预后评估分组

所有患者均完成3个月随访,根据最后一次随访时GCS评分^[8]评定患者预后,量表总分1~5分,患者死亡计1分,植物性生存计2分,重度残疾计3分,中度残疾计4分,恢复良好为5分。4~5分者评定预后良好,共68例,1~3分者预后不良,共32例。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 21.0进行数据统计分析。正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,比较采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,比较采用 χ^2 检验;颅脑外伤患者预后的影响因素采用多因素Logistic回归模型分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析D-D、CRP/PA对颅脑外伤患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者组临床资料比较

同预后患者组性别、年龄、BMI、脑外伤类型、受伤原因、多发伤患者占比差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良组患者受伤至救治时间 ≥ 6 h者占比、脑疝形成占比均大于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 预后不良组与预后良好组患者临床资料比较
[($\bar{x}\pm s$), $n(\%)$]

项目	预后良好组 ($n=68$)	预后不良组 ($n=32$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.054	0.816
男	43(63.24)	21(65.63)		
女	25(36.76)	11(34.38)		
年龄(岁)	37.56 \pm 10.37	40.37 \pm 9.89	1.283	0.203
BMI(kg/m ²)	22.73 \pm 1.29	23.29 \pm 1.41	1.965	0.052
受伤原因			0.034	0.983
交通事故	23(33.82)	11(34.37)		
高空坠落	16(23.53)	7(21.88)		
摔倒	29(42.65)	14(43.75)		
受伤至救治时间			7.448	0.006
≥ 6 h	29(42.65)	23(71.88)		
<6 h	39(57.35)	9(28.12)		
脑外伤类型			5.154	0.161
脑干损伤	16(23.53)	6(18.75)		
脑挫裂伤	27(39.71)	10(31.25)		
硬膜下血肿	18(26.47)	7(21.88)		
蛛网膜下腔出血	7(10.29)	9(28.12)		
多发伤			1.968	0.161
是	26(38.24)	17(53.13)		
否	42(61.76)	15(46.88)		
脑疝形成			6.553	0.011
是	26(38.24)	21(65.63)		
否	42(61.76)	11(34.37)		

2.2 不同预后患者D-D、CRP/PA比较

预后不良组患者D-D、CRP、CRP/PA水平均高于预后良好组,PA水平则低于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 预后良好组和预后不良组患者D-二聚体、CRP/PA比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-D(mg/L)	CRP(mg/L)	PA(mg/L)	CRP/PA
预后良好组	68	0.93 \pm 0.26	9.42 \pm 3.59	212.60 \pm 10.84	0.048 \pm 0.012
预后不良组	32	1.42 \pm 0.46	13.47 \pm 4.14	182.34 \pm 8.67	0.074 \pm 0.023
t 值		6.795	5.008	13.829	7.439
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

因变量为随访3个月预后情况,自变量纳入上述结果中差异具有统计学意义的指标,以此进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示受伤至救治时间 ≥ 6 h、脑疝形成、高水平CRP、D-D、CRP/PA和PA低水平均是导致颅脑外伤患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 颅脑外伤患者预后影响因素的 Logistic 回归分析
Table 3 Logistic regression analysis of prognostic factors in patients with craniocerebral trauma

影响因素	β 值	$S.E$ 值	Wald值	OR值	95% CI	P 值
受伤至救治时间(≥ 6 h)	0.243	0.103	5.566	1.275	1.042~1.560	0.018
脑疝形成	0.769	0.334	5.301	2.158	1.121~4.152	0.021
CRP	1.219	0.437	7.781	3.384	1.437~7.969	0.005
PA	-1.326	0.485	7.475	0.266	0.103~0.687	0.006
D-D	1.318	0.412	10.234	3.736	1.666~8.377	0.001
CRP/PA	0.972	0.371	6.864	2.643	1.277~5.469	0.009

2.4 ROC 曲线分析

D-D、CRP/PA值二者联合检测的曲线下面积为0.914,高于二者单独检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 D-D、CRP/PA检测对颅脑外伤患者预后的预测价值
Table 4 Value of D-dimer and CRP/PA detection in predicting prognosis of patients with craniocerebral trauma

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
D-D	1.205	0.830	0.574	82.4	75.0	0.728~0.933	<0.001
CRP/PA	0.065	0.853	0.566	94.1	62.5	0.764~0.941	<0.001
联合检测		0.914	0.738	94.1	84.4	0.835~0.992	<0.001

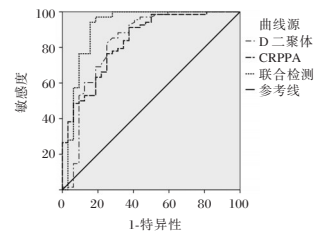


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

在身体各部位外伤损伤中,颅脑外伤占比10%~20%,患者预后不良导致残疾、死亡的概率在全身创伤中位居榜首,对患者家庭、社会、医疗体系都是沉重的负担^[9]。随着医疗水平不断进步,对颅脑外伤患者救治手段不断精进,近年来颅脑外伤致死率有所降低,但仍有部分患者发生继发性的脑损伤,对患者认知功能、肢体功能产生,引起较高的致

残率,仍然是困扰临床工作者的一大难题。因此探索颅脑外伤患者预后相关影响因素,寻找高效、准确的预后预测指标对颅脑外伤临床救治尤为重要。

颅脑损伤患者病情进展过程中凝血功能异常发挥重要作用,对患者预后具有重要影响。D-D是纤维蛋白降解的特异性产物,其水平异常升高表明机体凝血-纤溶系统平衡发生紊乱,血液高凝、纤溶亢进,具有较高血栓风险^[10]。颅脑外伤患者因暴力伤害,脑组织结构破坏,血脑屏障受损,通透性发生改变,脑组织中多种细胞因子渗出,进入到外周循环,使得外源性凝血机制被异常激活,与内源性凝血途径交叉,使得患者D-D水平升高,增加患者血栓风险,从而可能加重脑组织缺血程度^[11]。另外,高水平D-D可能加重应激导致的血管痉挛,改变脑血管血流动力学,进而影响脑侧支血液循环;同时还能激活氧化应激反应,促进血管平滑肌增生,狭窄血管内径,阻碍脑组织血供,加重患者病情,不利于患者预后^[12]。CRP是一种重要的急性时相蛋白,依赖肝脏细胞分泌,参与机体免疫反应调节,正常情况下人体血清CRP水平极低,但当机体遭受创伤、病原体感染、发生急性炎症等情况时,为消灭入侵病原体,CRP水平短时间内便可急剧升高^[13]。颅脑外伤患者机体正处于严重应激状态中,其体内CRP亦呈现高水平表达。PA同样也是由肝细胞合成的一种重要蛋白,主要存在血清及脑脊液中,其半衰期较短,不足48h,水平变化相比白蛋白(半衰期>21d)更加敏感,可以早期反应患者创伤应激程度^[14]。既往研究显示对需要接受手术治疗的重型颅脑外伤患者,D-D、CRP、PA等容易获得且便于检测的生化指标或可用于对患者预后进行判断^[15],另有学者提出二者比值CRP/PA反映全身炎症反应水平、并发症风险或许更为准确,徐文鹏等^[16]研究表明在颅脑外伤患者中,CRP/PA相比CRP和PA单一指标对患者病情加重的预测敏感度和特异度更高,对CRP/PA的动态监测可以更好反映病情变化,可以作为GCS评分以及CT评估判断预后的协同观察指标。本研究结果还显示,受伤至救治时间 ≥ 6 h、脑疝形成等亦对患者预后有影响,与既往研究报道基本一致^[17]。原因可能在于受伤至救治时间越长,机体创伤应激反应持续时间越长,往往错过最佳救治时机;而形成脑疝患者病情通常更为危急重,治疗更复杂,直接影响到临床预后。

综上所述,颅脑外伤患者预后的影响因素复杂,获得救治时间延长、脑疝形成、D-D、CRP/PA均与患者预后不良相关,D-D、CRP/PA对患者近期预后有一定预测价值,二者联合可以提高预后预测的效能。本研究仍存在局限性,采用单中心回归性研究,且样本量有限,病例纳入、资料统计可能存在偏倚,今后仍需开展大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证D-D、CRP/PA颅脑损伤患者预后的预测价值。

参考文献

- [1] 刘劼,王雪玲,资刘,等.早期电针干预对颅脑外伤术后患者意识状态的影响[J].中国针灸,2020,40(5):479-482.
- [2] 汪海洲,庄鑫.不同院前创伤评分对创伤性脑损伤患者伤后24h死亡的预测价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(11):1076-1079.
- [3] 张仁杰,闫思宇,胡鑫,等.基于倾向性评分匹配法评估D-二聚体对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的影响[J].中华医学杂志,2022,102(29):2256-2264.
- [4] Gürsoy C, Gürsoy G, Demirbilek SG. C-reactive protein-albumin ratio and procalcitonin in predicting intensive care unit mortality in traumatic brain injury[J]. Acute Crit Care, 2022, 37(3):462-467.
- [5] 梁森全,莫庆仪,梁桂明,等.CRP/PA、LDH预测儿童细菌性脑膜炎预后的效能分析[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):998-1001.
- [6] Lu X, Liu WC, Qin Y, et al. C-reactive Protein/Albumin Ratio as a Prognostic Indicator in Posttraumatic Shock and Outcome of Multiple Trauma Patients[J]. Curr Med Sci, 2023, 43(2):360-366.
- [7] 中华医学会.临床诊疗指南(2012版本)神经外科学分册[M].北京:人民卫生出版社,2013:82-84.
- [8] 黄振华,杨晨,罗宇玲,等.格拉斯哥预后评分和中性粒细胞/淋巴细胞比值在骨肉瘤预后评估中的作用[J].实用医学杂志,2018,34(20):3410-3414.
- [9] 程凡菊,江竹君,伍益凡. INR、CI、PLT与颅脑外伤迟发性颅内出血关系及联合检测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(8):1275-1278+1282.
- [10] 王沁,龚黎明,郑惠.乳酸、DD二聚体与重症颅脑损伤预后的相关性[J].浙江创伤外科,2021,26(4):679-681.
- [11] Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, et al. Probability of Soluble Tissue Factor Release Lead to the Elevation of D-dimer as a Biomarker for Traumatic Brain Injury [J]. Neuro Med Chir (Tokyo), 2019, 59(2):63-67.
- [12] 许友松,张琳.血清D二聚体、乳酸脱氢酶及C反应蛋白水平与老年重度颅脑损伤患者亚低温治疗预后的相关性[J].中国老年学杂志,2022,42(10):2342-2345.

(下转第1090页)

阴道超声联合血清CEA和AFP检测在子宫内膜异位囊肿诊断中的价值

张玉君* 张清 刘丹丹

[摘要] **目的** 探讨阴道超声联合血清癌胚抗原(CEA)和甲胎蛋白(AFP)检测在子宫内膜异位囊肿(EIC)诊断中的价值。**方法** 选取安徽省太和县人民医院进行诊断的疑似EIC患者102例为研究对象,进行阴道超声检查,并检测血清CEA、AFP水平。采用ROC曲线分析血清CEA、AFP水平对EIC的诊断价值;采用四表格法分析三项联合对EIC的诊断价值。**结果** EIC阳性患者血清CEA、AFP水平显著高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$);r-AFS分期为Ⅲ~Ⅳ期的EIC阳性患者血清CEA、AFP水平显著高于Ⅰ~Ⅱ期阳性患者,差异有统计学意义($P<0.05$);血清CEA、AFP水平诊断EIC的ROC曲线下面积为0.813、0.778;经阴道超声检查EIC阳性72例,阴性30例;阴道超声联合血清CEA、AFP诊断的敏感性、准确性均显著高于三者单独诊断($P<0.05$),三者联合诊断与金标准诊断的一致性较高($Kappa=0.703, P<0.001$)。**结论** 阴道超声联合血清CEA、AFP检测在EIC诊断中的应用价值较高,可进一步提升EIC诊断的敏感性、准确性,减少漏诊率。

[关键词] 阴道超声; 癌胚抗原; 甲胎蛋白; 子宫内膜异位囊肿

The value of transvaginal ultrasound combined with serum CEA and AFP detection in the diagnosis of endometriotic cysts

ZHANG Yujun*, ZHANG Qing, LIU Dandan

(Department of Ultrasound Medicine, Taihe County People's Hospital of Anhui Province (Taihe Hospital Affiliated to Wannan Medical College), Fuyang, Anhui, China, 236600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of vaginal ultrasound combined with serum carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha fetoprotein (AFP) detection in the diagnosis of endometriotic cysts. **Methods** A total of 102 patients with suspected EIC who were diagnosed at Taihe County People's Hospital in Anhui Province were selected as the research subjects. Vaginal ultrasound examinations were conducted, and serum CEA and AFP levels were measured. ROC curves were used to analyze the diagnostic value of serum CEA and AFP levels for EIC. The four-fold table method was used to analyze the diagnostic value of the combination of three factors for EIC. **Results** The serum CEA and AFP levels in patients with positive endometriotic cysts were significantly higher than those in the negative group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum CEA and AFP levels in patients with endometriotic cysts with r-AFS staging of stage Ⅲ~Ⅳ were significantly higher than those in patients with stage Ⅰ~Ⅱ positive cysts, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the ROC curve for serum CEA and AFP levels in diagnosing EIC was 0.813 and 0.778. Transvaginal ultrasound examination showed 72 cases of positive EIC and 30 cases of negative EIC. The sensitivity and accuracy of vaginal ultrasound combined with serum CEA and AFP were significantly higher than those of the three alone ($P<0.05$), with high consistency between the combined diagnosis and the gold standard diagnosis ($Kappa=0.703, P<0.001$). **Conclusion** Vaginal ultrasound combined with serum CEA and AFP detection has a high application value in diagnosing endometriotic cysts. This combination can enhance the sensitivity and accuracy of diagnosis, ultimately reducing the rate of missed diagnoses.

[KEY WORDS] Vaginal ultrasound; Carcinoembryonic antigen; Alpha fetoprotein; Endometrial cyst

基金项目:中国红十字会基金会“医学赋能-领航菁英科研项目”(XM_HR_YXFN_2021_05_19)

作者单位:安徽省太和县人民医院(皖南医学院附属太和医院)超声医学科,安徽,阜阳 236600

*通信作者:张玉君, E-mail: z515605289@163.com

子宫内膜异位囊肿(endometrial implantation cyst, EIC)是子宫内膜异位常见的综合征,由子宫内膜异位过程中粘连周围组织所致,属于一种良性病变,虽然不会给机体功能造成巨大损害,但其具有不断生长及转移等特点,会造成育龄期妇女痛经或不孕等症状,严重危害育龄期妇女健康^[1-2]。因此,对其进行及时检查与诊断在临床治疗中至关重要。阴道超声检查是诊断该疾病最常用手段,但是经阴道超声检查在应用时可能会因为囊肿体积过大影响另一侧超声图像的显示,导致诊断受到限制,发生误诊或漏诊情况^[3]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(serum alpha-fetoprotein, AFP)是常见的血清肿瘤标志物,可参与卵巢癌、畸胎瘤、子宫内膜异位症等疾病的发生发展,在鉴别卵巢肿瘤良性与恶性中具有较高的效能^[4]。本研究将对阴道超声联合血清CEA、AFP检测在EIC诊断中的价值进行探讨,以期为提高EIC诊断的敏感性、特异性及准确性提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年12月于安徽省太和县人民医院进行诊断的疑似EIC患者102例为研究对象,经手术病理学检查证实,EIC阳性87例,阴性15例,年龄平均(32.15±10.11)岁,体质指数平均(24.12±3.75) kg/m²,囊肿最大径为34~89(61.24±20.16)mm。根据美国生育协会(retrospective-American Fertility Association, r-AFS)^[5]分期将EIC阳性患者分为I~II期41例与III~IV期46例。纳入标准:①所有研究对象均可进行手术病理学检查且符合相关诊断标准^[6];②所有研究对象均可进行阴道超声检查;③患者及家属知情并自愿签署同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②术前近一个月内使用相关药物治疗者;③伴有心肝肾功能不全者;④凝血功能出现障碍者。该研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

采用超声诊断仪(韩国三星公司,型号:Medison XG)对患者阴道进行检查,设置5.0~7.5 MHz频率,患者平躺且呈截石位,臀部垫高,探头用干净的避孕套包裹,表面均匀涂抹耦合剂,将探头缓慢进入患者阴道,由纵切、横切、斜切等不同角度进行实时扫描,观察囊肿位置、大小、形态、界限、回声等。超

声诊断阳性标准^[7]:囊肿位于子宫后方一侧或双侧,一个或多个囊性或混合性包块,边缘模糊者多见,表面呈不规则,内部回声呈无回声者居多。囊壁较厚,粗糙不光滑,活动性差,可与周围脏器发生粘连。

1.2.2 血清指标检测

所有研究对象在术前非月经期于清晨6:00~10:00之间空腹采集静脉血4 mL,3 000 r/min进行离心,离心半径为12 cm,时间为10 min,集上清液即为血清,保存待用。采用全自动免疫分析仪(美国雅培公司,型号:i2000SR)检测血清CEA、AFP水平。严格按照人CEA、AFP雅培原装试剂盒(雅培贸易上海有限公司)说明书进行校准,绘制CEA、AFP检测的标准曲线。将血清样本解冻后,测定待测样本在450 nm处的吸光度值,计算血清CEA、AFP水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0数据统计软件进行分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较用 χ^2 检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,采用ROC曲线分析血清CEA、AFP对EIC的诊断价值;采用四表格法分析经阴道超声检查以及经阴道超声检查联合血清CEA、AFP水平对EIC的诊断价值;采用Kappa检验分析三者诊断结果与金标准的一致性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清CEA、AFP水平分析

EIC阳性患者血清CEA、AFP显著高于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同r-AFS分期EIC阳性患者血清CEA、AFP水平比较

r-AFS分期为III~IV期的EIC阳性患者血清CEA、AFP水平显著高于I~II期阳性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清CEA、AFP水平诊断EIC的价值分析

血清CEA诊断EIC的ROC曲线下面积为0.813,敏感性为0.529,特异性为0.938,最佳截断值为30.86 ng/mL;血清AFP诊断EIC的ROC曲线下面积为0.778,敏感性为0.793,特异性为0.733,最佳截断值为11.02 ng/mL。见图1。

2.4 经阴道超声检查、血清CEA、AFP水平单独诊断及三者联合诊断EIC结果

经阴道超声检查结果显示,EIC阳性72例,阴性30例,与金标准具有一致性($Kappa=0.480, P <$

表1 两组血清CEA、AFP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum CEA and AFP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA (ng/mL)	AFP (ng/mL)
阳性	87	34.19±9.08	13.12±3.98
阴性	15	25.23±7.23	9.10±2.57
t值		3.624	3.770
P值		<0.001	<0.001

表2 不同r-AFS分期的EIC阳性患者血清CEA、AFP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum CEA and AFP levels in EIC positive patients with different r-AFS stages ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA (ng/mL)	AFP (ng/mL)
I~II期	41	30.51±7.61	11.11±3.24
III~IV期	46	37.47±8.59	14.92±4.56
t值		3.979	4.442
P值		<0.001	<0.001

0.001);血清CEA、AFP检查结果与金标准均具有一致性($Kappa=0.434、0.550, P$ 均<0.001);三者联合诊断与金标准的一致性较高($Kappa=0.703, P$ <0.001)。见表3。

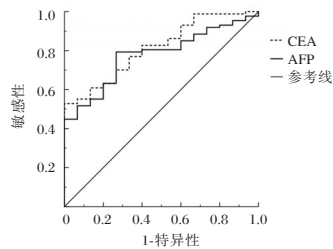


图1 血清CEA、AFP水平诊断EIC的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum CEA and AFP levels in the diagnosis of EIC

2.5 各诊断方式对EIC的诊断效能比较

三者联合诊断的敏感性均显著高于各项单独诊断($P<0.05$),三者联合诊断的准确性均显著高于各项单独诊断($P<0.05$),见表4。

3 讨论

子宫内膜异位多发于育龄女性,EIC在育龄女性中发病率约为15%,70%~80%患者会出现不同程度的盆腔疼痛,多数患者出现月经异常、盆腔包块及不孕,严重危害患者自身的健康^[7]。因此,临床上应加强对EIC的早期诊断,给予及时干预,为后期治疗及改善预后提供可靠方案。目前,腹腔镜是诊断EIC的最佳手段,但由于其属于有创手段,并且价格较为昂贵,不易被患者接受^[8]。临床

表3 经阴道超声检查、血清CEA、AFP及三者联合检查EIC结果

Table 3 EIC results were examined by transvaginal ultrasound, serum CEA, AFP and their combination

检查方式	病理学检查结果(金标准)		合计 (n=102)	
	阳性(n=87)	阴性(n=15)		
CEA	阳性	46	1	47
	阴性	41	14	55
AFP	阳性	69	4	73
	阴性	18	11	29
经阴道超声检查	阳性	68	4	72
	阴性	19	11	30
三者联合	阳性	79	3	82
	阴性	8	12	20

表4 各诊断方式对EIC的诊断效能比较

Table 4 The diagnostic efficacy of each diagnostic method for EIC was compared

诊断方式	敏感性	特异性	准确性
CEA	0.529(46/87) ^a	0.933(14/15)	0.588(60/102) ^a
AFP	0.793(69/87) ^a	0.733(11/15)	0.784(80/102) ^a
经阴道超声检查	0.782(68/87) ^a	0.733(11/15)	0.775(79/102) ^a
三者联合	0.908(79/87)	0.800(12/15)	0.892(91/102)

注:与三者联合诊断比较,^a $P<0.05$ 。

上使用较多的手段是经阴道超声检查,超声诊断价格较为便宜,操作简单方便,并且在操作过程中不需要保持膀胱充盈状态,可缩短检查时间,减轻患者痛苦^[9]。潘君梅^[10]等在相关研究发现,经阴道彩超对鉴别卵巢EIC具有重要意义。本研究显示,经阴道超声检查EIC的敏感性为0.782(68/87),特异性、准确性分别为0.733、0.775,提示经阴道超声检查对EIC有一定的诊断价值。

CEA是一种细胞内粘附大分子糖蛋白抗原,最初在胎儿肠道组织和上皮肿瘤细胞中被发现,是常见的血清肿瘤标志物,对鉴别卵巢癌与卵巢良性疾病具有一定的临床价值^[11]。Shimura等^[12]研究发现,血清CEA对术前区分子宫内膜异位症相关卵巢癌和子宫内膜异位相关卵巢囊肿的诊断具有较高价值。程昱等^[4]研究发现,子宫内膜异位症患者血清CEA水平明显高于正常健康人,且III~IV期患者水平高于I~II期患者。本研究结果显示,EIC阳性患者血清CEA高于阴性患者,且r-AFS分期为III~IV期的子宫内膜异位阳性患者血清CEA水平高于I~II期阳性患者,这与程昱等^[4]的研究保持一致。进一步ROC曲线显示,血清CEA诊断EIC的曲线下面积为0.813,敏感性为

0.529, 特异性为 0.938。提示血清 CEA 在 EIC 患者体内上调, 检测 CEA 水平对该疾病及其进展具有一定的诊断价值。

AFP 是一种酸性糖蛋白, 最早被发现由人胚胎肝脏合成, 是用于诊断原发性肝癌的肿瘤标志物, 在卵黄囊瘤、肝癌、畸胎瘤、结直肠癌等患者体内异常升高^[13-14]。程昱等^[4]研究发现, 子宫内膜异位症患者血清 AFP 水平明显高于正常健康人, 且 III~IV 期患者水平高于 I~II 期患者, AFP 可作为诊断早期子宫内膜异位症的有效标志物。本研究结果与程昱等^[4]的研究保持一致。ROC 曲线提示, 血清 AFP 在 EIC 患者体内上调, AFP 对该疾病诊断及预后判断具有一定的临床价值。

临床上有研究者将超声联合血清指标诊断 EIC, 发现超声联合血清糖类抗原 125 可提高鉴别子宫内膜异位症囊肿和卵巢癌的灵敏度和准确性^[15]。本研究采用经阴道超声联合血清 CEA、AFP 指标诊断 EIC, 结果显示, 三者联合诊断的敏感性、准确性均显著高于各项单独诊断, 且与金标准具有较高一致性, 提示三者联合对 EIC 的诊断价值较高。

综上所述, 阴道超声联合血清 CEA、AFP 诊断在 EIC 诊断中应用价值较高, 可进一步提升诊断的敏感性、准确性, 减少漏诊率。

参考文献

- [1] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11):666-682.
- [2] Xu X, Chen Y, Yu Q, et al. The presence of living endometrial cells in ovarian endometriotic cyst fluid may contribute to the recurrence of endometriosis after surgical excision of endometriomas [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):89.
- [3] 王虹. 超声在卵巢囊性畸胎瘤的诊断意义研究 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(17):115-116.
- [4] 程昱, 孙焕姣. 经阴道超声检查联合血清 AFP, CEA, CA125, CA199 对子宫内膜异位症的诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2022, 32(10):1832-1835.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(3):161-169.
- [7] Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(11):6725.
- [8] Khudari HE, Abdel-Aal AK, Abaza M, et al. Peritoneal Dialysis Catheter Placement: Percutaneous and Peritoneoscopic Techniques [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2022, 39(1):23-31.
- [9] Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 51:16-24.
- [10] 潘君梅, 王红芳. 超声联合血清 CA125 水平检测在子宫内膜异位囊肿患者诊断中的准确性及敏感性 [J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(2):93-95.
- [11] 耿海慧, 曹爱华. 卵巢癌患者多种血清肿瘤标志物表达水平及其对疾病的诊断价值研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(7):886-889.
- [12] Shinmura H, Yoneyama K, Harigane E, et al. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(6):831-836.
- [13] Ji DD, Wu MX, Ding SN. Photonic crystal barcodes assembled from dendritic silica nanoparticles for the multiplex immunoassays of ovarian cancer biomarkers [J]. *Anal Methods*, 2022, 14(3):298-305.
- [14] Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, et al. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer [J]. *Diseases*, 2021, 9(1):21.
- [15] 许廷兰, 王洲, 李团结, 等. 超声联合血清 CA125, AMH, HE4 在卵巢子宫内膜异位症囊肿和卵巢癌中的鉴别价值 [J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(5):587-590.
- [13] 王瑾, 刘晶, 刘文艳, 等. 急性脑出血患者 C 反应蛋白和白蛋白比值与 30 天格拉斯哥预后评分的关联评估 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(1):44-47.
- [14] Nichols DC, Flannery AH, Magnuson BL, et al. Prealbumin Is Associated With In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients [J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(3):572-577.
- [15] 李军根, 陆士奇, 肖接承, 等. 血清 C 反应蛋白/前白蛋白比值对重型颅脑外伤患者预后的预测价值 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9):760-764.
- [16] 徐文鹏, 葛梓, 曹隽, 等. 血清 C-反应蛋白与前白蛋白比值在颅脑外伤患者中的测定意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(8):965-969.
- [17] 李春梅, 苏裕茗, 黎婵波, 等. 颅脑损伤患者早期死亡情况及危险因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2021, 47(7):872-874.

(上接第 1086 页)

感染性心内膜炎患者病原菌特征、心肌酶谱水平及疾病转归因素分析

徐克¹ 王山山¹ 杨慧¹ 宋丽¹ 王刚¹ 赛林涛^{1,2*}

[摘要] **目的** 探讨感染性心内膜炎(IE)患者病原菌特征、心肌酶谱水平及疾病转归因素。**方法** 回顾性选取2021年3月至2023年12月山东大学齐鲁医院收治的102例IE患者作为研究对象,根据血培养结果分为阴性组31例、阳性组71例,根据住院期间是否死亡分为死亡组9例、存活组93例。分析IE患者病原菌分布特征,比较2组血清炎症指标、心肌酶谱指标水平变化情况;采用Pearson相关分析探讨IE患者患者心肌酶谱水平与炎症指标的相关性;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨IE患者预后的影响因素。**结果** 102例IE患者血培养阳性率为69.61%(71/102)。阳性组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL-2)、白介素-6(IL-6)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)均高于阴性组,差异有统计意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,IE患者血清CK-MB、CK、LDH水平与TNF- α 、IL-2、IL-6均呈正相关($P<0.05$)。死亡组年龄 ≥ 60 岁占比、糖尿病史占比、心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比、心脏赘生物大小 ≥ 15 mm占比、接受手术治疗占比、TNF- α 、IL-2、IL-6、CK-MB、CK、LDH水平高于存活组,低血红蛋白水平于存活组,差异有统计意义($P<0.05$)。多因素回归分析显示,心脏赘生物大小 ≥ 15 mm、低血红蛋白水平、高CK-MB水平、高CK水平、LDH水平高是IE患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** IE患者病原菌以革兰阳性菌为主,可通过监测心肌酶谱水平来判断患者病情严重程度;心脏赘生物大小、血红蛋白、心肌酶谱指标均是影响IE患者预后的相关因素。

[关键词] 感染性心内膜炎;病原菌;心肌酶谱;炎症指标

Analysis of pathogenic bacteria characteristics, myocardial enzyme profile and disease outcome factors in patients with infective endocarditis

XU Ke¹, WANG Shanshan¹, YANG Hui¹, SONG Li¹, WANG Gang¹, SAI Lintao^{1,2*}

(1. Department of Infectious Disease, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China, 250012; 2. Department of Hospital Infection-Control, Yingjisha County People's Hospital, Kashgar, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China, 844500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the characteristics of pathogenic bacteria, the level of myocardial enzymes and the outcome factors of infective endocarditis (IE). **Methods** 102 IE patients admitted to Qilu Hospital of Shandong University from March 2021 to December 2023 were selected. Based on the blood culture results, they were divided into two groups: negative group (31 cases), and positive group (71 cases). According to whether the patients died during hospitalization, they were divided into the death group (9 cases) and the survival group (93 cases). The distribution characteristics of pathogenic bacteria in IE patients were analyzed, and the changes of serum inflammatory index and myocardial enzyme spectrum index between the negative group and positive group were compared. The correlation between the level of myocardial enzyme spectrum and inflammation index in IE patients were explored by Pearson correlation analysis. The prognostic factors of IE patients were explored by Binary logistic stepwise regression. **Results** The positive blood culture rate in 102 IE patients was

基金项目:新疆维吾尔自治区课题(WJWY-XCZX202235)

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院感染性疾病科, 山东, 济南 250012

2. 英吉沙县人民医院院感科, 新疆, 喀什 844500

*通信作者:赛林涛, E-mail: sht1211@163.com

69.61% (71/102). Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) levels in the positive group were higher than those in the negative group, with statistical significance ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of CK-MB, CK, and LDH in IE patients were positively correlated with TNF- α , IL-2, and IL-6 ($P<0.05$). The proportion of age ≥ 60 years in death group, the proportion of diabetes history, the proportion of cardiac function grade III to IV, the proportion of cardiac neoplasma size ≥ 15 mm, the proportion receiving surgical treatment, the level of TNF- α , IL-2, IL-6, CK-MB, CK, and LDH were higher than those in the survival group, and the hemoglobin level was lower than that in the survival group, with statistical significance ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the size of cardiac neoplasms ≥ 15 mm, low hemoglobin levels, high CK-MB levels, high CK levels and high LDH levels were independent risk factors for prognosis in IE patients ($P<0.05$). **Conclusion** The main pathogens in IE patients are gram-positive bacteria. The severity of the disease can be determined by monitoring the levels of myocardial enzymes. The size of cardiac neoplasms, hemoglobin and myocardial enzyme profile are all factors related to the prognosis of IE patients.

[KEY WORDS] IE; Pathogenic bacteria; Myocardial enzyme profile; Indicators of inflammation

感染性心内膜炎 (infective endocarditis, IE) 是一种由病原微生物感染心内膜所引起的炎症性疾病, 临床表现多样化, 如若任其自然发展, 极有可能导致急性心肌梗死、心力衰竭等并发症, 甚至会致人于死亡^[1]。据相关报道显示, 我国 IE 患者的院内死亡率约为 15%~20%, 患病 1 年内的死亡率高达 40%^[2]。对于 IE 患者而言, 早期、积极、精准的抗感染治疗是关键, 而明确患者病原菌的分布特征, 可为临床医师制定科学的抗菌方案提供一些指导和帮助, 对改善疾病转归至关重要。心肌酶谱一般是指心肌酶检查, 在心力衰竭、急性心肌梗死等心脏疾病的诊断和病情评估中有着重要的临床意义。本研究主要探讨 IE 患者病原菌特征、心肌酶谱水平及疾病转归因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从山东大学齐鲁医院电子病历系统回顾性选取 2021 年 3 月至 2023 年 12 月收治的 174 例 IE 患者, 根据纳入和排除标准共剔除 72 例患者, 最终符合要求患者共有 102 例, 其中男 82 例, 女 20 例; 平均年龄 (57.26 \pm 6.53) 岁。纳入标准: ① IE 符合依据 2023 版 Duke-ISCVID 感染性心内膜炎诊断标准^[3], 首次确诊为 IE 的患者; ② 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ① 合并良恶性肿瘤、肝肾功能不全、精神系统疾病等其他疾病者; ② 病例资料不完整者。本院伦理委员会已批准本研究, 由于本研究为回顾性队列研究, 没有暴露患者的隐私信息, 故豁免了受试者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血培养

从本院电子病历系统收集 IE 患者的血培养信息, IE 患者的血液标本按规范抽取置于血培养瓶中, 1 h 内送至检验科, 采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 (MALDI-TOF) 鉴定阳性培养标本。

1.2.2 血清指标检测

从本院电子病历系统收集 IE 患者的血清学指标, IE 患者在入院 24 h 内采集空腹血液 3~5 mL, 5 000 r/min 离心 8 min (离心半径 10 cm) 处理后保留上层清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清炎症指标 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)] 和心肌酶谱指标 [肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)] 水平, 血清学炎症因子试剂盒购于德国西门子公司, 心肌酶谱试剂盒购于美国贝克曼公司, 使用方法参考说明书。

1.2.3 预后

收集患者的临床资料, 并记录住院期间的死亡情况, 分为死亡组 ($n=9$) 和存活组 ($n=93$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 描述, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析探讨 IE 患者患者心肌酶谱水平与炎症指标的相关性; 采用二分类 Logistic 逐步回归分析探讨 IE 患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5 IE患者预后的二分类 Logistic 逐步回归分析

将IE患者的预后作为因变量(存活=0;死亡=1),将表4中比较有统计学差异的指标作为自变量进行二分类 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=$

0.10),结果显示,心脏赘生物大小 ≥ 15 mm、低血红蛋白水平、高CK-MB水平、高CK水平、LDH水平高是IE患者预后的独立危险因素($P<0.05$),见表5。

表5 IE患者预后的二分类 Logistic 逐步回归分析
Table 5 Binary logistic stepwise regression analysis of prognosis in IE patients

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
心脏赘生物大小	≤ 15 mm; ≥ 15 mm=2	0.814	0.198	16.901	2.257(1.531~3.327)	<0.001
血红蛋白	<平均值=1; \geq 平均值=2	-1.124	0.224	25.179	0.325(0.209~0.504)	<0.001
CK-MB	<平均值=1; \geq 平均值=2	1.003	0.221	20.598	2.726(1.768~4.205)	<0.001
CK	<平均值=1; \geq 平均值=2	0.912	0.218	17.502	2.489(1.624~3.816)	<0.001
LDH	<平均值=1; \geq 平均值=2	0.991	0.227	19.059	2.694(1.726~4.204)	<0.001

3 讨论

IE起病急骤,且病情发展快,如若诊断和治疗不及时,容易引起多种并发症。这不仅会增加治疗难度和医疗成本,还有可能会导致患者残疾和死亡的几率显著提升^[4-5]。现阶段,我国IE的防治仍面临严峻的挑战,明确患者的病原菌分布特征,有利于临床合理使用抗菌药物。本研究中,IE患者的血培养阳性率为69.61%,高于陈豫贤等^[6]报道的62.38%,低于苑乐等^[7]报道的71.22%,可能与样本来源和样本大小不同有关。本研究中,IE患者的病原菌主要以革兰氏阳性菌为主(占84.88%),其中检出菌群最多的是链球菌属(43.02%),这与既往研究结果基本相符^[8-10]。

革兰氏阳性菌表面的层蛋白、脂磷壁酸等结构具有粘附作用,有利于其在心脏瓣膜上粘附和定植,且这类病原菌能够抵抗血液中C5-C9膜攻击复合体的杀灭作用,所以革兰氏阳性菌是引起IE的主要病原菌^[11]。Cahill TJ等^[12]的研究发现,感染性心内膜炎的微生物学分布中,革兰氏阳性菌占80%以上,葡萄球菌居于首位,链球菌为第二,第三是肠球菌。

本研究结果提示血培养阳性IE患者体内的炎症水平更高、心肌损伤更严重。分析原因:血培养阳性说明患者体内的病原菌大量繁殖并释放内毒素进入血液循环,可激活机体的免疫系统并刺激炎症细胞因子生成,引起炎症反应,从而导致炎症指标水平升高^[13]。心肌酶谱中的CK-MB、CK、LDH在心肌细胞损伤后被释放,常用于评价心肌损伤程度^[14]。IE发生后,在炎症刺激下心肌细胞损伤,导致心肌酶谱水平升高,而血培养阳性患者

体内炎症更重,所以其心肌酶谱水平高于血培养阴性患者。进一步相关分析结果显示,IE患者血清CK-MB、CK、LDH水平与TNF- α 、IL-2、IL-6均呈正相关。提示IE患者心肌酶谱水平与其病情严重程度有关。因此,在血培养没出结果之前,可以通过监测心肌酶谱水平来评估IE患者病情严重程度。进一步二分类 Logistic 逐步回归分析结果显示,心脏赘生物大小、血红蛋白、CK-MB、CK、LDH均是影响IE患者预后的相关因素。IE常伴有心脏赘生物形成,单一抗生素治疗无法将赘生物内的病原菌彻底杀灭,这时未能杀灭的病原菌快速繁殖释放内毒素,导致心脏瓣膜功能进一步损伤,极有可能诱发多种并发症,进而导致患者病情加重,随之死亡风险也相应地增加^[15]。血红蛋白水平越低,IE患者预后越差,这与既往李佳等^[16]研究结果相符。血红蛋白是临床评估个体是否存在贫血的重要指标,其水平低于正常范围时说明患者存在贫血,而贫血严重时会累及全身多个系统,可导致病情加重,从而影响IE患者的预后。

综上所述,IE患者病原菌以革兰阳性菌为主,可通过监测心肌酶谱水平来判断患者病情严重程度;心脏赘生物大小、血红蛋白、心肌酶谱指标均是影响IE患者预后的相关因素。

参考文献

- [1] 耿铭鸿,李锋,左朋礼,等.血清hs-CRP和sICAM-1表达水平及红细胞分布宽度对感染性心内膜炎的临床意义[J].热带医学杂志,2023,23(10):1438-1441.
- [2] 殷征,王梦龙,张记收,等.1990-2019年中国感染性心内膜炎疾病负担及危险因素研究[J].武汉大学学报(医学版),2023,44(12):1482-1488.

糖尿病肾病患者血清 miR-29a 水平与微血管病变的相关性

闫文博 朱慧琪 杜佳 刘真真

[摘要] **目的** 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清 miR-29a 水平与微血管病变的相关性。**方法** 以河南省平煤神马医疗集团总医院收治的 204 例 DN 患者为观察组,同期选择 204 名体检健康人群为对照组。比较两组一般资料及 miR-29a 水平。DN 患者根据尿蛋白排泄率(UAER)水平分为临床蛋白尿(微血管病变)组(69 例)、微量蛋白尿组(86 例)和正常蛋白尿组(49 例),比较一般资料及 miR-29a 水平,并分析观察组中 miR-29a 与单因素具有统计学差异的指标之间相关性。Logistic 回归分析微血管病变发生的影响因素。采用 ROC 曲线分析 miR-29a 在评估微血管病变中的临床价值。**结果** 相较于对照组,观察组收缩压、舒张压、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、尿酸、血肌酐、胱抑素 C、miR-29a 水平更高,而低密度脂蛋白、肾小球滤过率水平更低,差异有统计学意义($t=9.475, 6.296, 35.083, 39.770, 9.548, 6.073, 44.190, 22.329, 28.088, 14.560, 14.479, 8.600, P$ 均 <0.05);不同尿蛋白组患者病程、空腹血糖、胱抑素 C、miR-29a 水平比较,临床蛋白尿组 $>$ 微量蛋白尿组 $>$ 正常蛋白尿组;而低密度脂蛋白、肾小球滤过率水平比较,临床蛋白尿组 $<$ 微量蛋白尿组 $<$ 正常蛋白尿组,差异有统计学意义($F=45.678, 49.246, 43.017, 122.661, 64.022, 66.978, P$ 均 <0.05)。相关性分析结果显示,miR-29a 与病程、空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C 水平呈正相关,而与肾小球滤过率水平呈负相关($r=0.447, 0.346, 0.423, 0.572, -0.559, P$ 均 <0.05)。Logistic 回归法分析结果显示,肾小球滤过率、胱抑素 C、miR-29a 是微血管病变发生的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示,miR-29a 截断值为 30.65 时,评估患者微血管病变的 AUC 为 0.89。**结论** DN 患者 miR-29a 水平升高,与患者病情程度密切相关,可作为辅助指标评估 DN 患者微血管病变。

[关键词] 糖尿病肾病; miR-29a; 微血管病变

Correlation between serum miR-29a level and microangiopathy in diabetic nephropathy patients

YAN Wenbo*, ZHU Huiqi, DU Jia, LIU Zhenzhen

(Henan Pingmei What Medical Group General Hospital Endocrine Two District, Pingdingshan, Henan, China, 467000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum miR-29a level and microangiopathy in diabetic nephropathy (DN) patients. **Methods** A total of 204 patients with DN admitted to Henan Pingmei What Medical Group General Hospital were selected as the observation group, and 204 healthy subjects were selected as the control group during the same period. General data and miR-29a levels were compared between the two groups. According to the urinary protein excretion rate (UAER) level, DN patients were divided into clinical albuminuria (microangiopaopathy) group (69 cases), microalbuminuria group (86 cases) and normal albuminuria group (49 cases). General data and miR-29a levels were compared, and the correlation between miR-29a and indicators with statistical difference of single factor was analyzed in the observation group. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of microangiopathy. ROC curve analysis was used to evaluate the clinical value of miR-29a in the assessment of microvascular diseases. **Results** Compared

基金项目:中国平煤神马集团 2020 年科技计划项目立项(PMSMZYY2020N07)

作者单位:河南省平煤神马医疗集团总医院医院内分泌二区,河南,平顶山 467000

*通信作者:闫文博, E-mail: 15993557219@163.com

to the control group, the observation group had higher levels of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, uric acid, serum creatinine, cystatin C and miR-29a. Conversely, the levels of low-density lipoprotein and glomerular filtration rate were lower ($t=9.475, 6.296, 35.083, 39.770, 9.548, 6.073, 44.190, 22.329, 28.088, 14.560, 14.479, 8.600, P<0.05$). When comparing the disease course, fasting blood glucose, cystatin C and miR-29a levels among different urinary protein groups, it was found that the clinical albuminuria group > microalbuminuria group > normal albuminuria group. When comparing the levels of low-density lipoprotein and glomerular filtration rate: the clinical albuminuria group < microalbuminuria group < normal albuminuria group ($F=45.678, 49.246, 43.017, 122.661, 64.022, 66.978, P<0.05$). Correlation analysis showed that miR-29a was positively correlated with the disease course, fasting blood glucose, low-density lipoprotein and cystatin C levels, but negatively correlated with glomerular filtration rate ($r=0.447, 0.346, 0.423, 0.572, -0.559, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that glomerular filtration rate, cystatin C and miR-29a were independent risk factors for microangiopathy. The ROC curve analysis results showed that when the cut-off value of miR-29a was 30.65, the AUC for evaluating patients with microangiopathy was 0.89. **Conclusion** The increased levels of miR-29a in DN patients are closely related to the severity of their disease. This biomarker can serve as an additional indicator to assess microangiopathy in DN patients.

[KEY WORDS] Diabetic nephropathy; Interleukin 27; Vascular disease

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病主要并发症之一,也是导致终末期肾病的主要病因^[1-2],流行病学资料显示,中国30%~40%糖尿病患者合并DN^[3-4]。血管内皮功能紊乱是DN的常见并发症,以大血管和微血管病变为特征,严重威胁患者生命健康及生活质量。目前,临床上主要通过检测微量清蛋白尿来早期筛查DN,当患者出现临床蛋白尿(尿白蛋白排泄率 ≥ 300 mg/24 h)时,肾微血管已经处于广泛病变阶段^[5]。但尿微量白蛋白检测易受到多种因素干扰,导致敏感性和特异性受限。因此,探讨有效的生物标志物用于评估DN患者微血管病变具有重要的临床意义。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类短的非编码RNA,可以通过抑制翻译来调节基因表达,也可以通过与靶mRNA的3'-UTR结合来降解靶mRNA^[6]。既往研究发现,葡萄糖诱导的细胞中miR-29a上调可能与糖耐量受损向2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)的进展有关,其在尿液中的表达水平与2DM患者的蛋白尿有关^[7]。但关于miR-29a与DN患者微血管病变的相关性报道尚少。本研究通过探讨DN患者血清miR-29a水平与微血管病变的相关性,旨在为临床上诊治DN提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2023年6月河南省平煤神

马医疗集团总医院收治的204例DN患者为观察组,患者均符合2013年版中国2型糖尿病(T2DM)防治指南DN的诊断标准^[8]。排除标准为:①1型糖尿病或其他糖尿病患者;②妊娠期或哺乳期者;③糖尿病急性并发症患者;④合并其他肾脏疾病患者;⑤合并其他组织、器官疾病者;⑥神经、精神障碍者;⑦患有其他疾病可能影响miR-29水平者;⑧近3个月内使用可能影响miR-29水平药物者。同期选择204名体检健康人群为对照组。本研究纳入研究对象及其家属知情且同意。本研究通过医院伦理委员会批准。

观察组根据UAER值进一步分组^[9]:UAER ≥ 300 mg/24 h为临床蛋白尿组(即发生微血管病变,69例)、30 mg/24 h \leq UAER < 300 mg/24 h为微量蛋白尿组(86例)、UAER < 30 mg/24 h为正常蛋白尿组(49例)。

1.2 观察指标

所有研究对象于入组次日清晨空腹抽取静脉血5 mL,以3 000 r/min离心分离血清15 min(离心半径8 cm)。反转录试剂盒(美国Abcam公司)进行反转录反应,根据SYBR RT-PCR试剂盒(美国Abcam公司)说明书进行RT-PCR实验检测miR-29a基因表达。反应体系为:95℃预变性30 s,95℃5 s,62℃30 s,循环35次。采用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法来测定各组miR-29a相对表达量,内参为U6,每个样本重复三次,取平均值。引物由中国北京鼎国生物科技有限公司合成。

1.3 统计分析

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用 t 检验,组间进一步两两比较,采用 LSD- t 检验,多组间比较用方差分析。单因素相关指标进一步进行 Logistic 回归分析,相关分析用 Pearson 法,绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及 miR-29a 水平比较

观察组和对照组在收缩压、舒张压、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、尿酸、血肌酐、肾小球滤过率、胱抑素 C、miR-29a 水平比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组一般资料及 miR-29a 水平比较

结果显示,各组病程、空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C、miR-29a 水平比较,临床蛋白尿组 > 微量蛋白尿组 > 正常蛋白尿组 ($P < 0.05$); 而肾小球滤过率水平比较,临床蛋白尿组 < 微量蛋白尿组 < 正常蛋白尿组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析

相关性分析结果显示,观察组 miR-29a 水平与病程、空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C 水平呈正相关,而与肾小球滤过率水平呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般资料及 miR-29a 水平比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 1 General data and comparison of miR-29a levels between 2 groups [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

指标	观察组 ($n=204$)	对照组 ($n=204$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	113 (55.39)	106 (51.96)	0.023	0.880
女	91 (44.61)	88 (43.14)		
年龄(岁)	54.4±3.9	54.9±4.2	1.246	0.213
身体质量指数 (kg/m^2)	24.55±1.39	24.28±1.42	1.941	0.053
收缩压(mmHg)	129.17±10.24	119.44±10.50	9.475	<0.001
舒张压(mmHg)	84.11±7.29	79.26±8.24	6.296	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	9.53±1.59	5.32±0.64	35.083	<0.001
糖化血红蛋白(%)	7.41±0.72	5.13±0.39	39.770	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.65±0.80	4.85±0.89	9.548	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.32±0.39	1.07±0.44	6.073	<0.001
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.53±0.55	2.79±0.48	14.479	<0.001
尿酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	466.42±75.31	209.26±35.17	44.190	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	144.98±38.42	82.21±11.66	22.329	<0.001
肾小球滤过率 ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	98.49±7.78	106.83±11.46	8.600	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	1.37±0.33	0.64±0.17	28.088	<0.001
miR-29a	26.78±6.84	18.40±4.56	14.560	<0.001

2.4 Logistic 回归分析结果

对单因素分析具有统计学差异的指标(miR-29a、病程、空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C、肾小球滤过率)进一步进行多元 Logistic 回归分析,结果显示,肾小球滤过率、胱抑素 C、miR-29a 是微血管病变发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 各组一般资料及 miR-29a 水平比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 2 Comparison of general data and miR-29a levels in each groups [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

指标	临床蛋白尿组($n=69$)	微量蛋白尿组($n=86$)	正常蛋白尿组($n=49$)	F 值	P 值
年龄(岁)	54.6±2.6	54.2±3.0	54.3±3.2	0.372	0.690
性别					
男	38 (55.07)	46 (53.49)	29 (59.18)	0.414	0.813
女	31 (44.93)	40 (46.51)	20 (40.82)		
身体质量指数(kg/m^2)	24.61±1.27	24.48±1.15	24.50±1.29	0.233	0.792
病程(年)	12.19±2.34 ^{ab}	10.17±2.31 ^a	7.65±3.12	45.678	<0.001
收缩压(mmHg)	130.44±8.72	129.23±8.91	129.35±7.89	0.422	0.656
舒张压(mmHg)	84.56±6.51	83.94±6.83	83.79±7.04	0.234	0.792
空腹血糖(mmol/L)	10.22±1.02 ^{ab}	9.36±0.84 ^a	8.62±0.69	49.246	<0.001
糖化血红蛋白(%)	7.47±0.61	7.34±0.46	7.41±0.59	1.093	0.337
总胆固醇(mmol/L)	5.72±0.67	5.58±0.62	5.61±0.65	0.950	0.388
甘油三酯(mmol/L)	1.34±0.32	1.27±0.35	1.31±0.28	0.906	0.406
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.68±0.24 ^{ab}	3.51±0.21 ^a	3.20±0.24	64.022	<0.001
尿酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	467.22±68.59	466.15±64.38	466.01±65.09	0.007	0.993
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	145.12±33.25	144.44±32.99	144.80±33.51	0.008	0.992
肾小球滤过率 ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	95.92±3.35 ^{ab}	97.23±3.94 ^a	102.97±2.28	66.978	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	1.49±0.21 ^{ab}	1.25±0.24 ^a	1.13±0.19	43.017	<0.001
miR-29a	33.34±4.45 ^{ab}	24.74±4.61 ^a	20.51±4.89	122.661	<0.001

注:与正常蛋白尿组比较,^a $P < 0.05$;与微量蛋白尿组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 相关性分析结果

Table 3 Results of correlation analysis

指标	miR-29a	
	r 值	P 值
病程(年)	0.447	0.008
空腹血糖(mmol/L)	0.346	0.014
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.423	0.002
肾小球滤过率(mL/min/1.73 m ²)	-0.559	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	0.572	<0.001

表4 Logistic 回归分析结果

Table 4 Logistic regression analysis results

指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
肾小球滤过率 (mL/min/1.73 m ²)	2.918	1.052	10.081	4.53	3.10~6.92	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	2.994	1.131	11.244	19.77	3.42~26.01	<0.001
miR-29a	0.066	0.025	10.579	1.29	1.14~2.39	<0.001

2.5 ROC 曲线结果

结果显示,当 miR-29a 截断值为 30.67 时,评估患者微血管病变的 AUC 为 0.89(0.83~0.96),灵敏度为 0.88,特异度为 0.91。见图 1。

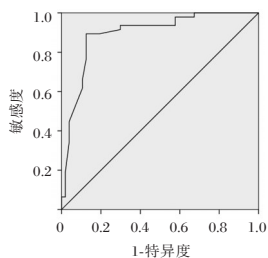


图1 ROC 曲线结果

Figure 1 ROC curve results

3 讨论

微血管病变是导致 DN 患者致残致死的主要因素。因此,早期发现患者血管病变并及时给予干预是治疗 DN 的关键环节。尿蛋白作为血管内皮细胞功能紊乱的生物标志物之一,已广泛运用于 DN 的早期诊断中^[10]。本研究结果显示,相较于正常人群, DN 患者血压、血糖、血脂均显著上升,这提示血压、血脂可能在一定程度上参与 DN 的发生发展。此外, DN 患者尿酸、血肌酐、肾小球滤过率、胱抑素 C 等指标与正常人群比较也存在统计学差异,这与既往研究结果较为一致^[11]。但近年来,已有大量研究表明,上述指标检测在诊断 DN 中存在特异度、灵敏度不高等缺点。因此,探讨有效的生物标志物用于评估 DN 病情及及时预测血管病变具有十分重要的临床意义。

miRNAs 是一类长度约为 17-25 个核苷酸的非编码 RNA,其主要作用为:通过与靶基因 3' 非翻译区相结合,从而对靶基因的表达进行负反馈调节。miRNA 可参与近 1/3 的基因调控,在多种疾病的发生发展过程中起重要作用^[12]。此外, miRNA 广泛存在于机体组织、器官中,性质稳定,且较容易检测,因此血清 miRNA 可能作为诊断和评估疾病的有效指标。miR-29 家族包括 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c,其中 miR-29a 和 miR-29b 由染色体 7q32.3 转录而来。miR-29a 作为一种重要的 miRNA,在小鼠和人类的胰腺细胞中表达和富集, miR-29a 在糖尿病动物模型中显著上调^[13]。Zhu 等人进行的一项 meta 分析表明,2 型糖尿病患者中 miR-29a 的表达水平显著上调, miR-29a 可能成为诊断 2 型糖尿病潜在的生物标志物^[14]。不过, DN 患者血清中 miR-29a 表达水平的相关研究报道尚少为评估 DN 患者血清 miR-29a 水平 DN 发生发展的潜在关系,本研究结果说明 miR-29a 表达水平可能与 DN 的疾病进展存在一定关联。

血管病变作为 DN 重要的并发症之一,而 UAER 水平与微血管病变密切相关^[15]。本研究进一步根据 DN 患者蛋白尿水平分为不同亚组进行分析,结果显示:随着蛋白尿水平上升,患者空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C、miR-29a 水平更高,而肾小球滤过率水平更低,说明患者蛋白尿水平上升提示病情进展更为严重。研究还发现, DN 患者 miR-29a 与病程、空腹血糖、低密度脂蛋白、胱抑素 C 水平呈正相关,而与肾小球滤过率水平呈负相关,进一步证实 miR-29a 参与 DN 患者微血管病变过程,并与病情严重程度密切相关。

Logistic 回归法结果显示,肾小球滤过率、胱抑素 C、miR-29a 是微血管病变发生的独立危险因素。提示在临床上需重点关注高胱抑素 C 水平、高 miR-29a 表达、低肾小球滤过率的患者,并及时采取相关措施以避免病情的进一步进展。而 ROC 曲线结果显示,当 miR-29a 截断值为 30.67 时,预测患者血管病变的 AUC 为 0.89,并具有较高的灵敏度和特异度,提示 miR-29a 可作为辅助评估 DN 患者微血管病变的生物标志物之一。

本研究也存在以下不足:(1)样本来源于单中心,总样本量较少,结果可能存在偏倚;(2)未进一步探讨微血管病变患者存活情况与 miR-29a 相关性。因此,后续仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] 王乐,陈骅. 糖尿病肾病中 Notch 信号通路调控机制的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(3):361-363+372.
- [2] Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6):327-345.
- [3] 张玉花,赵良存. 血清炎症因子水平与糖尿病肾病疾病进展相关性研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(9):1228-1230.
- [4] Lassen E, Daehn IS. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): E9456.
- [5] Nowak N. Protective factors as biomarkers and targets for prevention and treatment of diabetic nephropathy: from current human evidence to future possibilities [J]. *J Diabet Invest*, 2020, 11(5):1085-1096.
- [6] Shi J, Gong L, Chen L, et al. MiR-618 suppresses metastasis in gastric cancer by downregulating the expression of TGF- β 2 [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(6):931-940.
- [7] 李慧,王鑫,王向东,等. miR-29a 基因敲除对 C57BL/6 小鼠肾小球结构和功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5):884-892.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2015, 7(3):26-89.
- [9] Shao Y, Lv C, Yuan Q, et al. Levels of serum 25 (OH) VD3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and their correlation in type 2 diabetes patients with different urinealbumin creatinine ratio [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 20(2016):1925424.
- [10] Maksoud AAA, Sharara SM, Nanda A, et al. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: a ground-breaking finding [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(17):422.
- [11] Cankurtaran V, Inanc M, Tekin K, et al. Retinal microcirculation in predicting diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients without retinopathy [J]. *Ophthalmologica*, 2020, 243(4):271-279.
- [12] Yang CX, Sedhom W, Song J, et al. The role of microRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(3):30901831.
- [13] 舒适,张悦. MicroRNAs 和肾纤维化 [J]. 生命科学, 2016, 28(6):718-725.
- [14] Zhu H, Leung S. Identification of microRNA biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlled profiling studies [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5):900-911.
- [15] 丁浩,危志强,蔡小琴,等. 糖尿病肾病患者血清 Klotho 蛋白水平与血管病变的相关性 [J]. 广东医学, 2020, 41(1):66-71.

(上接第 1094 页)

- [3] Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(4):518-526.
- [4] 漆敏,刘晓晓,陈君,等. 湘雅医院 430 例感染性心内膜炎患者的临床特征及治疗 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(6):539-545.
- [5] 欧璋亚,伍丽萍,黄仁刚,等. 甲型副伤寒沙门菌感染性心内膜炎 1 例报告 [J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6):213-214.
- [6] 陈豫贤,于淑君,姜正明,等. 202 例感染性心内膜炎病原学特征及预后影响因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(15):2287-2290.
- [7] 苑乐,王卓亚,许欣. 医院感染性心内膜炎患者的病原菌分布及炎症相关指标和危险因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(1):91-94.
- [8] 余雄杰,肖德才,陈晨,等. 感染性心内膜炎 194 例的临床和病原学特点 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(1):46-51.
- [9] 袁祖亮,王文静,蔡仁田,等. 感染性心内膜炎的前驱感染症状与病原菌分布特征及转归分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(7):818-821.
- [10] Shahini A, Shirazinia M, Jafari R, et al. Evaluation of epidemiological and microbiological characteristics, clinical features, and outcomes of adult patients with infective endocarditis in Mashhad, Iran [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2023, 17(9):1330-1336.
- [11] Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(29):2770-2780.
- [12] Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3):325-344.
- [13] Cai Z, Qiao T, Chen Y, et al. The association between systemic inflammatory response index and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis [J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(6):664-669.
- [14] 戴恩云,夏源,李长琳. 联合心肌酶谱、GGT、UA 检测对 HF 患者诊断及预后的意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2):231-234+239.
- [15] Postigo A, Vernooij RWM, Fernández-Avilés F, et al. Cardiac troponin and infective endocarditis prognosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(3):356-366.
- [16] 李佳,王树敏,胡淑华,等. 感染性心内膜炎致病菌分布与临床特征 [J]. 西部医学, 2020, 32(10):1488-1491.

腹横肌平面阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血清 S-100 β 、NSE 及氧化应激水平的影响

赵巧芸* 高华 肖小二

[摘要] **目的** 探究腹横肌平面阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血清中枢神经特异性蛋白(S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及氧化应激水平的影响。**方法** 选取2020年6月至2023年1月于无为市人民医院就诊的130例行腹腔镜胆囊切除术患者作为研究对象,据简单随机化法分为观察组和对照组,每组各65例。对照组术前采用常规插管麻醉,观察组术前在对照组基础上联合腹横肌平面阻滞进行麻醉。对比两组手术前、后血清S-100 β 、NSE以氧化应激指标[皮质醇(Cor)、肾上腺素]、炎症介质[血清C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-2(IL-2)]的变化,记录苏醒时间、术后疼痛情况以及不良症状发生率。**结果** 观察组术后血清S-100 β 、NSE、Cor、肾上腺素水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组炎症因子CRP、IL-6、IL-2水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后观察组VAS评分及不良症状发生率均显著低于对照组,苏醒时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腹横肌平面阻滞应用于行腹腔镜胆囊切除术患者效果显著,可有效减少炎症损伤和应激反应,适合临床推广应用。

[关键词] 腹横肌平面阻滞;腹腔镜胆囊切除术;氧化应激水平;炎症介质

Influence of transversus abdominis plane block on serum S-100 β , NSE and oxidative stress in patients with laparoscopic cholecystectomy

ZHAO Qiaoyun*, GAO Hua, XIAO Xiaoer

(Department of Anesthesiology, Wuwei City People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 238300)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of transversus abdominis plane block on serum central nervous specific protein (S-100 β), neuron specific enolase (NSE) and oxidative stress in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods** 130 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy at Wuwei City People's Hospital were enrolled as the research subjects from June 2020 to January 2023. Using a simple randomization method, they were divided into an observation group and a control group with 65 cases in each group. The control group received conventional intubation anesthesia before surgery, while the observation group received transversus abdominis plane block anesthesia based on the control group. Changes in serum S-100 β , NSE, oxidative stress indicators [cortisol (Cor), epinephrine] and inflammatory mediators [serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2)] were compared before and after surgery. Recovery time, postoperative pain levels and incidence rates of adverse symptoms were recorded. **Results** The levels of serum S-100 β , NSE, Cor and epinephrine in the observation group after surgery were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of inflammatory factors of CRP, IL-6, and IL-2 were significantly lower in the observation group ($P<0.05$). The VAS score and incidence rates of adverse symptoms in the observation group after surgery were significantly lower compared to the control group, and the recovery time was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The transversus abdominis plane

基金项目:安徽省科技计划项目(2204f0804012)

作者单位:无为市人民医院麻醉科,安徽,芜湖238300

*通信作者:赵巧芸, E-mail: zqy12345679@126.com

block has a significant effect on patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, and it can effectively alleviate inflammatory injury and stress response.

[KEY WORDS] Transversus abdominis plane block; LC; Oxidative stress level; Inflammatory mediators

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是胆囊结石患者临床上常用的治疗方案, LC具备对机体创伤小、患者术后恢复快等优点,然而由于手术导致的疼痛依旧不容忽视^[1-2]。LC切口易刺激患者内脏以及腹膜神经组织而引起术后剧烈疼痛,既往多采用全身麻醉方式进行LC,但全身麻醉造成的应激反应易影响患者术后恢复^[3]。腹横肌平面阻滞是新型局部麻醉方法,其通过超声引导进行局部神经阻滞,具有镇痛效果好、改善血液流变特点^[4]。对此,本研究主要探究腹横肌平面阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血清中枢神经特异性蛋白(serum central nervous specific protein, S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)及氧化应激水平的影响,以期临床

研究提供参考依据,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2023年1月于无为市人民医院就诊的130例行腹腔镜胆囊切除术患者作为研究对象,据简单随机化法分为观察组和对照组,每组各65例。纳入标准:①患者均接受LC术治疗;②麻醉分级在I~III级;③年龄在35~65岁;④知情同意。排除标准:①近期有阿片类药物使用史者;②手术区域存在区域感染或炎症者;③合并恶性肿瘤者;④凝血障碍者。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已通过医院相关伦理委员会审批。

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

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

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	性别		麻醉分级		
				男	女	I	II	III
观察组	65	49.89 \pm 6.36	24.11 \pm 1.06	39(60.00)	26(40.00)	15(23.08)	28(43.07)	22(33.85)
对照组	65	51.26 \pm 6.55	24.30 \pm 1.12	34(52.31)	31(47.69)	17(26.15)	25(38.46)	23(35.39)
χ^2 值		1.209	0.993		0.781		0.317	
P值		0.228	0.322		0.376		0.853	

1.2 方法

患者入手术室后开通相关静脉通路,监测其心率、血压等变化,之后予以全身麻醉。气管插管前进行麻醉诱导,通过注射舒芬太尼、丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司,国药准字H20030115, 20 mL:0.2 g*5支注射剂)、罗库溴铵(华北制药股份有限公司,国药准字H20103495, 2.5 mL:25 mg注射剂)进行诱导麻醉。使用剂量分别为0.3 μ g/kg、2.5 mg/kg、0.6 mg/kg。气管插管,机械通气泵入丙泊酚与瑞芬太尼维持麻醉效果,其剂量控制在3.6 μ g/mL、4.0 ng/mL。

在对照组基础上,观察组行全身麻醉后于腹横肌进行平面阻滞,在超声引导下准确辨别腹外斜肌、腹横肌。首个进针点位于背阔肌前缘与腹外斜肌后缘的三焦区域,当在腹内斜肌与腹横肌之间回抽无气无血时,注射罗哌卡因(瑞典 AstraZeneca AB,注册证号 H20140763, 10 mL:100 mg*5支注射剂)20 mL。所有患者全麻后进行常规LC术治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 血清 S-100 β 、NSE 检测

于手术前、手术完成时刻取患者静脉外周血 5 mL, 1 500 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),取上清液在-80 $^{\circ}$ C环境中保存待测。采用电化学发光法检测患者血清 S-100 β 、NSE 水平。

1.3.2 氧化应激指标

于手术前、手术完成时刻采集患者静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 10 cm),取上清液在-80 $^{\circ}$ C环境中保存待测。使用酶联免疫吸附法检测两组肾上腺素水平,使用电化学发光法检测皮质醇(cortisol, Cor)。

1.3.3 炎性介质

于手术前、手术完成时刻取患者静脉外周血 5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 10 cm),取上清液在-80 $^{\circ}$ C环境中保存待测。通过酶联免疫吸附法检测患者血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-2

(interleukin-2, IL-2)水平。

1.3.4 手术情况

记录两组苏醒时间,术后24 h应用视觉模拟评分表(visual analogue score, VAS)^[5]评估患者疼痛情况。VAS共分10级,每级记为1分,得分越高表示疼痛越剧烈。

1.3.5 不良症状

记录两组恶心、嗜睡等不良症状发生率。

1.4 统计分析

使用SPSS 23.0统计学软件分析数据,通过正态检验和方差齐性的计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较行配对 t 检验,组间对比行独立样本 t 检验;计数数据用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清S-100 β 、NSE水平比较

术前两组血清S-100 β 、NSE比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后两组上述指标均明显增高,但观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清S-100 β 、NSE水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 2 Comparison of serum S-100 β and NSE levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	S-100 β		NSE	
		术前	术后	术前	术后
观察组	65	0.21 \pm 0.04	0.43 \pm 0.10 ^a	6.35 \pm 0.85	13.52 \pm 1.25 ^a
对照组	65	0.20 \pm 0.03	0.51 \pm 0.12 ^a	6.42 \pm 0.79	15.60 \pm 1.30 ^a
t 值		1.612	4.129	0.486	9.298
P 值		0.109	<0.001	0.627	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组氧化应激指标比较

术前两组肾上腺素、Cor水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后两组肾上腺素、Cor均增高,但观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(pg/L)		IL-2(ng/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	65	5.89 \pm 1.30	16.49 \pm 2.63 ^a	1.75 \pm 0.62	5.68 \pm 1.13 ^a	0.23 \pm 0.09	0.34 \pm 0.10 ^a
对照组	65	5.93 \pm 1.28	20.42 \pm 2.42 ^a	1.70 \pm 0.54	7.49 \pm 1.55 ^a	0.25 \pm 0.06	0.41 \pm 0.07 ^a
t 值		0.176	8.887	0.490	7.607	1.490	4.623
P 值		0.859	<0.001	0.624	<0.001	0.138	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾上腺素(ng/L)		Cor(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后
观察组	65	119.36 \pm 21.65	135.76 \pm 25.24 ^a	156.96 \pm 10.30	212.42 \pm 16.26 ^a
对照组	65	122.48 \pm 20.55	147.88 \pm 24.36 ^a	154.78 \pm 12.66	235.30 \pm 20.26 ^a
t 值		0.842	2.785	1.076	7.100
P 值		0.401	0.006	0.283	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组炎症介质比较

术前两组CRP、IL-6、IL-2水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后两组上述指标水平均明显升高,但观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组手术情况比较

观察组苏醒时间显著短于对照组,术后疼痛评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组苏醒时间、术后疼痛情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of recovery time and postoperative pain status between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	苏醒时间(min)	VAS评分(分)
观察组	65	18.79 \pm 4.06	3.65 \pm 0.74
对照组	65	23.60 \pm 5.11	5.26 \pm 0.80
t 值		5.941	11.910
P 值		<0.001	<0.001

2.5 两组不良症状发生率比较

观察组术后不良症状发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

LC患者由于切口造成疼痛、术中腹膜由于暴露拉伸造成内脏疼痛,是导致其术后疼痛的主要因素^[6]。躯体疼痛会影响患者腹腔呼吸,易导致肺部出现并发症,增加治疗成本。良好的镇痛效果

表6 两组不良症状发生率比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of incidence rates of adverse symptoms between the two groups [n(%)]

组别	n	恶心	呕吐	嗜睡	尿潴留	总发生率
观察组	65	3(4.62)	2(3.08)	1(1.53)	0(0.00)	6(9.23)
对照组	65	6(9.23)	5(7.69)	3(4.62)	2(3.08)	16(24.62)
χ^2 值						5.471
P值						0.019

对LC术后恢复具有重要意义^[7]。以往临床通常采用气管插管进行全身麻醉,其通过抑制大脑皮质、下丘脑的投射作用来减少疼痛刺激。但该种麻醉方式难以缓解由于手术切口产生的躯体疼痛,手术可造成体内儿茶酚胺类激素大量释放,刺激躯体交感神经,从而加重应激反应^[8]。对此,本研究考虑在常规麻醉基础上联合腹横肌平面阻滞,了解其对行LC患者的麻醉效果。

患者腹腔被打开后可能导致CO₂进入机体,腹腔压力升高后CO₂经腹腔进入血液,再加上LC术后产生疼痛,限制患者自主呼吸作用,脑脊液代偿流量升高,大脑血液灌注量增大。这些因素增加大脑水肿损伤的风险,因此对于行腹腔镜术患者,关注其大脑损伤情况也是临床治疗重点。S-100 β 、NSE属于脑源性特异蛋白,通常作为神经损伤的关键生化指标^[9]。本研究结果显示,观察组术后血清S-100 β 、NSE低于对照组,说明气管插管麻醉联合腹横肌平面阻滞可减少行LC患者脑组织损伤。进一步研究显示,观察组氧化应激水平低于对照组,说明了联合麻醉能减轻行LC患者术中应激。分析原因:腹横肌平面阻滞通过有效手段阻断传入神经纤维的信号传导,使得手术中网状神经系统的传出冲动减少,不仅使中枢神经处于深度麻醉状态,同时亦可减少麻醉药物的摄入,进而减少由于麻醉药物大量涌入导致的剧烈应激作用;此外,该阻断方法还可减少术中血压降低情况发生,使患者血氧水平在整个手术过程中保持稳定^[10-11]。因此联合腹横肌平面阻滞麻醉方法可减少行LC患者术中应激和疼痛反应,使患者血流动力学稳定,血氧保持平衡,进而减少大脑损伤风险。

CRP、IL-6、IL-2可反映机体早期的炎性损伤程度^[12-13]。本研究发现,观察组术后CRP、IL-6、IL-2水平显著低于对照组,说明气管插管麻醉联合腹横肌平面阻滞可减少行LC患者炎性损伤。分析原因:通过在腹横肌进行平面阻滞作用,可直接减

少腹壁神经的信号传输,而腹壁神经是LC术疼痛主要传入神经,该部位神经被阻断后,与之对应的感觉和交感神经的传导作用明显减弱,与其密切相关的炎性介质分泌降低,从而有效缓解周围性疼痛^[14-16]。另外本研究显示,观察组患者不良症状发生率低于对照组,说明气管插管麻醉联合腹横肌平面阻滞不仅可减少机体的炎性损伤,还可减少术后不良反应出现,这对患者术后康复有利。

综上所述,腹横肌平面阻滞应用于行腹腔镜胆囊切除术患者效果显著,可有效减少炎性损伤和应激反应,适合临床推广应用。

参考文献

- [1] Magdy MM, Ezzat EA, Mohamed AF, et al. Comparison of analgesic efficacy of ultrasound-guided erector spinae block with port site infiltration following laparoscopic cholecystectomy [J]. *Egypt J Anaesth*, 2023, 39(1): 528-537.
- [2] Abdel-wahab AH, Torkey RA. Pressure versus volume-controlled ventilation with BASKA mask airway in laparoscopic cholecystectomy: A randomized clinical study [J]. *Egypt J Anaesth*, 2023, 39(1): 460-467.
- [3] Xu Z, Lang Y, Xu X, et al. The ED50 and ED95 of esketamine for preventing early postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a prospective, double-blinded trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 385.
- [4] Lakshmi Priya I, Sivaperumal G, Sathyasuba M, et al. Assessment of Continuous Epidural Analgesia Versus Continuous Surgical Transverse Abdominis Plane Block for Postoperative Analgesia in Gynecological Surgeries. [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e49957-e49957.
- [5] 赵莎莎,吕亚,顾景艳,等. 系统性康复训练对宫颈癌术后下肢淋巴水肿患者大小腿中段周径焦虑症筛查量表评分及视觉模拟评分的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(15): 2741-2744.
- [6] Rahul S, Dronacharya R, Pankaj PR, et al. A randomised clinical trial to study postoperative abdominal and shoulder tip pain following low and standard pressure laparoscopic cholecystectomy [J]. *Med J Armed Forces India*, 2023, 79(S1): S230-S236.
- [7] Li GC, Xu Y, Tian HG, et al. Operative timing and the safety of emergency laparoscopic cholecystectomy: A retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(46): e35873.
- [8] Mudgway R, Tran Z, Quispe Espiritu JC, et al. A Medium-Term Comparison of Quality of Life and Pain After Robotic or Laparoscopic Cholecystectomy [J]. *J Surg Res*, 2023, 295(46): 47-52.
- [9] 柳诗雅,王攀,周剑锁,等. 2型糖尿病患者血糖控制水平与血清S-100 β 、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白水平的相关性[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(7): 504-506.

(下转第1112页)

血清 IL-6、KLF2、SP-D 与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性

姚秋雨* 杨立 喜雷 卢旭

【摘要】目的 探究血清白细胞介素-6(IL-6)、Krüppel样转录因子2(KLF2)、血清肺表面活性蛋白D(SP-D)与新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)严重程度及预后的相关性。**方法** 分析2022年1月至2023年6月期间北京市通州区妇幼保健院收治的ARDS资料224例;根据氧指数将ARDS组患儿分为轻度组($n=87$)、中度组($n=74$)和重度组($n=63$);根据患儿结局分为预后良好组($n=145$)和预后不良组($n=79$)。比较不同病情严重程度患儿血清IL-6、KLF2、SP-D水平差异;分析血清IL-6、KLF2、SP-D水平与氧指数的相关性及对ARDS患儿预后情况的预测价值。**结果** 随ARDS患儿病情加重血清IL-6、SP-D水平逐渐升高,KLF2水平逐渐下降,差异均具有统计学意义($F=155.041, 56.005, 198.070, P<0.05$);相比预后良好组,预后不良组患儿血清IL-6、SP-D水平更高,KLF2水平更低,差异具有统计学意义($t=8.681, 8.038, 7.823, P<0.05$);ARDS患儿病情严重程度与血清IL-6、SP-D水平正相关($r=0.823, 0.786, P<0.05$),与KLF2水平负相关($r=-0.761, P<0.05$),ROC曲线结果显示三者单独及联合检测预测ARDS患儿预后的曲线下面积分别为:0.806、0.794、0.767、0.914,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 血清IL-6、KLF2、SP-D水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征病情严重程度密切相关,对于ARDS患儿预后具有一定预测价值,三者联合检测具有更高预测效能。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿; 肺表面活性蛋白D; 白细胞介素-6; Krüppel样转录因子2

Correlation of serum IL-6, KLF2, and SP-D with the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome

YAO Qiuyu*, YANG Li, XI Lei, LU Xu

(Department of Neonatology, Beijing Tongzhou Maternal and Child Health Hospital, Beijing, China, 101100)

【ABSTRACT】Objective To explore the correlation between serum interleukin-6 (IL-6), Kruppel-like transcription factor 2 (KLF2), serum pulmonary surfactant protein D (SP-D), and the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 224 children with ARDS were admitted to Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to June 2023 and were retrospectively selected. Based on their oxygen index, the ARDS group was divided into three categories: mild group (87 cases), moderate group (74 cases) and severe group (63 cases). Additionally, based on prognosis, the ARDS group was divided into two groups: a good prognosis group (145 cases) and a poor prognosis group (79 cases). The serum levels of IL-6, KLF2, and SP-D were compared among children with different severity of the disease. The aim was to analyze the correlation between serum IL-6, KLF2, SP-D levels, and oxygen index and the prognostic value of ARDS children. **Results** Serum IL-6 and SP-D levels increased gradually, while KLF2 levels decreased with the worsening of ARDS, showing statistical significance ($F=155.041, 56.005, 198.070, P<0.05$). Serum IL-6 and SP-D levels were higher in the poor prognosis group than those in the good prognosis group, and KLF2 levels were lower than those in the good prognosis group, with statistical significance ($t=8.681, 8.038, 7.823, P<0.05$). The severity of ARDS in children was positively correlated with serum IL-6 and SP-D levels ($r=0.823, 0.786, P<0.05$), and negatively correlated with KLF2 level ($r=-0.761,$

基金项目:北京市通州区科技计划项目(KJ2022CX055)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院新生儿科,北京101100

*通信作者:姚秋雨, E-mail: yaoqiuyu1989@163.com

$P<0.05$). Results from ROC curve analysis indicated that the areas under the curve for the three independent and combined detection to predict the prognosis of ARDS children were: 0.806, 0.794, 0.767 and 0.914, respectively, which were superior to individual tests ($P<0.05$). **Conclusion** Serum IL-6, KLF2 and SP-D levels are closely related to the severity of neonatal acute respiratory distress syndrome, and have prognostic value for children with ARDS. The combined detection of these three factors has higher predictive efficiency.

[KEY WORDS] Acute respiratory distress syndrome; Newborn; Pulmonary surfactant protein D; Interleukin-6; Kruppel-like transcription factor 2

新生儿急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种对新生儿生命安全具有严重威胁的呼吸道急危重症, 患儿发病急、病情进展快、预后差、病死率高^[1]。早期诊断并对病情严重程度有较为准确的判断, 以控制病情发展、防止病情恶化, 有利于改善 ARDS 患儿预后, 降低其病死率。氧指数是现临床对于新生儿 ARDS 病情严重程度评估的推荐指标, 但氧指数的计算需要进行稳定动脉血气分析, 但对血气分析抽血时间以及何种情况下才满足“稳定”并无相关规定, 且临床上新生儿动脉血样采集有一定困难^[2], 故当前对新生儿 ARDS 病情的评估需要探索更加便捷灵敏的指标。新生儿 ARDS 主要病理基础在于全身性或肺局部炎症引起急性肺损伤。研究表明白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、Krüppel 样转录因子 2 (Krüppel-like factor 2, KLF2) 在炎症性疾病、肿瘤等发生发展过程中扮演重要角色^[3-4]; 肺表面活性蛋白 D (Surfactant Protein D, SP-D) 顾名思义是存在于肺泡表面活性膜中的一种蛋白, 对于肺免疫防御、炎症反应调节、维持肺免疫稳定具有重要作用^[5]。基于此, 本研究旨在探究血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平与新生儿 ARDS 病情严重程度的关系, 以及对患儿预后的影响, 以为临床诊疗提供参考, 具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

方便选取北京市通州区妇幼保健院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月期间收治的 ARDS 患儿 224 例进行研究, 包括 121 例男婴, 103 例女婴; 日龄 1 至 7 天, 平均 (3.86±1.02) 天; 体重 2 400~4 000 g, 平均体重 (3018±255.13) g; 致病原因包括: 胎粪吸入 54 例、脓毒症 24 例、早产 66 例、新生儿窒息 55 例、其他原因 25 例。

纳入标准: ① ARDS 患儿符合相关诊断标准^[6]; 有明确或可疑的临床损伤诱因如呛奶、窒息

胎粪吸入等, 急性发作时间≤7 天, 动脉血气分析结果显示低氧血症, 胸部 X 线片显示双肺透明度降低、有渗出或白肺等; ②所有新生儿家属/监护人知情并自愿参与本研究。排除标准: ①新生儿先天性肺部及胸壁等存在畸形; ②伴有先天性心脏病及肝肾等脏器严重功能障碍; ③新生儿暂时性呼吸增快引发的呼吸困难、脑性过度换气等; ④临床资料不完整者。本研究已通过北京市通州区妇幼保健院伦理委员会审核 (伦理编号: 2022-TZFY-010-01)

1.2 研究方法

1.2.1 血清 IL-6、KLF2、SP-D 检测

通过抗凝管采集所有患儿外周静脉血 5 mL (于入院即刻), 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 13.5 cm) 后收集上层血清, 于 -80℃ 冰箱保存备检。血清 IL-6、KLF2、SP-D 检测方法均为酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法, 试剂盒由圣湘生物科技有限公司提供, 按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 ARDS 患儿病情严重程度及预后分组

病情严重程度评估^[6]: 采用氧指数 [OI=(吸入氧浓度*平均气道压*100)/血氧分压] 评估患儿病情, 于 ARDS 患儿入住新生儿重症监护室后首次给予机械通气时进行评估。氧指数≥16 为重度, 氧指数在 8-16 区间为中度, 氧合指数≥4 但小于 8 则为轻度。重度组共 63 例患儿, 中度组 74 例, 轻度组 87 例。根据 ARDS 患儿结局: 治愈、病情好转出院者纳入预后良好组, 共 145 例; 患儿死亡、病情危重家属放弃治疗者纳入预后不良组, 共 79 例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计学软件。计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 行 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平与 ARDS 病情严重程度的关系采用 Pearson 相关性分析; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平对 ARDS 患儿预后的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情 ARDS 患儿血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平比较

随 ARDS 患儿病情由轻到重,其血清 IL-6、SP-D 水平呈现上升趋势:轻度组<中度组<重度组;血清 KLF2 水平则随病情的加重而逐渐下降:轻度组>中度组>重度组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同严重程度 ARDS 患儿血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-6, KLF2 and SP-D levels in ARDS children with different severity ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6 (ng/mL)	KLF2 (pg/mL)	SP-D (g/L)
轻度组	87	34.56±4.61	1.95±0.59	54.66±5.44
中度组	74	42.13±5.80*	1.49±0.43*	65.34±6.94*
重度组	63	50.49±6.16**	1.13±0.32**	76.42±7.68**
F 值		155.041	56.005	198.070
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较:* $P<0.05$;与中度组比较:** $P<0.05$

2.2 ARDS 患儿血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平与氧合指数的相关性

Pearson 相关性分析显示,ARDS 患儿血清 IL-6、SP-D 与氧合指数呈现明显正相关($r=0.823$ 、 0.786 ,均 $P<0.05$),血清 KLF2 水平与氧合指数呈现负相关($r=-0.761$, $P<0.05$)。

2.3 不同预后 ARDS 患儿血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平比较

相比预后良好组,预后不良组 ARDS 患儿血清 IL-6、SP-D 水平升高,血清 KLF2 水平下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后 ARDS 患儿血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum IL-6, KLF2 and SP-D levels in ARDS children with poor prognosis group and good prognosis group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6 (ng/mL)	KLF2 (pg/mL)	SP-D (g/L)
预后不良组	79	47.43±7.63	1.25±0.34	71.63±11.25
预后良好组	145	38.34±7.41	1.74±0.48	60.32±9.81
t 值		8.681	8.038	7.823
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平评估 ARDS 患儿预后的价值

将血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平作为检验变量,

ARDS 患儿预后情况作为状态变量(0=预后不良,1=预后良好)绘制 ROC 曲线评估三者预测 ARDS 患儿预后的价值,结果显示:血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平预测 ARDS 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.794、0.767,三者联合检测的 AUC 为 0.914,且敏感度及特异度均较高,分别为 86.0%、90.6%,优于单一检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平对 ARDS 患儿预后的预测价值

Table 3 Predictive value of serum IL-6, KLF2 and SP-D levels for prognosis of ARDS children

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
IL-6	46.03	0.806	0.516	66.7	84.9	0.736~0.876	<0.001
KLF2	1.54	0.794	0.502	84.2	66.0	0.726~0.862	<0.001
SP-D	70.66	0.767	0.412	54.4	86.8	0.691~0.843	<0.001
联合检测		0.914	0.766	86.0	90.6	0.900~0.973	<0.001

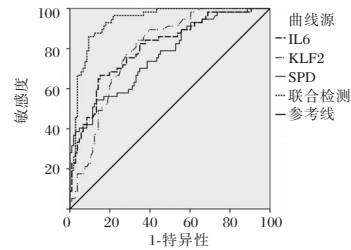


图 1 血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平预测 ARDS 患儿预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum IL-6, KLF2 and SP-D levels predicting prognosis of ARDS children

3 讨论

ARDS 是新生儿重症监护室常见的危急症。新生儿时期是人生一特殊阶段,相较儿童及成人而言,其对环境适应性较差,肺生物学发育尚未完善,具有支气管肺发育不良易感性,同时机体免疫功能低下,使得其发生 ARDS 的病因有所差异,病情及临床结局相对也更为严重^[7]。儿童及成人 ARDS 诊断早已有公认的相关标准,而直到 2017 年国际上才首次发布针对性的新生儿 ARDS 诊断标准,但其中对病严重程度评估标准在临床工作中操作有局限性,故而临床仍在不断探索对新生儿 ARDS 病情严重程度及预后进行早期评估的有效指标,对临床治疗措施及预后改善具有重要意义。因此,本研究拟探究血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平与新生儿 ARDS 病情严重程度及预后的相关性。

目前临床普遍认可过度的炎症反应是 ARDS 发生和发展的关键因素^[8]。IL-6 在炎症早期即大量存在,是介导炎症级联反应的关键因子。高水平 IL-6 可以刺激中性粒细胞活化,使其分泌或招募更多炎性细胞因子,加上各种外源因素影响,在机体内引发急性失控的炎症反应,直接侵袭肺组织导致肺水肿。当肺水肿情况发生时,肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞屏障在炎性损伤下被破坏,通透性增加,导致肺泡腔及肺间质被大量富含蛋白质和炎症细胞的水肿液侵袭,从而引发 ARDS。同时过度的炎症反应对肺泡毛细血管膜形成弥漫性损伤,进一步加重 ARDS 的发展^[9]。KLF2 是 KLF 转录因子家族中的重要成员之一,对血管内皮功能具有重要调控作用^[10]。另有越来越多的研究表明 KLF2 对氧化应激、炎症反应等也具有一定调控作用,其可以与抑制 NF- κ B 信号通路的多个组件相互作用,降低该通路各信号分子活性,抑制炎性因子的产生,间接发挥抗炎作用^[11]。SP-D 是肺泡 II 型上皮细胞分泌的重要肺表面活性蛋白之一,被认为是肺先天防御机制的关键因子,因为其分布在肺泡液体分子层表面,通过降低肺泡气-液表面张力,维持肺泡结构的稳定,提高肺的顺应性,发挥促进气体交换的作用;同时具有鉴别肺部异物并清除、促进细胞凋亡作用,在肺损伤时参与生理防御,且对 T 淋巴细胞依赖性炎症具有调节作用,可以控制肺部炎症反应^[12-13]。本研究结果显示重度组患儿血清 IL-6、SP-D 水平明显高于中度组和轻度组,中度组 IL-6、SP-D 水平亦高于轻度组,即患儿病情越发严重其血清 IL-6、SP-D 水平亦随之升高, Pearson 分析结果显示二者均与患儿氧指数呈现正相关;而血清 KLF2 水平则随 ARDS 患儿病情加重逐渐降低,与氧指数负相关。这提示在 ARDS 患儿血清中 IL-6、SP-D 呈现异常高表达,且随病情加重而进一步增加,而 KLF2 则表现低水平,并随病情加重逐渐降低,均与患儿氧指数具有良好相关性,或可作为 ARDS 患儿病情严重程度的评估指标。分析其原因在于 IL-6 介导炎症级联反应,对肺泡上皮细胞及肺血管内皮细胞造成炎症损伤,其水平越高炎症损伤程度越强;炎性损伤使得肺泡膜及肺血管通透性发生改变,SP-D 自肺上皮屏障中漏出,进入血循环,使得血清 SP-D 水平增加,肺功能进一步损伤;而 KLF2 通过抑制氧化应激、炎症反应,发挥一定的减轻肺损伤作用,

故三者一定程度上可以反映 ARDS 患儿病情,与既往相关研究^[14-15]结果相合。

本研究进一步分析血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平对 ARDS 患儿预后的影响,结果显示,相比预后良好组患儿,预后不良组患儿具有更高水平的血清 IL-6、SP-D,而 KLF2 水平明显低于预后良好组;血清 IL-6、KLF2、SP-D 单独检测以预测 ARDS 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.806、0.794、0.767,三者联合检测进行预测的 AUC 高达 0.914,提示血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平对 ARDS 患儿预后有一定预测价值。

综上所述,血清 IL-6、KLF2、SP-D 水平与 ARDS 患儿病情严重程度具有良好相关性,具有越高血清 IL-6、SP-D 水平、越低 KLF2 水平的 ARDS 患儿,其病情越严重,且三者对 ARDS 患儿预后均有一定预测价值,三者联合检测的预测效能更高。

参考文献

- [1] Liu L, Wang Y, Zhang Y, et al. Comparison of the Montreux definition with the Berlin definition for neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(4):1673-1684.
- [2] 郭静雨,陈龙,史源. 2017 年新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒诊断标准解读[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(8):571-574.
- [3] 郭旭伟,张利果,冯毅. IL-6、PCT 及补体水平与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(1):99-102+106.
- [4] Zhang Y, Guan Q, Wang Z. PTP1B inhibition ameliorates inflammatory injury and dysfunction in ox-LDL-induced HUVECs by activating the AMPK/SIRT1 signaling pathway via negative regulation of KLF2 [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1):467.
- [5] 王琪,高明,葛巍巍,等. 外周血 SP-D、SP-A、IL-1 β 对创伤性肠破裂患者术后急性肺损伤的预测及病情评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10):1203-1211.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017 年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19):1456-1458.
- [7] 林勇,束国防,陈名霞,等. MicroRNA-181a、SIRT1 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21):65-71.
- [8] Zhang C, Ji Y, Wang Q, et al. MiR-338-3p Is a Biomarker in Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Has Roles in the Inflammatory Response of ARDS Cell Models [J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(6):635-643.
- [9] 相虹,吴泽明,陈海,等. 中性粒细胞胞外诱捕网在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的表达及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(4):357-361.

血清 NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE 与原发性高血压患者冠状动脉病变的相关性

张滨¹ 陈碧珊² 黄旭明¹ 石艺华¹ 张明兴^{1*}

[摘要] 目的 探究血清醌氧化还原酶(NQO1)、C反应蛋白与载脂蛋白A1比值(CRP/ApoA1)及可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)与原发性高血压患者冠状动脉病变的相关性。方法 分析2021年6月至2022年12月期间广东药科大学附属第一医院就诊的原发性高血压患者资料122例。根据合并冠状动脉病变与否分为单纯高血压组(77例)和冠状动脉病变组(45例),并根据Gensini评分将冠状动脉病变组患者分为轻度组(14例),中度组(18例),重度组(13例)。比较两组患者血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平差异;Pearson相关性检验分析NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE与Gensini评分的关系;多因素Logistic回归模型分析高血压患者并发冠状动脉病变的影响因素。结果 病变组患者吸烟、合并糖尿病占比高于单纯高血压组($\chi^2=22.215, 9.872, P<0.05$);病变组患者高血压病程、收缩压、舒张压、血清CRP、CRP/ApoA1均高于单纯高血压组($t=7.539, 6.192, 10.923, 24.049, 17.362, P<0.05$);病变组患者NQO1、sRAGE低于单纯高血压组($t=11.530, 6.746, P<0.05$);Pearson分析显示血清NQO1、sRAGE与Gensini评分负相关($P<0.001$),CRP/ApoA1则与Gensini评分呈正相关($P<0.001$),多因素Logistic回归分析显示患者收缩压、舒张压、糖尿病史、血清CRP、ApoA1、NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE均是其并发冠状动脉病变的影响因素($P<0.05$)。结论 原发性高血压患者合并冠状动脉病变其血清NQO1、sRAGE水平与病变程度负相关,CRP/ApoA1与病变程度正相关,可作为高血压患者冠状动脉病变预测指标。

[关键词] 原发性高血压;冠状动脉病变;醌氧化还原酶;C反应蛋白与载脂蛋白A1比值;可溶性晚期糖基化终末产物受体

Correlation between serum NQO1, CRP/ApoA1, sRAGE and coronary artery disease in patients with essential hypertension

ZHANG Bin¹, CHEN Bishan², HUANG Xuming¹, SHI Yihua¹, ZHANG Mingxing^{1*}

(1. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510699; 2. Department of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510699)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum quinone oxidoreductase (NQO1), C-reactive protein to apolipoprotein A1 ratio (CRP/ApoA1) and soluble advanced glycation end-product receptor (sRAGE) and coronary artery disease in patients with essential hypertension. **Methods** The data of 122 patients with essential hypertension from the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University from June 2021 to December 2022 were retrospectively analyzed. Patients with coronary artery disease were divided into two groups: the simple hypertension group (77 cases) and the coronary artery disease group (45 cases) based on whether they were complicated with coronary artery disease. Within the coronary artery disease group, patients were further divided into mild (14 cases), moderate (18 cases) and severe group

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(B2021005)

作者单位:1. 广东药科大学附属第一医院康复医学科, 广东, 广州 510699

2. 广东药科大学附属第一医院药学部临床药学科, 广东, 广州 510699

*通信作者:张明兴, E-mail: zmingxing@126.com

(13 cases) groups according to the Gensini score. Serum levels of NQO1, CRP/ApoA1, and sRAGE were compared between the two groups. The correlations between NQO1, CRP/ApoA1, sRAGE, and Gensini scores were analyzed using the Pearson correlation test. A multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of coronary artery disease in hypertensive patients. **Results** Compared to the simple hypertension group, the proportion of smoking and diabetes in the pathological change group was significantly higher ($\chi^2=22.215, 9.872, P<0.05$). The duration of hypertension, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, serum CRP, and CRP/ApoA1 in the lesion group were higher than those in the simple hypertension group significantly ($t=7.539, 6.192, 10.923, 24.049, 17.362, P<0.05$), while the NQO1 and sRAGE in the lesion group were significantly lower ($t=11.530, 6.746, P<0.05$). Pearson analysis showed that serum NQO1 and sRAGE were negatively correlated with the Gensini score ($P<0.001$), while CRP/ApoA1 was positively correlated with the Gensini score ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that systolic blood pressure, diastolic blood pressure, diabetes history, serum CRP, ApoA1, NQO1, CRP/ApoA1, and sRAGE were all influential factors for complicated coronary artery disease ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with essential hypertension complicated by coronary artery disease, serum NQO1 and sRAGE show a negative correlation with the severity of lesions. Conversely, CRP/ApoA1 demonstrates a positive correlation with the lesion severity, suggesting it can be used as a predictor of coronary artery disease in hypertension patients.

[KEY WORDS] Essential hypertension; Coronary artery disease; NQO1; CRP/ApoA1; sRAGE

冠状动脉病变是指脂肪、胆固醇等沉积于动脉中形成斑块样血栓,使血管变窄,使得心肌供血不足,缺血缺氧甚至坏死,形成冠状动脉粥样硬化性心脏病,严重者发生急性心肌梗死、心力衰竭致死^[1]。原发性高血压临床主要表现为体循环动脉压升高,其病程长、病情复杂、并发症多,长期的高动脉压对机体各重要器官均可能造成损伤。现有研究均表明原发性高血压是脑出血、冠状动脉疾病的独立危险因素^[2],故对于高血压患者进行有效的心脑血管疾病预防评估是原发性高血压临床防治工作的重要内容。目前对于冠状动脉病变综合征的诊断及病变程度的判断大多是通过影像学检查及冠状动脉造影,操作复杂、有创且费用较高^[3]。因此寻找更加快速、简单、高效的血清学指标预测高血压患者冠状动脉病变情况的临床意义重大。研究表明醌氧化还原酶-1(Quinone oxidoreductase-1, NQO1)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(Receptor for soluble advanced glycosylation end products, sRAGE)均与动脉粥样硬化、冠心病发生发展相关^[4,5];C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与载脂蛋白A1(Apolipoprotein A1, ApoA1)的比值CRP/ApoA1联合了炎症及血脂代谢两方面指标,用于冠状动脉病变预测或大有可为。本研究旨在探索血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平与原发性高血压患者发生冠状动脉病变的关系,以期提供临床指导原发性高血压并发冠状动脉病变病情评估的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年6月至2022年12月期间广东药科大学附属第一医院收治的122例原发性高血压患者资料,根据冠状动脉造影结果分为冠状动脉病变组(45例)和单纯高血压组(77例)。纳入标准:①年龄25~75岁,因胸痛入院并接受冠状动脉造影检查;②符合中国高血压防治指南^[6]中原发性高血压相关诊断标准,入院后3次不同时间点卧位血压测量均舒张压 ≥ 90 mmHg,或是收缩压 ≥ 140 mmHg;③患者及其家属知晓研究内容并签署同意书。排除标准:①非原发性高血压患者;②伴有恶性肿瘤、肝肾功能重度障碍、重度营养不良等;③合并如心脏瓣膜病、陈旧性心肌病或先天性心脏病器质性心脏病患者,以及既往有心脏手术史者;④临床资料不完整者。本研究经医院医学伦理委员会审批(伦理批号:[2023]KT第(96)号)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料

通过本院住院病历资料收集患者临床一般资料,包括年龄、性别、高血压病程、高血压分级、糖尿病史、吸烟史等。

1.2.2 血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平检测

采集患者清晨空腹静脉血5 mL,3 500 r/min转速离心10 min(离心半径13.5 cm)后收集上层血清备检。通过酶联免疫吸附试验检测血清NQO1、

CRP、ApoA1、sRAGE水平,计算CRP/ApoA1。

1.2.3 冠状动脉病变程度

所有患者冠状动脉造影检查均于入院次日完成,由本院两位经验丰富的心内科专家造影结果共同完成冠状动脉病变程度判定。任一血管发生狭窄均为患者发生冠状动脉病变。Gensini评分标准^[7]:①狭窄程度:无任何异常计为0分,狭窄程度≤25%、26%~50%、51%~75%、76%~90%、91%~99%、100%分别计为1、2、4、8、16、32分;②狭窄部位及系数:若狭窄发生在左主干则分数*5,左前降支近端*2.5,中段*1.5,远段及第一对角支均*1,第二对角支*0.5;左回旋支近端*2.5,远段及后降支均*1,后侧支*0.5;右冠状动脉近、中、远段及后降支均*1。患者最终冠状动脉血管病变程度的Gensini评分即为各支血管积分之和,评分越高表示冠状动脉病变程度越重。根据Gensini评分将合并冠状动脉病变患者分为轻度组:≤30分,中度组:30~60分,重度组:>60分。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行卡方检验;符合正态分布计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验,多组间行方差分析;血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平与Gensini评分关系采用Pearson相关性分析;采用多因素Logistic回归模型分析原发性高血压患者发生冠状动脉病变的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床一般资料比较

冠状动脉病变组性别、年龄与单纯高血压组患者间比较差异无统计学意义($P>0.05$);冠状动脉病变组患者高血压病程、收缩压、舒张压、吸烟患者比例、合并糖尿病患者比例血清CRP及CRP/ApoA1均高于单纯高血压组;血清ApoA1、NQO1、sRAGE水平则低于单纯高血压组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同程度冠状动脉病变患者血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平比较

不同程度冠状动脉病变的患者CRP/ApoA1呈现轻度组<中度组<重度组趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$);NQO1及sRAGE则是轻度组>中度组>重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 单纯高血压组与合并冠状动脉病变组患者临床一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of general clinical data between patients with simple hypertension and patients with coronary artery disease [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

指标	单纯高血压组 (77例)	冠状动脉病变组 (45例)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.135	0.714
男	42(54.55)	23(51.11)		
女	35(45.45)	22(48.89)		
年龄(岁)	54.95±10.87	56.49±11.43	0.741	0.460
高血压病程(年)	5.14±1.64	7.53±1.78	7.539	<0.001
收缩压(mmHg)	142.32±8.97	153.27±10.15	6.192	<0.001
舒张压(mmHg)	92.56±5.93	105.47±6.88	10.923	<0.001
吸烟史			22.215	<0.001
有	21(27.27)	32(71.11)		
无	56(72.73)	13(28.89)		
糖尿病史			9.872	0.002
有	27(35.06)	29(64.44)		
无	50(64.94)	16(35.56)		
ApoA1(g/L)	1.28±0.27	1.02±0.16	5.773	<0.001
CRP(g/L)	1.75±0.23	3.18±0.43	24.049	<0.001
NQO1(μ g/L)	4.14±1.16	1.81±0.91	11.530	<0.001
CRP/ApoA1(%)	1.45±0.42	3.18±0.68	17.362	<0.001
sRAGE(μ g/L)	2.42±1.02	1.36±0.34	6.746	<0.001

表2 不同程度冠状动脉病变患者血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平比较

Table 2 Comparison of serum levels of NQO1, CRP/ApoA1 and sRAGE in patients with different degrees of coronary artery disease

组别	n	Gensini 评分	NQO1 (μ g/L)	CRP/ApoA1 (%)	sRAGE (μ g/L)
轻度组	14	18.75±4.26	2.85±0.34	2.46±0.25	1.74±0.12
中度组	18	46.56±6.80	1.80±0.40 ^a	3.15±0.22 ^a	1.37±0.10 ^a
重度组	13	72.00±9.28	0.69±0.022 ^{ab}	4.01±0.45 ^{ab}	0.92±0.12 ^{ab}
F 值		195.812	136.055	83.024	190.574
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与轻度组比较:^a $P<0.01$;与中度组比较:^b $P<0.01$ 。

2.3 血清NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE水平与Gensini评分的相关性

Person相关性分析结果显示原发性高血压患者血清NQO1、sRAGE与Gensini评分负相关($r=-0.876$ 、 -0.889 , $P<0.001$);CRP/ApoA1与Gensini评分则呈正相关($r=0.853$, $P<0.001$)。

2.4 原发性高血压患者并发冠状动脉病变的多因素Logistic回归分析

患者收缩压及舒张压、糖尿病史、ApoA1、CRP、NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE为原发性高血压并发冠状动脉病变的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 原发性高血压患者并发冠状动脉病变的多因素
Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of coronary artery disease in patients with essential hypertension

因素	β	S.E	Wald	OR 值	95% CI	P 值
高血压病程	0.834	0.576	2.096	2.303	0.745~7.120	0.148
收缩压	0.231	0.117	3.898	1.26	1.002~1.585	0.048
舒张压	0.384	0.168	5.224	1.468	1.056~2.041	0.022
吸烟史	0.976	1.345	0.527	2.654	0.190~37.048	0.468
糖尿病史	0.236	0.135	3.056	1.266	0.972~1.650	0.080
ApoA1	1.056	0.459	5.293	2.875	1.169~7.068	0.021
CRP	1.336	0.589	5.145	3.804	1.199~12.067	0.023
NQO1	-1.187	0.419	8.026	0.305	0.134~0.694	0.005
CRP/ApoA1	1.217	0.463	6.909	3.377	1.363~8.369	0.009
sRAGE	1.131	0.328	11.890	3.099	1.629~5.894	0.001

3 讨论

高血压患者长期的高动脉压对血管内皮损伤严重,促进了动脉硬化进程,是发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素,合并冠心病高血压患者发生脑血管疾病、急性心肌梗死、心脏猝死等致残致死不良事件的风险明显增加,严重威胁患者生命健康安全^[8],因此,明确影响高血压患者冠状动脉病变的因素,寻找易于检测的有效预测高血压患者并发冠状动脉病变的生物标志物对临床工作意义重大。

动脉粥样硬化是冠状动脉病变的主要病理表现,血脂异常、炎症反应、氧化应激等均可对血管内皮细胞造成损伤,增加动脉粥样硬化风险,从而加速冠心病、冠状动脉综合征等疾病进程^[9]。CRP在心血管疾病中已是研究较为成熟、广泛应用的炎症生物标志物,其通过诱导一氧化氮、改变补体功能、促进黏附分子表达等参与动脉粥样硬化斑块的形成及斑块易损性等过程,研究发现CRP与冠心病患者冠状病变严重程度正相关^[10]。ApoA1是HDL颗粒中主要的蛋白质成分,对于HDL-C的动脉粥样硬化保护作用ApoA1扮演了关键角色。相关基础研究表明,ApoA1通过促进巨噬细胞分化为抗炎巨噬细胞以发挥炎症抑制作用,同时改善细胞营养物质的代谢、抗血小板聚集、调节脂质代谢等以稳定动脉斑块^[11]。吴祖飞等^[12]研究发现CRP/ApoA1这一指标综合了炎症及血脂代谢两个评估方面,相比传统炎症或血脂参数,该指标对于冠状动脉病变预测具有更大的优越性。NQO1是一种黄素蛋白酶,普遍存在于哺乳动物细胞中,尤其在肾脏、肝脏及心血管系统中表达丰度最高,对机体细胞稳态的维持具有重要作用。近年来有研究发现NQO1具有较

强的抗细胞损伤、抗氧化应激功能,对于抗肿瘤、抗炎症反应、延缓动脉粥样硬化及神经系统保护均发挥积极作用^[13]。有研究报道NQO1与冠状动脉粥样硬化及冠心病严重程度相关,提示或可作为冠状动脉病变预测指标^[14]。sRAGE是人体内晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的可溶性存在形式,可以诱导中性粒细胞、巨噬细胞进行迁移从而介导炎症反应发生,还可以结合Mac-1激活NF- κ B通路,促进炎症因子释放,加强炎症反应,对于冠心病等心血管疾病发生发展具有重要作用^[15]。对于sRAGE水平与冠状动脉病变的关系,现有研究中有矛盾存在,罗晓萌等^[16]研究表明在不稳定性心绞痛患者中,多支病变以及Gensini评分更高患者血清sRAGE水平亦更高,但吴信辉等^[17]研究显示高血压加重及冠状动脉损害与sRAGE水平降低有关。分析其数据矛盾原因可能在于研究所选用患者类型不同。本研究结果显示,NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE均是原发性高血压患者发生冠状动脉病变的独立影响因素,Person分析结果显示三者均与冠状动脉病变发生发展密切相关,CRP/ApoA1与冠状动脉病变程度正相关,NQO1、sRAGE则与之呈现负相关,表明原发性高血压患者CRP/ApoA1越高,NQO1、sRAGE水平越低,其冠状动脉病变越严重。与既往研究结果相符合,进一步证实NQO1、CRP/ApoA1、sRAGE与冠状动脉病变发生发展密切关联。

综上,原发性高血压患者血清NQO1、sRAGE水平下降及CRP/ApoA1升高与其发生冠状动脉病变密切相关,或可作为原发性高血压患者冠状动脉病变的监测指标及病变程度的诊断指标,为临床高血压合并冠状动脉病变诊断及治疗提供参考。但本研究存在样本量较少、样本来源单一等局限,且冠状动脉病变影响因素众多,本研究纳入观察指标仍有不完善之处,结果存在偏倚风险,后续仍需开展多中心、大样本的临床试验研究加以验证。

参考文献

- [1] 娄满,高春燕,苏宁,等.高血压并发冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清血管紧张素II、salusin- β 和endocan水平与冠状动脉病变的相关性[J].中华高血压杂志,2022,30(6):567-570.
- [2] 王嘉明,肖锐,王婷婷.原发性高血压患者室性心律失常的影响因素分析[J].华南预防医学,2023,49(4):510-513.
- [3] Giuseppe F, Francesco C, V S R, et al. Distal vs Conventional Radial Access for Coronary Angiography and/or Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Trials[J]. JACC

- Cardiovasc Interv, 2022, 15(22):2297-2311.
- [4] Kaghazchi B, Um IH, Elshani M, et al. Spatial Analysis of NQO1 in Non-Small Cell Lung Cancer Shows Its Expression Is Independent of NRF1 and NRF2 in the Tumor Microenvironment[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1652.
- [5] Cecilia V, Giuseppina B, Andrea B, et al. Advanced glycation end products, leukocyte telomere length, and mitochondrial DNA copy number in patients with coronary artery disease and alterations of glucose homeostasis: From the GENOCOR study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(5):1236-1244.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [7] 周华, 王丽萍, 金奇志. 急性ST段抬高型心肌梗死患者血脂指标与冠状动脉病变程度的关系[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(S2):87-89.
- [8] 吴振东, 袁媛, 刘鑫宇. 原发性高血压脉压差对冠状动脉病变程度的影响[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(15):186-189.
- [9] 鞠丹丹, 张玥, 国莉莉, 等. ACS患者血清GGT、BNP及CRP水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1):137-140.
- [10] 胡亚男, 林先和. CTRP9、CysC、CRP与冠心病患者冠脉病变的关系及其预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7):1362-1365.
- [11] Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, et al. APOA1: a Protein with Multiple Therapeutic Functions [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(3):11-11.
- [12] 吴祖飞, 陈诗, 苏文韬, 等. 血清C反应蛋白/载脂蛋白A1比值与冠状动脉病变的相关性初步探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(10):1148-1156.
- [13] 丁伟艳, 谭田平, 丁楠, 等. 肺炎支原体脂质相关膜蛋白激活THP-1单核细胞系产生醌氧化还原酶1抑制IL-8的分泌[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(6):460-465.
- [14] Ingkarat S, Nongnuch S, Nantarat K, et al. Association of Genetic Variations in NRF2, NQO1, HMOX1, and MT with Severity of Coronary Artery Disease and Related Risk Factors [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(2):176-189.
- [15] Petra K, Markéta M, Jitka S, et al. Soluble RAGEs and cardiovascular risk factors in adult offspring of patients with premature coronary heart disease. [J]. *Blood Press*, 2019, 29(2):1-8.
- [16] 罗晓萌, 江雪, 杜凤和, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆sRAGE、IFN- γ 浓度及其与冠状动脉病变严重程度关系[J]. *首都医科大学学报*, 2023, 44(2):272-279.
- [17] 吴信辉, 杨建敏, 楼朝臣. 载脂蛋白A I/载脂蛋白B、可溶性糖基化终产物受体和几丁质酶-3样蛋白1与H型高血压患者冠状动脉病变程度的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(10):985-989.

(上接第1103页)

- [10] Lim H, Kim E, Kim SY, et al. Detection of increased intracranial pressure in trans-oral robotic thyroidectomy using optic nerve sheath diameter measurement [J]. *Head Neck*, 2023, 45(2):329-336.
- [11] 易保连, 梁金兰, 许雪梅, 等. 异丙酚预处理对腹腔镜手术老年患者血清NSE和S100 β 蛋白含量的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(8):1069-1071, 1075.
- [12] Matthew S, Tubog TD, William J, et al. Bilateral Erector Spinae Plane Blocks versus Bilateral Transversus Abdominis Plane Blocks in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. [J]. *AANA J*, 2023, 91(6):455-463.
- [13] 张人菁, 黄焰霞, 邓云新, 等. 老年脑出血开颅术后不同类型病原菌颅内感染对脑脊液NSE、NLRP3、HBP水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1):23-27.
- [14] 王桃, 赵翠英, 田永凤. 不同麻醉方式对剖宫产产妇脐血IMA、IL-2及IL-6水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2):218-221+227.
- [15] 葛科梁, 赵锋, 杨可. 腹横肌平面阻滞对老年腹腔镜胆囊切除术患者应激反应、炎症反应及术后恢复的影响[J]. *中国医刊*, 2021, 56(9):1006-1010.
- [16] YaYa W, HuaJun F. Analgesic effect of ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane block in laparoscopic gastric cancer.[J]. *World J Gastroint Surg*, 2023, 15(10):2171-2178.

(上接第1107页)

- [10] Ho GL, Song JP, Woo SJ, et al. Betulinic Acid Induces eNOS Expression via the AMPK-Dependent KLF2 Signaling Pathway [J]. *J Agricult Food Chem*, 2020, 68(49):14523-14530.
- [11] Lei L, Chen M, Wang C, et al. Trichostatin D as a Novel KLF2 Activator Attenuates TNF α -Induced Endothelial Inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13477.
- [12] 王琪, 高明, 葛巍巍, 等. 外周血SP-D、SP-A、IL-1 β 对创伤性肠破裂患者术后急性肺损伤的预测及病情评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10):1203-1211.
- [13] Konrad ER, Soo J, Conroy AL, et al. Circulating markers of neutrophil activation and lung injury in pediatric pneumonia in low-resource settings[J]. *Pathog Glob Health*, 2022, 117(8):1-9.
- [14] 钟红平, 袁强, 冯孝强, 等. 油酸致急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织KLF2蛋白表达的研究[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2019, 17(4):5-7.
- [15] Peukert K, Seeliger B, Fox M, et al. SP-D Serum Levels Reveal Distinct Epithelial Damage in Direct Human ARDS [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4):737.

外周血中NLRP3炎症小体及血清IL-1 β 、IL-18水平与2型糖尿病合并慢性牙周炎的关系

咸猛猛* 宋璨 李雪梅 赵萌 刘向亚

[摘要] 目的 探究外周血中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白-3(NLRP3)炎症小体及血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18(IL-18)水平与2型糖尿病(T2DM)合并慢性牙周炎的关系。方法 回顾性分析2022年3月至2023年2月石家庄第二医院收治的60例T2DM合并慢性牙周炎患者的临床资料,将其设为治疗组,同时随机选择本院60名健康体检人群,设为对照组,对照组不进行处理,治疗组进行铒激光联合牙周基础治疗。比较两组治疗前NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18。比较治疗组治疗前、治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后血清炎症水平(NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18)、血糖、牙周情况变化,使用Pearson法分析治疗4周后NLRP3炎症小体水平与IL-1 β 、IL-18、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI的相关性。结果 治疗组NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18、PD、PLI、AL、BI均低于治疗前,且指标水平随治疗时间降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组FPG、PBG与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Pearson法分析结果显示,NLRP3炎症小体水平与IL-1 β 、IL-18、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI均呈正相关性($P<0.05$)。结论 T2DM合并慢性牙周炎患者NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18水平异常升高,NLRP3通路可能促进了T2DM合并慢性牙周炎患者发病过程。

[关键词] 2型糖尿病;慢性牙周炎;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白-3;白介素-1 β ;白介素-18

Relationship between peripheral blood NLRP3 inflammasome, serum IL-1 β , IL-18 levels and type 2 diabetes mellitus with chronic periodontitis

XIAN Mengmeng*, SONG Can, LI Xuemei, ZHAO Meng, LIU Xiangya

(Department of Stomatology, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in peripheral blood, serum interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-18 (IL-18) levels and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with chronic periodontitis. **Methods** The clinical data of 60 patients with T2DM complicated by chronic periodontitis admitted to Shijiazhuang Second Hospital from March 2022 to February 2023 were retrospectively analyzed. These patients were designated as the treatment group. 60 healthy people who went through physical examinations at our hospital were randomly selected as the control group. The control group did not receive any treatment, while the observation group underwent erbium laser therapy combined with basic periodontal treatment. The levels of NLRP3 inflammasome, IL-1 β , and IL-18 between the two groups before treatment were analyzed. In the treatment group, changes in serum inflammation levels (NLRP3 inflammasome, IL-1 β , IL-18), blood glucose levels, and periodontal conditions were compared before treatment and after 1 week, 2 weeks, and 4 weeks of treatment. The Pearson method was used to analyze the correlation between NLRP3 inflammasome level and IL-1 β , IL-18, FPG, PBG, PD, PLI, AL, BI after 4

基金项目:石家庄市科技计划项目(221460363)

作者单位:石家庄第二医院口腔科,河北,石家庄 050051

*通信作者:咸猛猛, E-mail: xian19880705@163.com

weeks of treatment. **Results** The levels of *NLRP3* inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, *NLRP3* inflammasome, IL-1 β , IL-18, PD, PLI, AL, and BI in the treatment group were lower than before treatment, and the levels decreased with treatment time ($P < 0.05$). After treatment, there were no statistical differences in FPG and PBG in the treatment group compared with before treatment ($P > 0.05$). *Pearson* method analysis showed that the level of *NLRP3* inflammasome was positively correlated with IL-1 β , IL-18, FPG, PBG, PD, PLI, AL, and BI ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of *NLRP3* inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in T2DM patients with chronic periodontitis were found to be abnormally elevated. The *NLRP3* pathway may play a role in promoting the pathogenesis of chronic periodontitis in patients with T2DM.

[KEY WORDS] T2DM; Chronic periodontitis; *NLRP3*; IL-1 β ; IL-18

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素抵抗导致的糖尿病,患者可能因此导致心脑血管疾病、残疾、死亡等不良结局^[1-2]。牙周炎属于慢性感染性疾病,病因在于牙菌斑中微生物导致牙周支持组织的炎症及破坏,患者主要症状表现为牙周袋形成、牙槽骨吸收等,慢性牙周炎是牙周炎的常见形式^[3]。现代研究证实,T2DM患者中,患者自身的T2DM控制状态与牙周炎严重程度存在联系^[4]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白-3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, *NLRP3*)是固有免疫的重要组成成分之一,且参与了白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)的成熟及分泌;白介素-18(Interleukin-18, IL-18)属于炎症因子,具备趋化性及抗炎作用,能反映机体炎症状态^[5]。因此,本文旨在探究外周血中*NLRP3*炎症小体及血清IL1 β 、IL18水平与2型糖尿病合并慢性牙周炎的关系,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料

回顾性分析2022年3月至2023年2月石家庄第二医院收治的60例T2DM合并慢性牙周炎患者的临床资料,将其设为治疗组,同时随机选择本院60名健康体检人群,设为对照组,对照组不进行处理,治疗组进行钬激光联合牙周基础治疗。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。本研究属于回顾性分析,已豁免伦理审查。

1.1.2 治疗组纳入标准

①空腹血糖大于或等于7.0 mmol/L和/或餐后两小时血糖大于或等于11.1 mmol/L^[6]者;②牙龈的炎症和出血,牙周袋的形成,牙槽骨的吸收,牙

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

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	T2DM 病程 (年)	慢性 牙周炎 (月)
		男	女			
治疗组	60	39(65.00)	21(35.00)	49.45 \pm 7.57	5.64 \pm 1.06	7.15 \pm 1.57
对照组	60	42(70.00)	18(30.00)	48.81 \pm 7.04	5.33 \pm 1.24	6.98 \pm 1.69
t值		0.342		0.629	1.472	0.571
P值		0.559		0.530	0.144	0.569

齿的松动、移位符合慢性牙周炎诊断标准^[7]者;③年龄 > 18 岁且 < 65 者。

1.1.3 治疗组排除标准

①合并严重心脑血管、肝肾障碍者;②合并恶性肿瘤者;③合并严重高脂血症、痛风、高尿酸血症者;④近3个月内发生糖尿病酮症、酮症酸中毒、糖尿病高渗等并发症者;⑤近3个月内发生真菌、细菌、病毒等感染性疾病者;⑥临床资料缺失者;⑦合并全身代谢性疾病者;⑧合并骨质疏松或骨科疾病者;⑨合并甲状腺功能障碍者。

1.2 方法

治疗组进行钬激光联合牙周基础治疗,首先对患者口腔状况进行全面的检查,包括近中颊侧、正中颊侧、远中颊、近中舌侧、正中舌侧、远中舌侧等,记录检查结果,而后实施龈上洁治术,采用超声波洁治术。同时使用脉冲波长2 940 nm的Er:YAG激光治疗仪(Lite Touch, Syneron, 以色列)进行激光治疗。

1.3 指标检测方法

治疗前、治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后,治疗组每次采集空腹静脉血5 mL,3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min后分离血清,使用逆转录PCR法检测血清*NLRP3*炎症小体的相对表达量,使用酶联免疫吸附法检测IL-1 β 、IL-18水平

(南京信帆生物技术公司),使用全自生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h 血糖(2 hour postprandial plasma glucose, PBG)水平;治疗组同时使用牙周探针进行检测,检测内容包括牙周探诊深度(probing depth, PD)、菌斑指数(plaque index, PLI)、附着丧失(attachment level, AL)、出血指数(bleeding index, BI)。对照组仅检测 *NLRP3* 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平,方法同治疗组。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 23.0 对数据进行处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行卡方检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组组间比较采用 *t* 检验,多组比较使用单因素方差分析,使用 *Pearson* 法进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清炎症水平比较

治疗组 *NLRP3* 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清炎症水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	<i>NLRP3</i> 炎症小体	IL-1 β (pg/mL)	IL-18(pg/mL)
治疗组	60	1.94 \pm 0.28	35.27 \pm 8.54	56.98 \pm 11.67
对照组	60	1.02 \pm 0.09	28.36 \pm 7.35	12.25 \pm 3.08
<i>t</i> 值		24.230	5.083	28.707
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 治疗组不同时间血清炎症水平比较

治疗后,治疗组 *NLRP3* 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 均低于治疗前,且指标水平随治疗时间降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗组不同时间血清炎症水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammation levels at different time points in the treatment group ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	<i>NLRP3</i> 炎症小体	IL-1 β (pg/mL)	IL-18(pg/mL)
治疗前	60	1.94 \pm 0.28	35.27 \pm 8.54	56.98 \pm 11.67
治疗 1 周后	60	1.47 \pm 0.31 ^{ac}	31.37 \pm 7.62 ^a	23.15 \pm 6.59 ^a
治疗 2 周后	60	1.34 \pm 0.24 ^a	30.54 \pm 7.48 ^a	18.57 \pm 5.63 ^{ab}
治疗 4 周后	60	1.23 \pm 0.15 ^{abc}	29.56 \pm 6.35 ^a	15.42 \pm 4.17 ^{abc}
<i>F</i> 值		92.035	6.610	388.074
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗 1 周后比较,^b $P < 0.05$;与治疗 2 周后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 治疗组不同时间血糖水平比较

治疗后,治疗组 FPG、PBG 与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗组不同时间血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood glucose at different time points in the treatment group ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	FPG(mmL)	PBG(mmL)
治疗前	60	8.96 \pm 1.96	14.68 \pm 2.63
治疗 1 周后	60	8.41 \pm 1.85	13.97 \pm 2.38
治疗 2 周后	60	8.43 \pm 1.69	13.82 \pm 2.34
治疗 4 周后	60	8.33 \pm 1.67	13.75 \pm 2.29
<i>F</i> 值		1.554	1.875
<i>P</i> 值		0.201	0.134

2.4 治疗组不同时间牙周情况水平比较

治疗后,治疗组 PD、PLI、AL、BI 均低于治疗前,且指标水平随治疗时间降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 治疗组不同时间牙周情况水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of periodontal conditions at different time points in the treatment group ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	PD(mm)	PLI	AL(mm)	BI
治疗前	60	3.63 \pm 0.23	2.24 \pm 0.34	5.04 \pm 0.78	3.51 \pm 0.46
治疗 1 周后	60	2.81 \pm 0.34 ^a	1.72 \pm 0.33 ^a	3.97 \pm 0.43 ^a	2.62 \pm 0.39 ^a
治疗 2 周后	60	2.78 \pm 0.31 ^a	1.61 \pm 0.36 ^a	3.82 \pm 0.37 ^{ab}	2.55 \pm 0.31 ^a
治疗 4 周后	60	2.59 \pm 0.29 ^{abc}	1.56 \pm 0.27 ^{ab}	3.63 \pm 0.33 ^{abc}	2.47 \pm 0.32 ^{ab}
<i>F</i> 值		146.940	54.796	92.303	103.441
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗 1 周后比较,^b $P < 0.05$;与治疗 2 周后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.5 *NLRP3* 炎症小体水平与治疗 4 周后 IL-1 β 、IL-18、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI 的相关性

Pearson 法研究结果显示,*NLRP3* 炎症小体水平与治疗 4 周后 IL-1 β 、IL-18、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI 均呈正相关性,但相关性较弱($r = 0.336$ 、 0.374 、 0.247 、 0.284 、 0.412 、 0.226 、 0.513 、 0.211 , P 均 < 0.05)。

3 讨论

慢性牙周炎与患者自身免疫系统密切相关,属于多因素致病,因此患者治疗效果并不稳定。激光治疗原理为使用激光对口腔病变部位进行辐射,进而借助激光的热效应、穿透性达到充分杀菌、消毒的效果,其能控制炎症介质水平、去除感染组织,进而治疗慢性牙周炎^[8]。研究证实,

T2DM与牙周炎之间存在双向关系,慢性轻度炎症反应是T2DM患者的特点之一,而炎症反应产生的促炎性因子可导致牙周组织破坏,发生慢性牙周炎^[9-10]。

*NLRP3*炎症小体是慢性牙周炎病理发展过程中重要的调控因子,其可特异性作用于糖基化细胞分裂素,增强慢性牙周炎患者的牙周膜渗透性,并在诱导毛细血管生产、抑制上皮细胞凋亡等方面发挥作用^[11]。*IL-1 β* 可诱导牙周炎患者的结缔组织间质中的胶原降解,促进胶原蛋白酶分解进而破坏牙周软组织^[12];*IL-18*主要由机体活化的单核细胞产生,具备广泛的生物学活性,其参与了多种自身免疫性疾病的病理发展过程,能促进炎症细胞的吞噬及细胞的增殖分化^[13]。本研究结果说明T2DM合并慢性牙周炎患者出现高于正常人的炎症反应。

FPG、PBG均属于血糖指标,能直观反映患者血糖水平,长期处于高血糖状态可导致患者自身骨吸收情况受影响,进而促进牙周炎病情进展,而良好的血糖控制情况能促进牙周炎康复^[14]。PD、PLI、AL、BI均是临床用于评估牙周炎病变程度的指标。本研究结果显示,治疗后,治疗组*NLRP3*炎症小体、*IL-1 β* 、*IL-18*、PD、PLI、AL、BI均低于治疗前,且指标水平随治疗时间降低,说明Er:YAG激光治疗能有效杀死牙周深处细菌,控制T2DM合并慢性牙周炎患者的炎症反应,大范围、长期维持牙周治疗的效果。此前有研究显示,Er:YAG激光在改善牙周袋深度、牙龈出血及缩短牙龈组织恢复时间方面有明显优势^[15]。但治疗后,治疗组FPG、PBG与治疗前比较相近,提示牙周治疗对患者血糖水平的影响有限。进一步Pearson法分析结果显示,*NLRP3*炎症小体水平与*IL-1 β* 、*IL-18*、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI均呈正相关性,说明*NLRP3*炎症小体水平越高则*IL-1 β* 、*IL-18*水平越高,而血糖控制情况越差,牙周炎越严重。结果提示,*NLRP3*炎症小体可能影响*IL-1 β* 、*IL-18*的表达,进而通过调控机体炎症水平来控制自身血糖及牙周炎严重程度。

综上所述,T2DM合并慢性牙周炎患者的*NLRP3*炎症小体、*IL-1 β* 、*IL-18*水平异常升高,且治疗后*NLRP3*炎症小体水平与*IL-1 β* 、*IL-18*、FPG、PBG、PD、PLI、AL、BI均呈正相关性,提示*NLRP3*炎症小体相关通路参与了T2DM合并慢性牙周炎的发生。

参考文献

- [1] 石瑞峰,郭晓蕙,章秋.我国成人2型糖尿病自我管理教育与支持现状与展望[J].中华糖尿病杂志,2021,13(2):121-124.
- [2] 杨丽娟,胡响,潘伟,等.预后营养指数在正常体重T2DM患者视网膜病变中的临床意义[J].医学研究杂志,2021,50(8):113-117.
- [3] 高云云,周淑珍,陈坚,等.局部应用盐酸米诺环素软膏辅助龈下刮治术及根面平整术对慢性牙周炎患者牙周的影响[J].中华全科医学,2018,16(4):546-548.
- [4] Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, et al. Inflammatory Status and Glycemic Control Level of Patients with Type 2 Diabetes and Periodontitis: A Randomized Clinical Trial[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(6):3018.
- [5] 赵奕凯,吴帮卫,李剑.*NLRP3*炎症小体在糖尿病心肌病(DCM)中作用机制的研究进展[J].复旦学报(医学版),2020,47(1):117-121.
- [6] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会.中国肥胖及2型糖尿病外科治疗指南(2019版)[J].中国实用外科杂志,2019,39(4):301-306.
- [7] 孟焕新.2018年牙周病和植体周病国际新分类简介[J].中华口腔医学杂志,2019,54(2):73-78.
- [8] 梁文涛,刘畅,万修华,等.2型糖尿病视网膜病变患者血清肌联素、皮质抑素、Delta样配体4的水平及其临床意义[J].中国医师杂志,2023,25(6):839-844.
- [9] Nair DK, Shanthi B, Nandu Baby P. Comparison of Microalbuminuria Status in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Chronic Periodontitis: A Cross-Sectional Study[J]. Cureus, 2022, 14(7):e27383.
- [10] Saxena S, Venugopal R, Chandrayan Rao R, et al. Association of chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus with salivary Del-1 and IL-17 levels[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2020, 10(4):529-534.
- [11] 冯皓月,丁蕊,周琦,等.*NLRP3*炎症小体在糖尿病神经病变中的作用及中医药防治的研究进展[J].中国中药杂志,2023,48(2):300-310.
- [12] 汪晓龙,曹顺顺,张鹏,等.TLR4/MyD88信号通路在2型糖尿病合并慢性牙周炎患者中的表达[J].口腔颌面外科杂志,2019,29(1):39-43.
- [13] 孙芹芹,刘力榕.低能量激光对中重度牙周炎患者龈沟液中*IL-18*、*CCL2*和*ICAM-1*的影响[J].中国激光医学杂志,2022,31(3):149-153.
- [14] 孙潇俊,王红兵,冷卫东.牙周炎合并糖尿病患者空腹血糖和血液流变学参数的变化及临床意义[J].微循环学杂志,2022,32(4):27-30.
- [15] 孙亚如,赵丙晖,尹琳琳,等.钬激光联合牙周非手术治疗重度慢性牙周炎的临床疗效[J].中国激光医学杂志,2022,31(1):36-41.

早期高压氧联合依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒的疗效及对血清NT-proBNP、NLR及PLR水平的影响

高顺华* 杨硕 唐峰

【摘要】目的 探究早期高压氧联合依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒的疗效及对患者血清N末端脑钠肽原(NT-proBNP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板-淋巴细胞比值(PLR)水平的影响。**方法** 选取广德市中医院2020年2月至2023年10月期间急诊收治的急性一氧化碳重度患者102例,按照治疗方案分为两组,所有患者均接受常规治疗,在常规治疗基础上给予早期高压氧治疗48例为对照组,在对照组基础上加用依达拉奉治疗54例为联合组。比较两组临床疗效、血清NT-proBNP、NLR及PLR水平及不良反应情况等。**结果** 联合组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.262$, $P<0.05$);与治疗前比较,联合组与对照组治疗后血清NT-proBNP、NLR及PLR水平均下降,且联合组低于对照组,差异具有统计学意义($t=7.363$ 、 6.870 、 3.489 , $P<0.05$);相较对照组,联合组治疗期间不良反应发生率、随访3月并发症总发生率稍低,但差异不具有统计学意义($\chi^2=1.021$ 、 3.474 , $P>0.05$)。**结论** 早期高压氧联合依达拉奉应用于急性一氧化碳中毒治疗效果确切,可有效降低患者NT-proBNP、NLR及PLR水平,减少近期内并发症发生率,安全性良好。

【关键词】 急性一氧化碳中毒;早期高压氧;依达拉奉;N末端脑利钠肽原;中性粒细胞-淋巴细胞比值;血小板-淋巴细胞比值

Effect of early hyperbaric oxygen combined with edaravone on the levels of serum NT-proBNP, NLR and PLR in the treatment of acute carbon monoxide poisoning

GAO Shunhua*, YANG Shuo, TANG Feng

(Department of Emergency Department, Guangde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangde, Anhui, China, 242200)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the efficacy of early hyperbaric oxygen combined with edaravone in the treatment of acute carbon monoxide poisoning and the effects on the levels of serum N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in patients. **Methods** 102 patients with severe acute carbon monoxide from February 2020 to October 2023 admitted to the Guangde Hospital of Traditional Chinese Medicine were retrospectively selected and divided into a control group (48 cases) and a combination group (54 cases) based on the treatment plan. Both groups received conventional treatment, while the control group received early hyperbaric oxygen therapy on this basis. The combined group was treated with edaravone on the basis of the control group. The clinical efficacy, serum NT-proBNP, NLR and PLR levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the total effective rate of the combined group was significantly higher ($\chi^2=4.262$, $P<0.05$). Additionally, the levels of serum NT-proBNP, NLR, and PLR after treatment in both groups decreased, and the levels of the above indicators in the combination group were significantly lower ($t=7.363$, 6.870 , 3.489 , $P<0.05$). Compared with the control group, the total incidence of complications at 3 months of follow-up, the incidence of adverse reactions during treatment in the combination group were significantly lower

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHwj2021j019)

作者单位:安徽省广德市中医院急诊科,安徽,广德242200

*通信作者:高顺华, E-mail: 18792218899@163.com

($\chi^2=1.021, 3.474, P>0.05$). **Conclusion** Early hyperbaric oxygen therapy combined with edaravone is effective in treating acute carbon monoxide poisoning. This treatment can significantly reduce the levels of NT-proBNP, NLR, and PLR in patients, decrease the incidence of complications in the short term, and is considered safe.

[KEY WORDS] Acute carbon monoxide poisoning; Early hyperbaric oxygen; Edaravone; N-terminal brain natriuretic peptide; Neutrophil-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio

急性一氧化碳中毒(Acute carbon monoxide poisoning, ACOP)是指人吸入大量一氧化碳(Carbon monoxide, CO)气体,过量CO进入人体后,与氧气竞争血红蛋白,使得机体组织器官供氧急剧减少,继而引起全身性中毒病症,其中对中枢神经及心血管系统产生的缺血缺氧性损伤最为严重^[1]。ACOP严重情况下患者可出现意识障碍、昏迷、脑水肿、肺水肿、呼吸衰竭、休克等危急情况,且往往发生迟发性脑病、中毒性心肌损伤等严重并发症,影响患者预后^[2-3]。因此采取及时有效的干预治疗对挽救患者生命、改善其预后意义重大。研究指出高压氧对ACOP治疗具有良好效果,但单独应用时重度中毒患者获益有限^[4]。依达拉奉可以强效清除氧自由基,减轻自由基引起的脑损伤、保护脑组织作用显著,在急性脑梗死治疗中应用广泛^[5]。有研究报道N末端脑钠肽原(NT-proBNP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板-淋巴细胞比值(PLR)等与心脑血管缺血缺氧损伤严重程度具有显著相关性,早期监测三者水平变化对ACOP患者心肌损伤情况具有良好的预测价值^[6]。本研究旨在探讨早期高压氧联合依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒的临床疗效以及对患者血清NT-proBNP、NLR及PLR水平的影响,以期对急性一氧化碳中毒临床治疗提供更多参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2023年10月期间广德市中医院急诊科收治的ACOP患者102例进行研究,根据治疗方案分为对照组和联合组。对照组共48例患者,年龄平均(60.18±4.62)岁;其中男性、女性患者分别为23例、25例;中度中毒者34例,重度者14例。联合组患者共54例,年龄平均(61.36±4.14)岁;其中男性、女性患者分别为28例、26例;中度中毒者36例,重度者18例。两组患者以上资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合ACOP相关诊断标准^[7];②有CO接触史;③血COHb检查阳性,即COHb

浓度 $\geq 30\%$ ^[8];④发现中毒至入院时间 ≤ 12 h;⑤患者及家属对本研究知情同意,自愿签署知情同意书。排除标准:①合并有心力衰竭、冠心病、脑血栓等心脑血管疾病患者;②恶性肿瘤患者及伴有严重肝肾功能障碍患者;③存在精神障碍者;④有高压氧治疗、依达拉奉使用禁忌证患者;⑤妊娠期、哺乳期女性。本研究已通过广德市中医院伦理委员会审核(编号:2024001)

1.2 治疗方法

所有患者均接受脱水降颅压、纠正水、电解质平衡、改善微循环、吸氧、营养脑细胞、利尿等基础规范治疗。

对照组在基础治疗上采取早期高压氧治疗:空气加压氧舱(烟台宏远氧业有限公司,型号GY3200),加压约20 min使舱内压力升至0.2 MPa(2.0ATA),稳定该压力,给予患者面罩吸纯氧30 min两次,中间间隔10 min以吸舱内空气,减压吸氧20 min至常压后即可出舱。高压氧治疗1次/天,10天为一个疗程。

联合组在对照组基础上加用依达拉奉治疗:30 mg依达拉奉注射液(晋城海斯制药有限公司,国药准字H20203072,规格20 mL:30 mg)加0.9%氯化钠溶液100 mL,在高压氧治疗结束后4~6 h进行静脉滴注,1次/天。两组均治疗10天。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

疗效评价标准^[9]:①治疗后患者意识清晰,头晕头痛等临床症状完全消失,肢体运动无障碍即为治愈;②有效是治疗后患者头痛等临床症状基本改善,但存在轻度意识及肢体运动异常;治疗后患者症状无改善甚至恶化则治疗无效。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数。

1.3.2 血清N末端脑钠肽原(NT-proBNP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板-淋巴细胞比值(PLR)水平

治疗前及治疗10 d后分别采用抗凝管采集患者外周静脉血2 mL,通过全自动血细胞分析仪(日

本 Sysmex 公司,型号 XN2800)检测血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板含量,计算 NLR、PLR,另采集 3 mL 患者外周静脉血,3 500 r/min 速率离心 10 min(离心半径 13.5 cm),收集上层血清,通过酶联免疫吸附试验检测血清 NT-proBNP 水平。

1.3.3 不良反应

治疗期间不良反应如腹泻、头晕、皮疹、肝功能异常等发生情况。

1.3.4 随访3个月并发症发生率

包括心脏不良事件如心力衰竭、心肌梗死、恶性心律失常等;神经系统严重后遗症如偏瘫、癫痫等;迟发性脑病。

1.4 统计学方法

数据分析通过统计学软件 SPSS 21.0 完成。计数资料用 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;正态分布性计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 形式描述,两组间比较进行独立样本 t 检验,组内治疗前后比较则采用配对样本 t 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

联合组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 NT-proBNP、NLR、PLR 水平比较

治疗前联合组与对照组血清 NT-proBNP、NLR、PLR 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 10 d 后两组以上指标水平联合组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组并发症发生率比较

联合组患者随访 3 个月内并发症发生率低于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组安全性评价比较

两组患者均未发生严重药物不良反应,对照

表 1 对照组和联合组治疗总有效率比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of total effective rate between control group and combination group [$n(\%)$]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率
对照组	48	27(56.25)	12(25.00)	9(18.75)	39(81.25)
联合组	54	36(66.67)	15(27.78)	3(5.56)	51(94.44)
χ^2 值					4.262
P 值					0.039

表 3 对照组与联合组并发症发生率比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of complication rate between control group and combination group [$n(\%)$]

组别	n	心力衰竭	心肌梗死	偏瘫	迟发性脑病	总发生率
对照组	48	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	4(8.33)	8(16.67)
联合组	54	0(0.00)	0(0.00)	1(1.85)	1(1.85)	2(3.70)
t 值						3.474
P 值						0.062

组与联合组患者不良反应总发生率比较差异有统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗期间不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment [$n(\%)$]

组别	n	腹泻	皮疹	肝功能异常	总发生率
对照组	48	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	4(8.33)
联合组	54	1(1.85)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.85)
t 值					1.021
P 值					0.312

3 讨论

ACOP 是临床常见急症,尤其秋冬季节。CO 是含碳物质不完全燃烧的气体产物,无色、无味、无刺激性,故而呼吸道吸入极不易被发现,然而其与血红蛋白结合力是氧气的数百倍,进入血循环后迅速与氧气竞争结合血红蛋白,导致组织缺氧^[10]。高浓度 CO 在机体内对细胞色素氧化酶活性有抑制作用,破坏呼吸链,减少细胞线粒体氧

表 2 对照组与联合组治疗前后血清 NT-proBNP、NLR、PLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum NT-proBNP, NLR and PLR levels between control group and combination group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP (ng/L)		NLR		PLR	
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 10 d 后
对照组	48	368.49±53.68	266.42±42.27 ^a	12.67±3.19	4.79±1.13 ^a	265.58±37.13	164.46±35.43 ^a
联合组	54	362.48±58.67	205.38±41.36 ^a	12.59±3.45	3.42±0.88 ^a	268.77±38.45	143.55±24.68 ^a
t 值		0.537	7.363	0.121	6.870	0.425	3.489
P 值		0.592	<0.001	0.904	<0.001	0.672	0.001

注:与治疗前比较:^a $P < 0.05$ 。

供,影响其功能,进而对机体多器官系统造成缺氧性损伤^[11]。尤其需氧量极高的大脑、心肌组织等受累最为严重,但ACOP临床往往多以神经系统损伤为首要临床症状,治疗中往往忽视对心肌、肝肾功能的损伤,故而治疗效果有限,患者预后情况不尽理想,因此本研究拟应用早期高压氧联合依达拉奉治疗ACOP,探讨其治疗效果。

高压氧治疗通过加压吸入高纯度氧,加速解离CO与血红蛋白的结合,迅速提高患者血氧含量,改善机体各组织器官的供氧情况,可以有效改善脑循环,对受损脑神经功能恢复有促进作用^[12]。ACOP患者对脑神经及机体各组织器官造成的损伤,经病理学研究表明氧自由基损害是其主要原因之一。依达拉奉是当前公认的、且临床应用较为广泛的氧自由基清除剂,其抗氧化能力极强,可以迅速清除脑组织中具有高度细胞毒性的羟基自由基,从而减轻对神经细胞、血管内皮细胞的氧化损伤;与此同时,依达拉奉还能保证脑缺血区的血流供应,实现颅内压的降低,防止脑水肿情况发生,进而减少由此引发的神经功能病症,对迟发性神经细胞凋亡有一定抑制作用^[13-14]。本研究结果显示联合组治疗总有效率明显高于对照组,随访3个月内联合组心肌梗死、偏瘫、迟发性脑病等并发症总发生率低于对照组,提示在早期对ACOP患者进行高压氧治疗并联合应用依达拉奉可以显著提升临床治疗效果,改善患者预后。其原因在于高压氧治疗缩短一氧化碳与血红蛋白解离时间,更快恢复对缺氧脑组织的氧供,依达拉奉作为氧自由基清除剂,可透过血脑屏障发挥强大的抗氧化作用,减少大脑氧化应激及炎症损伤,对脑组织有保护作用,同时可以减少脑组织缺氧再灌注损伤。二者联合应用,发挥协同增效作用,从而提升治疗效果。本研究结果提示早期高压氧联合依达拉奉治疗安全性良好,不会增加患者不良反应。

心肌氧需求及对缺氧敏感性仅次于脑组织,缺氧和炎症级联放大反应是ACOP导致心肌损伤的关键机制^[15]。NT-proBNP由心室肌细胞合成并分泌,心肌缺血缺氧时,室壁运动及心室功能异常,直接导致NT-proBNP合成及分泌水平增强。NLR、PLR是近年来新兴的免疫炎症指标。张娴等^[16]研究表明在CO中毒早期患者NLR、PLR显著升高,且与中毒严重程度密切相关;李华等^[17]研究显示随ACOP患者病情加重,其血清NT-proBNP

水平亦逐渐升高,采取治疗后NT-proBNP水平降低,表明NT-proBNP对ACOP病情及预后评估具有一定参考价值。目前已有其他治疗方案对ACOP患者NT-proBNP、NLR、PLR水平影响的相关研究报道,但少见依达拉奉治疗对三者水平影响的报道,故本研究进一步观察了早期高压氧联合依达拉奉治疗对患者血清NT-proBNP、NLR、PLR的影响。徐文嫔等^[18]研究显示依达拉奉抗氧化应激、抗炎、抗凋亡等效果突出,可以显著降低急性重度一氧化碳中毒患者NLR水平,有助于改善心肌损伤,提高临床效果,与本研究结果基本相符。

综上所述,早期高压氧联合依达拉奉治疗ACOP,可以抑制机体炎症反应,促进心肌损伤恢复,减少并发症发生率,有利于促进临床疗效,且安全性良好。本研究是单一中心、小样本回顾性分析,结果存在偏倚风险,有待开展多中心、大样本前瞻性研究肯定结果准确性并进一步探究依达拉奉治疗机制。

参考文献

- [1] Cha YS, Chang JS, Kim H, et al. Application of Mitochondrial and Oxidative Stress Biomarkers in the Evaluation of Neurocognitive Prognosis Following Acute Carbon Monoxide Poisoning[J]. *Metabolites*, 2022, 12(3):201.
- [2] 贺威,李湘民.高压氧联合亚低温治疗在急性重度一氧化碳中毒中的应用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(3):288-290.
- [3] Li B, Gao X, Wang W, et al. Effect of early intervention on short-term prognosis of patients with myocardial injury induced by acute carbon monoxide poisoning [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(2):1090-1097.
- [4] 张杨,李翠红,杜晓芹,等.高压氧治疗介入时机对中重度急性一氧化碳中毒患者预后的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(5):523-527.
- [5] Zhao K, Li GZ, Nie LY, et al. Edaravone for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2022, 44(12):e29-e38.
- [6] 郑爱华,才立云,王克宇.早期NT-proBNP、NLR及PLR对急性一氧化碳中毒心肌损伤的预测价值[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(15):2824-2828.
- [7] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M]. 9版.北京:人民卫生出版社, 2018:905-907.
- [8] 急性一氧化碳中毒诊治专家共识组.急性一氧化碳中毒诊治专家共识[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(6):481-486.
- [9] 刘斌,王霞,徐瑾媛,等.高压氧联合前列地尔对急性一氧化碳中毒心肌损伤的临床研究[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(1):38-42.

胃肠激素变化评估 STER 与 ESD 治疗上消化道黏膜下肿瘤的价值

张新竹 凌安生* 伍平 李峰

[摘要] 目的 基于胃肠激素变化,探究评估 STER 与 ESD 治疗上消化道黏膜下肿瘤的价值。方法 回顾性分析安庆市第一人民医院消化内科 2020 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 70 例 SMT 患者临床资料,根据手术方式分为 STER 组($n=34$, STER 切除肿瘤)和 ESD 组($n=36$, ESD 剥离肿瘤),比较两组临床疗效、围术期指标、创面恢复情况、胃肠功能恢复情况、胃肠激素水平、并发症。结果 两组临床疗效比较无统计学意义($P>0.05$); STER 组术中出血量、术后住院天数均少于 ESD 组,而住院费高于 ESD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$); STER 组创面长径、创面愈合时间、首次肛门排气时间、首次排便时间均少于 ESD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$); STER 组胃泌素-17 水平低于 ESD 组,胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 水平高于 ESD 组,差异有统计学意义($P<0.05$); 两组手术并发症构成比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ESD 与 STER 治疗 SMT 均有较好的临床疗效。与 ESD 相比, STER 更有助于改善围术期指标与术后胃肠激素水平,缩短康复进程,且术后并发症少,但住院费用相对较高,建议医生与患者应根据实际情况选择术式。

[关键词] 内镜经粘膜下隧道肿瘤切除术; 内镜黏膜下剥离术; 上消化道黏膜下肿瘤; 胃肠激素

Comparison of value of STER and ESD in treating upper gastrointestinal submucosal tumors based on the changes of gastrointestinal hormones

ZHANG Xinzhu, LING Ansheng*, WU Ping, LI Feng

(Department of Gastroenterology, Anqing First People's Hospital, Anhui, Anqing, China, 246000)

[ABSTRACT] **Objective** To study and compare the value of STER and ESD in the treatment of upper gastrointestinal submucosal tumors (SMT) based on the changes of gastrointestinal hormones. **Methods** The clinical data of 70 patients with SMT admitted to department of gastroenterology of Anqing First People's Hospital from January 2020 to January 2023 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into STER group ($n=34$, STER resection of tumor) and ESD group ($n=36$, ESD stripping of tumor) according to surgical methods. The clinical efficacy, perioperative indicators, wound recovery, gastrointestinal function recovery, gastrointestinal hormones levels and complications were compared between the two groups. **Results** There was no statistical significance in clinical efficacy between the two groups ($P>0.05$). The intraoperative blood loss and postoperative hospital stay in STER group were less or shorter than those in ESD group, and the hospitalization cost was higher than that in ESD group ($P<0.05$). The wound length, wound healing time, first anal exhaust time and first defecation time were shorter in STER group than those in ESD group ($P<0.05$). The level of gastrin-17 in STER group was lower while the levels of pepsinogen I and pepsinogen II were higher than those in ESD group ($P<0.05$). There were no statistical differences in the incidence rates of surgical complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Both ESD and STER have good clinical efficacy in the treatment of SMT. Compared with ESD, STER is more helpful to improve perioperative in-

基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目(W2015JZC32)

作者单位:安庆市第一人民医院消化内科,安徽,安庆 246000

*通信作者:凌安生, E-mail: Lingansheng12345@163.com

dicators and postoperative gastrointestinal hormones levels and shorten the rehabilitation process, and it has fewer postoperative complications, but the hospitalization cost is relatively high. It is recommended that doctors and patients should choose the surgical method according to the actual situation.

[KEY WORDS] Submucosal tunneling endoscopic resection; Endoscopic submucosal dissection; Upper gastrointestinal submucosal tumors; Gastrointestinal hormones

上消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是指发生在食管、胃及十二指肠黏膜下层的肿瘤,多为隆起性病变,患者通常无明显临床症状,仅少数患者会出现消化道出血、上腹疼痛等症状,病情发展至中晚期会出现消化道溃疡出血、吞咽排泄困难等严重并发症,危害患者生命安全^[1]。目前临床治疗SMT手段包括手术治疗、放射治疗、化学治疗及靶向治疗等。随着科技发展,内镜技术逐渐成熟,内镜下手术治疗以其安全、有效、微创等优势逐渐广泛应用于临床,成为SMT的主要诊断及治疗方式^[2]。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)起源于日本,主要针对上消化道黏膜肌层及黏膜下层起源的SMT,该术式能有效维持胃部黏膜完整性,以提升术后患者生存质量,但适用人群限于早期SMT患者,且存在复发风险。内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)是从2012年兴起的一项内镜下治疗新技术,目前多用于食管固有肌层的肿瘤,其最大优势是切除病肿瘤的同时可以保持黏膜完整性,创面小,患者恢复快^[3-4]。STER和ESD是目前SMT治疗的研究重点,本研究将回顾性分析70例SMT患者临床资料,本研究基于胃肠激素变化评估STER与ESD治疗上消化道黏膜下肿瘤的价值,旨在为临床治疗手段的选择提供依据,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析安庆市第一人民医院消化内科2020年1月至2023年1月收治的SMT患者,共选

取99例患者,排除患有严重肝肾疾病、恶性肿瘤、妊娠期妇女等可能影响研究结果的29例患者后,共纳入70例。收集分析70例SMT患者临床资料。纳入标准:①确诊SMT者^[5];②年龄18~80岁;③肿瘤边界清晰,直径<3 cm,无外侵及转移;④无其他恶性肿瘤;⑤临床资料完整。排除标准:①严重肝肾疾病、心脑血管疾病患者;②妊娠期妇女;③凝血功能异常者;④无法耐受内镜手术者。将其按手术方法分为STER组34例和ESD组36例,两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与型号

电子胃镜(Olympus, GiF-Q260J)、超声微探头(Olympus, MAJ-935)、超声内镜(Olympus, EU-M2000)、注射针(南微医学, IN02-22423180)、热活检钳(Olympus, FD-410LR)、止血夹(安杰思, AG-5106-1950-135-9)、圈套器(安瑞, AMH-SNER242518)、高频电切装置(ERBE, VIO 200D)、Dual刀(Olympus, KD-650L、KD-650Q)、IT刀(Olympus, KD-611L)、氩离子凝固器(ERBE, APC2)、透明帽(Olympus, D-201-10704)、内镜用二氧化碳(CO₂)送气装置(安杰思, CR4500型)。

1.3 方法 ESD及STER手术方法参照相关文献说明^[6]

1.4 观察指标

①临床疗效^[7]:依据患者治疗后复查胃镜结果进行评估,患者体内可测量的所有病灶全部消失为完全缓解;基线病灶长径的总和缩小率大于30%为部分缓解;基线病灶长径的总和未出现缩小但未达到恶化程度为无效;基线病灶长径的总

表1 两组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

组别	n	性别		年龄(岁)	病变大小(cm)	病变部位		
		男	女			食管	贲门	胃
STER组	34	19(55.88)	15(44.12)	53.59±9.22	2.15±0.43	21(61.76)	3(8.82)	10(29.41)
ESD组	36	17(47.22)	19(52.78)	54.11±11.99	2.03±0.37	18(50.00)	5(13.89)	13(36.11)
χ^2 值		3.725		0.203	1.254	1.070		
P值		0.054		0.840	0.214	0.587		

和增加率大于20%或患者体内出现新病灶为恶化,总有效率为完全缓解例数与部分缓解例数加之计算。②围术期指标:收集两组手术时间、术中出血量、术后住院天数、住院费信息,手术时间从内镜操作开始时计时;术中出血量由手术医生通过观察出血点大小与形状进行评估。③创面恢复情况:收集两组创面长径、创面愈合时间;创面愈合标准为无分泌物渗出与无出血,创面完全恢复。④胃肠功能恢复情况:收集两组患者术后首次肛门排气时间及排便时间。⑤胃肠激素水平:收集所有患者治疗前后胃泌素-17(Gastrin-17, G-17)、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)水平资料,分别于治疗前后抽取患者3mL肘静脉血,经15 cm离心半径3 000 r/min离心速率离心处理15 min后取上清,检测仪器采用全自动生化分析仪(博科),采用电化学发光法检测G-17,采用免疫比浊法检测PG I、PG II,试剂盒均购自于上海梵态生物。⑥并发症:收集两组术后皮下气肿、术后出血、术中穿孔等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件整合与分析数据,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 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

STER组与ESD组治疗总有效率分别为91.18%和88.89%,比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 两组围术期指标比较

两组手术时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),STER组术中出血量、术后住院天数均少于ESD组,住院费高于ESD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	无效	恶化	总有效率
STER组	34	23(67.65)	8(23.53)	3(8.82)	0(0.00)	31(91.18)
ESD组	36	19(50.00)	13(27.78)	4(22.22)	0(0.00)	32(88.89)
<i>u</i> / χ^2 值						0.102
<i>P</i> 值						0.750

表3 两组围术期指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of perioperative indicators between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术后住院天数 (d)	住院费 (万元)
STER组	34	48.40±9.46	15.24±3.99	7.11±1.48	2.11±0.32
ESD组	36	44.38±9.24	21.77±4.65	8.76±1.68	1.69±0.28
<i>t</i> 值		1.798	6.288	4.350	5.853
<i>P</i> 值		0.077	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组创面及胃肠功能恢复情况比较

STER组创面长径、创面愈合时间、首次肛门排气时间、首次排便时间均低于ESD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组创面及胃肠功能恢复情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of wound and gastrointestinal function recovery between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	创面长径 (cm)	创面愈合 时间(周)	首次肛门排气 时间(h)	首次排便 时间(h)
STER组	34	1.74±0.39	4.15±0.89	42.26±9.26	53.35±10.48
ESD组	36	2.21±0.57	5.78±1.08	48.95±9.71	58.62±10.87
<i>t</i> 值		4.003	6.869	2.946	2.063
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.004	0.043

2.4 两组胃肠激素水平比较

治疗后,STER组G-17水平相较于ESD组更低,STER组PG I、PG II水平相较于ESD组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组术后并发症比较

两组并发症构成比比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表5 两组胃肠激素水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 5 Comparison of gastrointestinal hormones levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	G-17(pg/mL)		PG I (ng/mL)		PG II (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
STER组	34	21.05±3.01	17.46±3.05 ^a	101.32±15.34	112.06±14.99 ^a	15.63±4.12	14.77±3.11 ^a
ESD组	36	21.63±2.99	19.14±3.07 ^a	102.09±15.22	104.07±15.01 ^a	15.48±4.07	13.25±3.08 ^a
<i>t</i> 值		1.068	3.032	0.211	2.227	0.202	2.054
<i>P</i> 值		0.289	0.003	0.834	0.029	0.840	0.044

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表6 两组并发症情况比较 [n(%)]

组别	n	皮下气肿	术后出血	术中穿孔	构成比
STER组	34	2(5.88)	1(2.94)	0(0.00)	3(8.82)
ESD组	36	0(0.00)	2(5.55)	4(11.11)	6(16.67)
χ^2 值					0.960
P值					0.327

3 讨论

外科手术切除或腹腔镜切除是治疗 SMT 的传统方法,外科手术具有高侵入性,易增加患者术后痛苦,且易发生吻合口狭窄、胃食管反流等并发症,而腹腔镜手术不能准确确定病变位置,如向腔内生长的病变需超声内镜的辅助,否则存在切除病变周围正常组织的可能,易增加患者术后并发症的风险^[8-9]。近年来,随着内镜技术的发展和人们对自身健康的重视,SMT 的检出率逐年上升,STER 与 ESD 在 SMT 中的应用逐渐增多且治疗效果可观。吴义先等^[10]利用 ESD 治疗 67 例老年 SMT,整块切除率为 100%,并发症发生率为 3.0%,未见病灶残留及复发。王国祥等^[11]采用 STER 治疗 24 例 SMT,整块切除率为 89.29%,仅 2 例发生不良事件,术后均无复发及局部转移。

本研究结果表明,两组临床总有效率比较差异无统计学意义;STER 组术中出血量、术后住院天数少于 ESD 组,创面长径及创面愈合时间短于 ESD 组。表明 STER 与 ESD 均有较好疗效,该研究结果与罗应舒等人^[12]研究结果一致;但 STER 对于 SMT 患者而言,更能减少术中出血、降低创面长径、缩短康复进程。究其原因:ESD 是直接切开瘤表面黏膜,完整切除瘤体后封闭创面,具有完整切除率高、切除范围大、复发率低、并发症少等优点^[13],故拥有较高的治疗效果。STER 在消化道黏膜层与固有肌层之间建立隧道,可直达病变处进行切除,建立隧道后使内部活动空间大,便于医生对病灶进行处理,不仅可以减少出血使操作视野清晰,还可通过封闭隧道保护消化道黏膜的完整性,从而避免穿孔的发生,帮助缩小创面长径及减少术中出血量,进而促进创面愈合与缩短住院时间^[14]。

本研究结果发现,STER 组首次肛门排气时间、首次排便时间均早于 ESD 组,治疗后 STER 组 G-17 低于 ESD 组,PG I、PG II 水平高于 ESD 组,两组并发症构成比比较差异无统计学意义。表明采

用 STER 对于 SMT 患者而言,更能改善胃肠激素水平且不会增加并发症发生率。原因可能在于:ESD 治疗时伴有较高的穿孔发生率,虽大部分穿孔可采用荷包缝合或金属夹夹闭,但仍有少部分穿孔未完全封闭,易导致消化道液体或者气体漏至腹腔,不仅影响胃肠功能的恢复,还可能引发术后出血^[15]。而 STER 通过黏膜下反复注射使黏膜下形成保护性水袋,避免术中穿孔的发生;术中使用二氧化碳气泵减轻 SMT 患者术后腹胀症状;术中采用电凝刀进行预防性止血等。上述措施均有利于维持术后消化道黏膜的完整性,降低术后胃肠功能损伤程度,从而帮助维持良好的胃肠激素水平^[16]。

综上所述,ESD 与 STER 治疗 SMT 均有较好的临床疗效。与 ESD 相比,STER 更有助于改善围术期指标与术后胃激素水平,缩短康复进程,且术后并发症少,但住院费用相对较高,建议医生与患者应根据实际情况选择术式,以帮助提高患者满意度和促进术后康复。

参考文献

- [1] 朴莲淑,刘汉英,姜哲,等.微探头超声内镜在上消化道固有肌层黏膜下肿瘤定性定位诊断中的应用价值[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(1):124-126.
- [2] 马连君,柴宁莉,陈倩倩,等.黏膜下隧道法内镜切除术治疗上消化道黏膜下肿瘤的临床疗效分析[J].中华消化内镜杂志,2018,35(1):18-22.
- [3] Geng ZH, Zhou PH, Cai MY. Submucosal Tunneling Techniques for Tumor Resection [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2023, 33(1):143-154.
- [4] Mavrogenis G, Maurommatis E, Koumentakis C, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for rectal gastrointestinal stromal tumor [J]. Endoscopy, 2023, 55(11):619-620.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会外科学组,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中华医学会外科学分会胃肠外科学组.中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018版)[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(8):841-852.
- [6] 李光曙. STER 与 ESD 治疗对上消化道黏膜下肿瘤患者的创面愈合效果及术后并发症的影响[J].中外医学研究,2019,17(13):11-13.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [8] 吴佳琪,李为民,李国栋.上消化道黏膜下肿瘤内镜治疗分析[J].浙江临床医学,2021,23(9):1363-1364.

信迪利单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者疗效及对血清 VEGF、TGF- β 1 水平的影响

曾春丽¹ 高杰^{2*} 文海波¹ 张若丹³

[摘要] **目的** 探讨信迪利单抗联合化疗治疗晚期食管癌(ES)患者疗效及对血清血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF- β 1)水平的影响。**方法** 选取2020年5月至2022年5月云南省肿瘤医院确诊的120例晚期ES患者,采用随机分组分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。对照组采用紫杉醇+氟尿嘧啶+顺铂注射液治疗,观察组在对照组的基础上加以信迪利单抗治疗,均治疗3个周期。比较两组临床疗效、血清VEGF、TGF- β 1水平、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖蛋白抗原50(CA50)]水平、功能状态评分、不良反应发生率。随访1年,比较两组生存情况。**结果** 治疗后,观察组晚期ES患者的客观缓解率和疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组的VEGF、TGF- β 1水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组的CEA、CA199、CA50水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组的卡氏功能状态评分高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组晚期ES患者的骨髓抑制、肌肉酸痛、胃肠道不适和肝功能损伤等总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访1年,观察组生存46例,死亡14例;对照组生存35例,死亡25例,两组生存情况比较差异有统计学意义($\chi^2=4.596, P=0.032$)。**结论** 信迪利单抗联合化疗可提高晚期ES患者的临床疗效和功能状态,降低患者血清VEGF、TGF- β 1水平。

[关键词] 信迪利单抗;晚期食管癌;血管内皮生长因子;转化生长因子

Curative effect of sintilimab combined with chemotherapy and its influences on serum VEGF and TGF- β 1 in patients with advanced esophageal cancer

ZENG Chunli¹, GAO Jie^{2*}, WEN Haibo¹, ZHANG Ruodan³

(1. Department of Pharmacy, Mianyang Fulin Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000; 2. Pharmaceutical Department, Yunnan Cancer Hospital (the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University), Kunming, Yunnan, China, 650118; 3. Pharmaceutical Department, Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the curative effect of sintilimab combined with chemotherapy and its influences on levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in patients with advanced esophageal cancer (EC). **Methods** A total of 120 patients with advanced EC confirmed at Yunnan Cancer Hospital were enrolled between May 2020 and May 2022. Using a random grouping method, they were divided into an observation group ($n=60$) and a control group ($n=60$). The control group received treatment with paclitaxel + fluorouracil + cisplatin, while the observation group received additional treatment with sintilimab. All patients underwent 3 cycles of treatment. The clinical curative effect, levels of serum VEGF, TGF- β 1, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199

基金项目:四川省医学会伤口疾病(泰阁)专项科研课题(2021TG34)

作者单位:1. 绵阳富临医院药剂科,四川,绵阳621000

2. 云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)药学部,云南,昆明650118

3. 绵阳市四〇四医院药学部,四川,绵阳621000

*通信作者:高杰, E-mail: m15887248160@163.com

(CA199), carbohydrate antigen 50 (CA50)], score of Karnofsky performance status (KPS) scores, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. After 1 year of follow-up, the survival status of the patients in both groups was compared. **Results** After treatment, the objective response rate and disease control rate in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, levels of VEGF and TGF- β 1 in both groups decreased, with lower levels observed in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). Levels of CEA, CA199, and CA50 also decreased, with the observation group showing lower levels than the control group ($P<0.05$). Furthermore, KPS scores increased, with higher scores in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions (bone marrow suppression, muscle soreness, gastrointestinal discomfort, liver function injury) between the two groups ($P>0.05$). After 1 year of follow-up, there were 46 survival cases and 14 death cases in the observation group, while there were 35 survival cases and 25 death cases in the control group. The difference in survival status between the two groups was statistically significant ($\chi^2=4.596$, $P=0.032$). **Conclusion** Sintilimab combined with chemotherapy can improve clinical outcomes and functional status in patients with advanced EC. Additionally, it can reduce levels of serum VEGF and TGF- β 1.

[KEY WORDS] Sintilimab; EC; VEGF; TGF- β 1

食管癌(Esophageal cancer, EC)作为最具有侵袭性的恶性肿瘤之一,是一种源自食道上皮消化道恶性肿瘤,早期无明显症状^[1-2],多数患者在就诊时已发展至中晚期,具有生存率低下的特征。目前临床常采用化疗方案治疗 EC,但随着化疗次数的增加,部分晚期 EC 患者会存在耐药性^[3-4]。信迪利单抗是具有高亲和性的重组全人源免疫球蛋白 4 单克隆抗体,为免疫治疗肿瘤的重要靶点。血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为常见的标志物^[5],可促进食管癌在内的多种肿瘤的发生和发展。血清转化生长因子(Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1)可对机体肿瘤细胞的侵袭和转移有明显的促进作用。本研究旨在探讨信迪利单抗联合化疗治疗晚期 EC 患者的疗效及对血清 VEGF、TGF- β 1 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月于云南省肿瘤医院确诊的 120 例晚期 EC 患者。纳入标准:①符合《食管癌规范化诊疗指南》中晚期 EC 的诊断标准^[6],经病理学或细胞学检查确诊为鳞癌, TNM 分期为 III~IV 期;②既往接受一线或二线治疗失败,且未接受信迪利单抗治疗;③经医院伦理委员会通过,所有晚期 EC 患者及家属均在了解方案后,同意并签署同意书。排除标准:①心肺功能异常;②合并大肠癌、卵巢癌等其他恶性肿瘤;③伴有血液或内分泌系统疾病者;④不可正确描述自我感受者。

表 1 两组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

组别	n	性别		年龄(岁)	肿瘤直径	
		男	女		>5 cm	<5 cm
观察组	60	43(71.67)	17(28.33)	61.25 \pm 5.72	38(63.33)	22(36.67)
对照组	60	39(65.00)	21(35.00)	60.18 \pm 4.96	42(70.00)	18(30.00)
t 值		0.616		1.095		0.600
P 值		0.432		0.276		0.439

1.2 方法

对照组采用紫杉醇+氟尿嘧啶+顺铂治疗:以 21 d 为一个化疗周期,注射紫杉醇注射液(生产厂家:四川汇宇制药股份有限公司;批准文号:国药准字 H20203702;规格:5 mL:30 mg*1 支)135 mg/m², 1 次/1 周期;注射氟尿嘧啶(生产厂家:远大医药黄石飞云制药有限公司;批准文号:国药准字 H20181113;规格:0.25g*1 支)750 mg/m², 5 次/1 周期;注射顺铂注射液(生产厂家:南京制药厂有限公司;批准文号:国药准字 H20030675;规格:20 mL:20 mg)75 mg/m², 1 次/1 周期。

观察组在对照组基础上,加以信迪利单抗注射液(生产厂家:信达生物制药有限公司;批准文号:国药准字 S20180016;规格:10 mL:100 mg)200 mg, 1 次/1 周期,以 21 d 为一个化疗周期。

两组均连续治疗 3 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗 3 个周期后,观察两组的临床疗效。参考《WHO 实体瘤疗效评价标准》^[7]进行相关评价分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展 4 个等

级。客观缓解率=(完全+部分缓解)例数/总例数×100%，疾病控制率=(完全+部分缓解+疾病稳定)例数/总例数×100%。

1.3.2 血清学检查

分别于治疗前、治疗3个周期后采集两组肘部静脉血5 mL，静置直至血液凝固后，离心分离血清(1 000 r/min, 10 min, 离心半径20 cm)。应用深圳子科生物科技有限公司的全自动酶标仪及试剂盒，应用酶联免疫吸附法检测血清VEGF、TGF-β1水平。采用Aeroset全自动生化分析仪(美国雅培公司)、应用放射免疫法检测血清肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(Carbohydrate antigen 199, CA199)、糖蛋白抗原50(Glycoprotein antigen 50, CA50)]水平。

1.3.3 功能状态

分别于治疗前、治疗3个周期后，采用卡氏功能状态评分评估两组的功能状态^[8]，KPS分为11级别，总分为100分，评分越高与患者康复状况呈正相关。

1.3.4 不良反应发生率

治疗3个周期后，骨髓抑制标准：在化疗后，以白细胞下降为主，伴有血小板水平下降；肝功能损伤标准：在化疗后，转氨酶和胆红素水平呈增高趋势，白蛋白呈降低趋势。

1.3.5 总生存率和无进展生存率情况

随访1年，记录患者的年龄、性别、治疗期间的不良反应发生情况，随访有无进展、复发，了解患者治疗后的最终结果，随访方式采用病历跟踪随访和电话随访等方式。观察晚期EC患者的生存和死亡情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用两样本独立 t 检验，计数资料采用 $n(\%)$ 表示，行 χ^2 检验，采用Kaplan-Meier方法绘制患者总生存曲线，组间差异采用Log-rank检验分析，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

治疗后，观察组的客观缓解率和疾病控制率均高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组血清学水平比较

治疗前，两组的VEGF、TGF-β1水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，两组的VEGF、TGF-β1水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清学水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison on levels of serological indexes between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	VEGF(ng/L)		TGF-β1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	230.31±18.62	160.12±18.64 ^a	60.18±8.45	49.82±5.49 ^a
对照组	60	225.84±17.59	180.43±17.59 ^a	57.94±7.72	52.63±6.13 ^a
t值		1.352	6.138	1.516	2.645
P值		0.179	<0.001	0.132	0.009

注：与同组干预前比较，^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗前，两组的CEA、CA199、CA50等血清肿瘤标志物水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，两组的CEA、CA199、CA50水平均低于治疗前，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组卡氏功能状态评分比较

治疗前，两组晚期EC患者评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，两组的评分高于治疗前，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组不良反应发生率比较

两组的骨髓抑制、肌肉酸痛、胃肠道不适和肝功能损伤等总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

2.6 两组生存情况

随访1年，观察组生存46例，死亡14例；对照组生存35例，死亡25例，两组生存情况比较差异有统计学意义($\chi^2=4.596, P=0.032$)。

表2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of clinical curative effect between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观缓解率	疾病控制率
观察组	60	12(20.00)	13(21.67)	21(35.00)	14(23.33)	25(41.67)	46(76.67)
对照组	60	6(10.00)	11(18.33)	18(30.00)	25(41.67)	17(28.33)	35(58.33)
χ^2 值						6.000	4.596
P值						0.014	0.032

表4 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of serum tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA (ng/mL)		CA199 (U/mL)		CA50 (U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	6.65±1.58	4.12±1.04 ^a	59.72±10.34	35.82±8.15 ^a	42.49±10.61	21.75±5.42 ^a
对照组	60	6.43±1.51	5.63±1.38 ^a	58.46±10.17	42.36±9.67 ^a	40.84±10.22	29.63±7.39 ^a
t 值		0.780	6.769	0.673	4.006	0.868	6.660
P 值		0.437	<0.001	0.502	<0.001	0.387	<0.001

注:与同组干预前比较,^aP<0.05。

表5 两组卡氏功能状态评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of KPS scores between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	60	59.56±5.43	72.31±7.18 ^a	10.971	<0.001
对照组	60	61.25±4.86	66.85±6.93 ^a	5.125	<0.001
t 值		1.796	4.238		
P 值		0.075	<0.001		

注:与同组干预前比较,^aP<0.05。

表6 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 6 Comparison on the incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	骨髓抑制	肌肉酸痛	胃肠道不适	肝功能损伤	总不良反应发生率
观察组	0(0.00)	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	3(5.00)
对照组	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	0(0.00)	6(10.00)
χ^2 值					1.081
P 值					0.298

3 讨论

EC 早期症状不明显,多数患者就诊时已处于中晚期,化疗治疗为晚期 EC 的主要手段^[9]。化疗能够有效诱导免疫原性肿瘤细胞发生死亡,抑制恶性肿瘤的生长,但同时存在大量的耐药性和不良反应病例发生。

在本研究中,治疗后观察组临床疗效高于对照组。信迪利单抗重组作为全人源免疫球蛋白 G (IgG4)型抗 PD-1 单克隆抗体,可通过结合 PD-1 并阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合^[10],在解除免疫抑制效应的同时激活 T 细胞功能,增强 T 细胞对肿瘤细胞的免疫监视能力和杀伤能力,进而产生肿瘤免疫应答。对照组所采用的化疗方案能使癌细胞停滞于 M 期或 G2 期,从而达到阻止癌细胞分裂增殖的目的。王玉等^[11]研究显示,在化疗基础上联合信迪利单抗对复发晚期 EC 的抗肿瘤效应更好,可更有效地延长复发晚期 EC 患者的生存时间,该研究结果与本研究结果部分一致,说明可在化疗基础上联合信迪利单抗治疗晚期 EC 患者。

在本研究中,治疗后观察组的 VEGF、TGF- β 1 水平均低于对照组。VEGF 是血管形成最强有力的调控因子,其发生、发展过程与抑制因子平衡和血管生长刺激相关,在原发性血管网和继发性血管生成的过程中起重要作用。TGF- β 1 可诱导多种炎性介质及细胞因子产生,并参与多种炎症反应及免疫调节,造成组织病理性损伤。在 EC 晚期, TGF- β 1 的高表达可打破细胞因子相互抑制状态,在一定程度上影响机体的免疫功能,为肿瘤的转移和生长提供内环境,加快肿瘤的生长和肿瘤细胞的转移和侵袭。本文进一步研究结果显示,治疗后观察组的 CEA、CA199、CA50 水平均低于对照组。CEA、CA199、CA50 为常规血清肿瘤标志物,血清 CEA 广泛存在消化系统肿瘤中,其水平变化与细胞分化迁移关系紧密;血清 CA199 是消化道肿瘤早期检测的一种重要标志物,以黏蛋白形式存在血清中;血清 CA50 在多种恶性肿瘤中呈高表达。倪峰等^[12]研究显示,血清 CEA、CA199、CA50 可较好预测晚期 EC 患者恶性肿瘤的增殖水平,与本研究结果部分一致。

在本研究中,治疗后观察组卡氏功能状态评分高于对照组,两组的骨髓抑制、肌肉酸痛、胃肠道不适和肝功能损伤等总不良反应发生率比较差异无统计学意义。作为患者治疗后功能状态的重要评分标准,其最终分值与患者康复水平呈正相关。信迪利单抗是我国自主研发的重组全人源免疫球蛋白,联合化疗方案治疗晚期 EC 患者可增强抗肿瘤效果,提高化疗效果。

综上所述,信迪利单抗联合化疗治疗可提高晚期 EC 患者的临床疗效和功能状态,治疗期间可降低血清 VEGF、TGF- β 1 水平及 CEA、CA199、CA50 等血清肿瘤标志物水平。

参考文献

[1] 殷洪敏,朱水津,黄敏,等.食管癌组织 miR-16-5p 和 FASN

- 表达水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(9): 1299-1304+1327+1342.
- [2] Waters JK, Reznik SI. Update on Management of Squamous Cell Esophageal Cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(3): 375-385.
- [3] 徐月辰, 桂仲璇, 钱涵, 等. 食管癌患者适合同步放化疗的优势人群探讨[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(7): 1166-1170.
- [4] 任孟先, 梁伟, 臧刘兵, 等. 不同放疗剂量同步化疗对食管癌疗效及不良反应的比较[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(10): 1539-1542.
- [5] 柳青, 田娜, 王慧杰. 食管癌患者血清中血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1表达及其与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 54-56+67.
- [6] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 178-190.
- [7] Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(13): 132-137.
- [8] Shamseddeen H, Pike F, Ghabril M, et al. Karnofsky performance status predicts outcomes in candidates for simultaneous liver-kidney transplant[J]. *Clin Transpl*, 2021, 35(2): 189-190.
- [9] 王诗嘉, 肖泽芬. 局部晚期食管癌根治性同步放化疗研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(11): 1065-1069.
- [10] 刘晓川, 左小平, 昌伟, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗复发晚期食管癌临床观察[J]. 中国药师, 2022, 25(5): 841-845.
- [11] 王玉, 祝守慧, 刘宁, 等. 信迪利单抗治疗复发或转移晚期食管癌患者疗效初步观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(22): 1838-1843.
- [12] 倪峰, 徐健, 邵国梅, 等. 复方苦参注射液联合放疗治疗老年中晚期食管癌临床疗效及对患者血清 CEA、CA199 及 CA50 水平的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(1): 38-41.

(上接第 1120 页)

- [10] 黄春华, 郭燕, 郑钦亮, 等. 高压氧联合果糖二磷酸钠治疗急性一氧化碳中毒心肌损伤患儿的疗效观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(6): 704-707.
- [11] Bal U, Sönmez BM, Inan S, et al. The efficiency of continuous positive airway pressure therapy in carbon monoxide poisoning in the emergency department [J]. *Eur J Emerg Med*, 2019, 27(3): 1-1.
- [12] 秦慧, 吴海华, 卢艳飞, 等. 高压氧联合醒脑静治疗急性一氧化碳中毒迟发脑病患者 53 例疗效观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022, 29(2): 198-202, 229.
- [13] 王书英, 冯庆芝, 郭庆争, 等. 鼠神经生长因子联合依达拉奉治疗一氧化碳中毒疗效及对氧自由基有关指标的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(2): 112-118.
- [14] Lyu SX, Qian DF, Feng YF, et al. Safety of butylphthalide and edaravone in patients with ischemic stroke: a multicenter real-world study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2023, 20(4): 293-308.
- [15] 齐洪娜, 李佳, 孔繁托, 等. 系统性免疫炎症指数联合单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对急性一氧化碳中毒心肌损伤的早期预测作用[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(5): 646-650.
- [16] 张娴, 刘若伟, 蒲立志, 等. 血小板与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值与早期一氧化碳中毒程度的关系[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(8): 1089-1092.
- [17] 李华, 徐鹏, 赵艳, 等. 急性一氧化碳中毒病人血清氨基末端脑钠肽前体、心肌肌钙蛋白 I 水平与预后的关系[J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1866-1870.
- [18] 徐文斌, 肖青勉, 李佳, 等. 依达拉奉对急性重度一氧化碳中毒患者中性粒细胞/淋巴细胞比值的影响及对脑心的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(19): 3086-3089.

(上接第 1124 页)

- [9] 朱晓峰, 熊文俊, 郑燕生, 等. 腹腔镜食管胃吻合肌瓣成形术对于直径>5 cm 食管胃结合部肿瘤近端胃切除术后消化道重建安全可行[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2): 167-172.
- [10] 吴义先, 张焰平, 李敏, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗老年早期上消化道肿瘤的效果[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(1): 133-136.
- [11] 王国祥, 余光, 项艳丽, 等. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道多发黏膜下肿瘤的疗效及安全性评价[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(6): 478-481.
- [12] 罗应舒, 李宾, 许昌芹, 等. 240 例上消化道黏膜下肿瘤内镜治疗的疗效及并发症评估[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(3): 74-80.
- [13] 陈萌. 内镜治疗上消化道黏膜下肿瘤临床疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(14): 1618-1620.
- [14] 赵治彬, 孔宏芳, 王娟. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道黏膜下肿瘤的临床研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(12): 104-107.
- [15] 刘云华, 江应平, 郭小梅, 等. 内镜黏膜下剥离术联合荷包缝合对早期上消化道肿瘤的病灶清除率、胃肠功能及并发症的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(5): 807-810.
- [16] 王璐, 彭涛, 高慧茹, 等. 经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术和黏膜下肿瘤挖除术治疗固有肌层来源黏膜下肿瘤比较[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(2): 115-117.

利伐沙班、华法林对 ACS 患者介入治疗后 NT-proBNP、D-D 及 Fg 水平的影响

夏俊涛^{1*} 李峰¹ 余快² 胡丽¹ 陈黎³ 周乐玲¹ 田林¹

[摘要] **目的** 分析利伐沙班、华法林对急性冠脉综合征(ACS)患者介入治疗后 N 端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(Fg)水平的影响。**方法** 选取武胜县人民医院 2020 年 7 月至 2023 年 2 月期间收治的行经皮冠状动脉介入治疗的 ACS 患者 142 例,遵循单盲法原则,根据治疗方案不同分为对照组 70 例(予以华法林治疗)与观察组 72 例(予以利伐沙班治疗)。对比两组临床疗效、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)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、NT-proBNP、D-D、Fg 水平,比较两组随访期间出现的心血管不良事件以及用药期间的不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗后的临床有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后,两组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后,两组 NT-proBNP、D-D、Fg 水平均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组在治疗期间出现的心血管不良事件的总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组在用药期间出现的不良反应的总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在 ACS 患者介入治疗后,应用利伐沙班的治疗效果相对更为显著,其可有效改善患者血脂水平、凝血功能,减少心血管不良事件的发生风险,且具有一定的安全性。

[关键词] 利伐沙班;华法林;ACS;介入治疗;NT-proBNP;D-D;Fg

Effect of rivaroxaban and warfarin on NT-proBNP, D-D and Fg levels after intervention in ACS patients

XIA Juntao^{1*}, LI Feng¹, YU Kuai², HU Li¹, CHEN Li³, ZHOU Leling¹, TIAN Lin¹

(1. Department of Pharmacy, Wusheng People's Hospital, Guangan, Sichuan, China, 638400; 2. Department of Clinical Laboratory, Wusheng People's Hospital, Guangan, Sichuan, China, 638400; 3. Department of Medical Imaging, Wusheng People's Hospital, Guangan, Sichuan, China, 638400)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of rivaroxaban and warfarin on the levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer (D-D) and fibrinogen (Fg) in patients with acute coronary syndromes (ACS) after intervention. **Methods** A total of 142 patients with ACS who underwent percutaneous coronary intervention were selected from Wusheng County People's Hospital from July 2020 to February 2023. Following the principle of the single-blind method, they were divided into a control group of 70 (treated with warfarin) and an observation group of 72 (treated with rivaroxaban), based on different treatment regimens. Clinical efficacy, lipid levels [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C)], NT-proBNP, D-D, Fg levels, adverse cardiovascular events during the follow-up period and adverse events during the administration of the drug were compared between the two groups. The study also evaluated density lipoproteins cholesterol (HDL-C), NT-proBNP, D-D, and Fg levels, adverse cardiovascular events during follow-up, and the occurrence of adverse re-

基金项目:四川省科技计划项目(2022YFS0027)

作者单位:1. 武胜县人民医院药剂科,四川,广安 638400

2. 武胜县人民医院检验科,四川,广安 638400

3. 武胜县人民医院医学影像科,四川,广安 638400

*通信作者:夏俊涛, E-mail: eveeforee632@163.com

actions during drug administration. **Results** The clinical effective rate of the observation group after treatment was higher than that of the control group ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the levels of TG, TC, LDL-C, and HDL-C of the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the levels of NT-proBNP, D-D, and Fg decreased in both groups, with the observation group showing lower levels than in the control group, a statistically significant difference ($P<0.05$). The total incidence of cardiovascular adverse events during treatment was lower in the observation group than in the control group (14.28%), with a statistically significant difference ($P<0.05$). The overall incidence of adverse reactions during drug administration was lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of applying rivaroxaban after interventional therapy in ACS patients is more significant. It can effectively improve the blood lipid level and coagulation function of patients, as well as reduce the risk of cardiovascular adverse events.

[KEY WORDS] Rivaroxaban; Warfarin; ACS; Intervention; NT-proBNP; D-D; Fg

急性冠脉综合征(Acute coronary syndromes, ACS)是临床上较为常见的一类心血管疾病,该疾病是源于冠状动脉粥样硬化,导致心脏血液供应受阻,从而引发一系列临床症状。ACS是冠心病发展过程中的一个严重阶段,其易导致患者心肌出现大面积坏死,甚至造成猝死^[1]。近年来,ACS的发生率呈逐年上升趋势,给人类健康带来威胁。随着医疗技术的不断进步,经皮冠状动脉介入治疗在ACS患者的治疗中被广泛应用。然而有报道称,大部分ACS患者在接受介入治疗后的预后情况并不佳,且其仍面临着较高的心脏不良事件发生风险,因此需实施抗凝治疗^[2]。华法林是香豆素类抗凝剂,其具有较好的抗凝效果,是临床用于预防血栓的经验药物^[3]。利伐沙班是一种新型的口服抗凝药,其因不会与食物、药物发生相互作用、起效快等优势受到广泛关注^[4]。研究证实,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患者诊断及预后评价的指标^[5]。D-二聚体(D-dimer, D-D)则可用于反映机体血栓形成与血栓前状态;纤维蛋白原(Fibrinogen, Fg)则是一种凝血因子,可参与凝血过程^[6]。本文旨在分析利伐沙班、华法林对ACS患者介入治疗后NT-proBNP、D-D及Fg水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取武胜县人民医院2020年7月至2023年2月期间收治的行经皮冠状动脉介入治疗的ACS患者142例,遵循单盲法原则,根据治疗方案不同分为对照组70例(予以华法林治疗)与观察组72例(予以利伐沙班治疗)。其中对照组男43例,女27例;平

均年龄(63.92 ± 3.37)岁;急性心肌梗死31例,不稳定型心绞痛39例。观察组男44例,女28例;平均年龄(64.27 ± 3.19)岁;急性心肌梗死34例,不稳定型心绞痛38例。纳入标准:①均满足ACS的相关诊断^[7];②经影像学、实验室检查确诊;③成功植入支架者;④临床资料完整;⑤患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①合并患有恶性肿瘤;②住院期间死亡者;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。

1.2 方法

对照组:予以华法林(规格:2.5 mg/片;生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司;国药准字:H31022123)治疗,介入治疗完成后5 d内,3片/次,1次/d,随后服药次数至2次/d,连续治疗3个月。

观察组:予以利伐沙班(规格:20 mg/片;生产厂家:南京海辰药业股份有限公司;国药准字:H20213247)治疗,介入治疗完成后1个月内,5 mg/次,1次/d,若病情需要则可增加药物量至10 mg/次,连续治疗3个月。

NT-proBNP、D-D、Fg及血脂检测:于治疗前、治疗3个月后抽取两组患者空腹静脉血5 mL,离心($3\ 000\ \text{r/min}$,离心半径8 cm,10 min),取上清置待检。采用免疫荧光法检测NT-proBNP(试剂由中韩励泰公司提供)、D-D(试剂由思塔高公司提供),采用免疫比浊法检测Fg(试剂由思塔高公司提供),采用酶法检测甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、采用酶比色法检测低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoproteins cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoproteins cholesterol, HDL-C)(试

剂均由罗氏公司提供)。所有检测均严格按照说明书操作。

随访:患者出院后,随访6个月,随访截止至2023年8月,每个月回院复查1次,统计在随访期间肺栓塞、深静脉血栓以及脑卒中等心血管不良事件的发生情况,并详细记录在用药期间两组患者由于药物引发的不良反应,如头晕、腹泻、恶心呕吐、转氨酶升高、皮疹等。

1.3 观察指标

对比两组的临床疗效:显效:患者胸闷等临床表现得以显著改善,改善程度超过80%;有效:临床表现改善程度在50%~79%之间;无效:临床表现改善程度低于49%;总有效率=显效率+有效率^[8];记录并对比两组在随访期间出现的心血管不良事件及两组在用药期间的不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,使用 t 检验;计数数据用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组治疗后的临床有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血脂水平

治疗3个月后,观察组TG、TC、LDL-C、HDL-C水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 2 Comparison of lipid levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	70	4.76±0.73	4.33±1.02 ^a	5.72±1.26	4.46±0.95 ^a	4.11±1.16	2.41±0.44 ^a	3.68±1.14	2.26±0.69 ^a
观察组	72	4.80±0.70	3.67±0.91 ^a	5.77±1.28	3.53±0.72 ^a	4.07±1.18	2.17±0.31 ^a	3.77±1.25	1.84±0.37 ^a
t 值		0.333	4.071	0.234	6.586	0.204	3.766	0.447	4.537
P 值		0.739	<0.001	0.815	<0.001	0.839	<0.001	0.655	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组NT-proBNP、D-D、Fg水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NT-proBNP, D-D and Fg levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)		D-D(mg/L)		Fg(g/L)	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	70	3165.39±452.88	2018.57±352.94 ^a	1.69±0.27	0.84±0.12 ^a	5.24±0.75	3.65±0.52 ^a
观察组	72	3087.25±461.55	1856.82±358.33 ^a	1.71±0.32	0.56±0.17 ^a	5.18±0.77	2.97±0.38 ^a
t 值		1.018	2.709	0.402	11.310	0.470	8.915
P 值		0.310	0.008	0.688	<0.001	0.639	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical outcomes between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
对照组	70	30(42.86)	32(45.71)	8(11.43)	62(88.57)
观察组	72	37(51.39)	33(45.83)	2(2.78)	70(97.22)
χ^2 值					4.057
P 值					0.044

2.3 NT-proBNP、D-D、Fg水平

治疗3个月后,观察组NT-proBNP、D-D、Fg水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 心血管不良事件

观察组在随访期间出现的心血管不良事件的总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组在随访期间出现的心血管不良事件比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	肺栓塞	深静脉血栓	脑卒中	总发生率
对照组	70	2(2.85)	3(4.29)	5(7.14)	10(14.28)
观察组	72	0	1(1.39)	2(2.77)	3(4.16)
χ^2 值					4.369
P 值					0.036

2.5 不良反应发生情况

观察组在用药期间出现的不良反应的总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

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 between 2 groups [n(%)]

组别	n	头晕	腹泻	恶心 呕吐	转氨酶 升高	皮疹	总发生率
对照组	70	3(4.29)	4(5.71)	4(5.71)	1(1.44)	2(2.85)	14(20.00)
观察组	72	2(2.77)	1(1.39)	1(1.39)	2(2.77)	0(0.00)	6(8.32)
χ^2 值							3.992
P值							0.045

3 讨论

ACS是一种急性心血管事件,通常会威胁到患者生命健康安全。即使现代医疗技术发展迅速,但ACS患者治疗后发生心血管不良事件的风险依旧居高不下。ACS的发病机制较为复杂,现未能完全知晓,据相关报道称,其可能与炎症、脂质代谢、免疫反应等因素有关^[9]。

介入治疗是ACS患者主要的治疗方法,但介入手术在实施手术时会出现损伤,释放一些作用于血管的生物活性物质,这些物质在进行微循环时会导致血管出现炎症,从而造成心肌缺血、坏死等异常。因此,在ACS患者进行介入治疗后还应给予其调节血脂以及抗血栓形成治疗。本次研究显示,治疗3个月后,两组TG、TC、LDL-C、HDL-C水平均下降,且观察组低于对照组,与侯维维^[10]学者的研究结果相似。说明相较于法华林,利伐沙班调节血脂水平的效果更佳。利伐沙班不仅可降脂,还可用于脂质调节,其在抗炎、抑制血栓形成、抗血小板聚集等方面具有重要意义;除此之外,利伐沙班还有防止大量炎症因子聚集等功效。

NT-proBNP是脑钠肽前体裂解为脑钠肽时所产生的一种物质,有研究称,NT-proBNP与ACS患者治疗后的心血管不良事件有关,同时也是ACS患者突发心衰以及死亡的预测因子^[11]。D-D是交联纤维蛋白所产生的一种特异性水解产物,当机体形成活动性血栓以及纤溶运动时,D-D就会大量分泌,故血浆中D-D水平的升高标志着机体内存在高凝状态、血栓以及继发性纤溶。Fg是血浆中含量最多的凝血因子,在上世纪就有研究者发现ACS患者的病灶中含有Fg,当动脉内皮细胞受到伤害时,Fg跟随低密度脂蛋白进入到内膜中,部分Fg会转化为纤维蛋白,在经过一系列降解后产生诸多降解物质,促进ACS疾病的发展^[12]。本次研究结果提示利伐沙班对ACS患者的效果更佳。

分析原因在于:华法林可预防血栓形成,但其稳定性差,会因个体的差异影响抗凝的效果;且华法林存在一定的安全隐患,其用量的变化性大,导致患者服药的依从性不佳,在临床上的应用限制较大^[13]。而利伐沙班可通过抑制内、外源性凝血途径,从而改善凝血功能,并抑制形成血栓;与此同时,利伐沙班具有抗凝效果强、起效快以及机体代谢速度快等优势,可抑制血小板聚集,有效减轻炎症反应;此外,利伐沙班的稳定性强,不与食物、其他药物出现相互作用^[14]。李庆勇等^[15]学者指出,在介入治疗围手术期应用利伐沙班可有效降低不良心血管事件的发生风险,与本次研究结果相似。此外,观察组在用药期间出现的不良反应的总发生率低于对照组,提示利伐沙班的安全性相对更高。

综上所述,在ACS患者介入治疗后,应用利伐沙班的治疗效果更加显著,其可有效改善患者血脂水平、凝血功能,减少心血管不良事件的发生风险,且具有一定的安全性。

参考文献

- [1] 杨旭,贾亚丹,张云飞,等. UA、DD及HCY水平对急性冠脉综合征患者PCI术后再次狭窄的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1):91-94+98.
- [2] 马晶茹,邵玉玲. 早期心脏康复对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后疗效的影响[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(9):803-806.
- [3] 姜美婷,张文龙,孙志丹,等. 香丹注射液对大鼠体内华法林抗凝作用的药理学和药代动力学影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19):4740-4745.
- [4] 梁岩,龚泽彬,娄可佳,等. 利伐沙班与阿司匹林联用在中国稳定性心血管疾病患者中的有效性及安全性评价:COMPASS研究中国亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(9):873-879.
- [5] 许词,贾彦巍. IL-6、NT-proBNP、CRP对COPD合并CPHD患者病情严重程度的预测价值[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(11):47-51.
- [6] 张华斌. 急性冠脉综合征患者冠脉介入术前后血浆纤维蛋白原与D二聚体水平变化的意义[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(3):421-422.
- [7] 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.
- [8] 刘丽英,张丽娟,吕指南. 利伐沙班联合双联抗血小板治疗对急性冠脉综合征PCI术后无复流及左心室的影响[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(10):47-49+53.

(下转第1142页)

PCT、IGF-1 及 HBP 与新生儿 GBS 感染所致化脓性脑膜炎的关系

息艳晓* 任翠峥 王超

[摘要] **目的** 探讨新生儿B族链球菌(GBS)感染所致化脓性脑膜炎(PM)血清和脑脊液中降钙素原(PCT)、胰岛素样生长因子(IGF)-1及肝素结合蛋白(HBP)的表达水平及临床意义。**方法** 选取2019年5月至2023年5月衡水市人民医院收治的44例因GBS感染的PM新生儿作为PM组,并选取同期疑似PM的新生儿44例作为对照组,比较两组及PM组不同病情程度患儿、不同预后患儿血清和脑脊液中降钙素原(PCT)、胰岛素样生长因子(IGF)-1及肝素结合蛋白(HBP)表达水平;治疗结束后,利用ROC分析血清及脑脊液PCT、IGF-1及HBP水平单项及多项联合预测新生儿GBS所致PM患儿的预后价值。**结果** PM组血清PCT、HBP水平均高于对照组,IGF-1水平低于对照组,脑脊液PCT、HBP、IGF-1水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重症组血清PCT、HBP水平均高于轻症组,IGF-1水平低于轻症组,脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平均高于轻症组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。44例PM患儿预后不良发生率为27.27%,预后不良组血清PCT、HBP水平均高于预后良好组,IGF-1水平低于预后良好组,脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清及脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平单项均具有预测GBS感染所致PM患儿的预后价值($P<0.05$)。血清指标联合预测与脑脊液指标联合预测AUC值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清和脑脊液中PCT、IGF-1、HBP表达水平变化与GBS所感PM新生儿病情程度及预后相关,可对病情程度及预后进行评估和预测。

[关键词] B族链球菌;化脓性脑膜炎;新生儿

Clinical significance of PCT, IGF-1 and HBP in serum and cerebrospinal fluid in neonates with purulent meningitis induced by GBS infection

XI Yanxiao*, REN Cuizheng, WANG Chao

(Department of Neonatology, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression levels and clinical significance of procalcitonin (PCT), insulin-like growth factor (IGF)-1 and heparin-binding protein (HBP) in serum and cerebrospinal fluid in neonates with purulent meningitis (PM) induced by group B streptococcus (GBS) infection. **Methods** A total of 44 neonates with PM induced by GBS infection and 44 neonates with suspected PM in the hospital were enrolled as the PM group and the control group between May 2019 and May 2023, respectively. The expression levels of PCT, IGF-1 and HBP in serum and cerebrospinal fluid were detected and compared between the two groups, and differences in neonates with varying disease severity were observed. After treatment, the prognosis of PM neonates was evaluated. The prognostic value of the three indexes was analyzed using ROC curves. **Results** The levels of serum PCT and HBP in the PM group were higher than those in the control group, while IGF-1 was lower than in the control group, and levels of PCT, HBP and IGF-1 in cerebrospinal fluid were higher in the PM group compared to the control group ($P<0.05$). The levels of serum PCT and HBP in neonates with severe PM were higher than those with mild PM, while IGF-1 was lower than that with mild PM, and lev-

基金项目:河北省医学科学研究课题(20191781)

作者单位:衡水市人民医院新生儿科,河北,衡水 053000

*通信作者:息艳晓, E-mail: 15731810286@163.com

els of PCT, IGF-1 and HBP in cerebrospinal fluid were all higher than those with mild PM ($P<0.05$). Among the 44 PM neonates, the incidence of poor prognosis was 27.27%. The levels of serum PCT and HBP in neonates with poor prognosis were higher than those with good prognosis, IGF-1 was lower than that with good prognosis, and levels of PCT, IGF-1 and HBP in cerebrospinal fluid were all higher than those with good prognosis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that PCT, IGF-1 and HBP in both serum and cerebrospinal fluid were prognostic indicators ($P<0.05$). There was no significant difference in AUC between the combined serum indicators and combined cerebrospinal fluid indicators ($P>0.05$). **Conclusion** The changes of PCT, IGF-1 and HBP in serum and cerebrospinal fluid are correlated with disease severity and prognosis. These changes can help evaluate and predict the severity and prognosis of neonates with PM induced by GBS infection.

[KEY WORDS] Group B streptococcus; Purulent meningitis; Neonate

化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)是新生儿常见的急性感染疾病^[1]。B族链球菌(Group B Streptococcus, GBS)是引起PM的主要菌种,感染率高达25%^[2-3]。多数存活PM患儿也可能存在神经功能后遗症,对患儿正常发育不利。近年,分子生物学在中枢神经感染性疾病中备受关注,认为通过一些生物因子的水平变化可对疾病病情及预后进行评估和预测,且具有较好的客观性。降钙素原(procalcitonin, PCT)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1已被既往研究证实与PM发生和进程有关^[4-5],对PM的评估也具有一定的临床价值,但仍缺乏特异性。肝素结合蛋白(Heparin-binding protein, HBP)是近年发现与细菌感染有关的生物标志物,其具有增加血管内皮细胞通透性和趋化单核巨噬细胞等功能,有学者发现其水平在细菌性脑膜炎患者中有明显升高趋势^[6],故而认为其具有成为PM特异性生物学指标的潜质。本研究对新生儿GBS感染所致PM血清和脑脊液中PCT、IGF-1及HBP表达水平及进行讨论,以期临床诊疗提供循证依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月至2023年5月衡水市人民医院收治的44例因CBS感染的PM新生儿作为PM组,纳入标准:①符合PM诊断标准^[7];②经病原菌检测确诊为GBS感染;③无窒息抢救史;④患儿监护人对本研究内容知晓且签署同意书。排除标准:①有先天性神经中枢畸形者;②其他类型脑膜炎者;③有先天性心脏病、内分泌系统或免疫系统疾病者;④合并颅内肿瘤者;⑤合并全身性感染疾病者。其中男24例,女20例,平均胎龄(38.59±1.48)w,平均日龄(5.39±2.24)d,分娩方式:剖宫产

26例,顺产18例,平均出生体质量(3.08±0.25)kg。选取同期疑似PM的新生儿44例作为对照组,有发热、呼吸困难、呕吐、惊厥等表现,具有腰穿指征,最终经实验室化验检测排除颅内感染,其中癫痫6例,上呼吸道感染38例。其中男22例,女22例,平均胎龄(38.71±1.12)w,平均日龄(5.47±1.98)d,分娩方式:剖宫产18例,顺产26例,平均出生体质量(3.11±0.19)kg。两组患儿基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法

PM患儿均予以常规呼吸支持、营养支持、心电检测、抗生素治疗,抗生素选用青霉素钠[厂家:石药集团中诺药业(石家庄)有限公司;批准文号:国药准字H13021634;规格:80万/支;用法:20~60万u/kg,2~3次/d]+头孢曲松钠[厂家:石药集团中诺药业(石家庄)有限公司;批准文号:国药准字H13022881;规格:1g/支;用法:50~100mg/kg,1次/d]联合静脉滴注,持续14~28d,期间根据患儿情况合理调整抗生素。

1.3 指标检测

1.3.1 血清及脑脊液指标水平检测

在治疗前抽取患儿空腹静脉血6mL,分离血清(3500r/min,10min,离心半径8cm),在无菌条件下腰穿抽取脑脊液,-80℃条件下保存待检。采用ELISA法检测血清和脑脊液PCT、IGF-1、HBP表达水平。PCT、IGF-1试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,HBP试剂盒采自上海恒雅生物科技有限公司。

1.3.2 病情评估^[8]

PM患儿根据中枢神经功能障碍程度进行病情评估并分为重症组和轻症组,重症表现为昏迷、惊厥、持续高热、呼吸不规律等;轻症意识清晰,表现为发热、拒奶、活动减少等。

1.3.3 预后评估^[9]

治疗结束后,PM患儿根据格拉斯哥(Glasgow)结局量表评分进行预后评估并分为预后良好组和预后不良组,Glasgow结局量表评分1~5分,>4分为预后良好,≤4分为预后不良。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行检验,满足正态分布且方差齐的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;ROC分析血清及脑脊液PCT、IGF-1及HBP水平单项及多项联合预测新生儿GBS所致PM患儿的预后价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清及脑脊液指标水平比较

PM组血清PCT、HBP水平高于对照组,IGF-1水平低于对照组,脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同病情程度GBS感染PM患儿血清及脑脊液指标水平比较

重症组血清PCT、HBP水平高于对照组,IGF-1

水平低于轻症组,脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平高于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同预后GBS感染PM患儿血清及脑脊液指标水平比较

预后不良组血清PCT、HBP水平均高于预后良好组,IGF-1水平低于预后良好组,脑脊液PCT、IGF-1、HBP水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 ROC曲线分析血清和脑脊液PCT、IGF-1及HBP预测GBS感染PM患儿预后价值

采用Logistic回归分析结果显示血清指标联合预测和脑脊液指标联合预测的AUC分别为0.953和0.948,均高于单项指标检测,且血清指标联合预测值与脑脊液指标联合预测值比较差异无统计学意义($Z = 1.127, P = 0.899$)。见表4,图1。

3 讨论

GBS是一种典型的革兰氏阴性杆菌,主要分布于人类的生殖道、胃肠道和儿童的上呼吸道,是引起新生儿化脓性脑膜炎的主要致病菌,严重时可引起系统性感染,危害极大。脑脊液检测是诊

表1 两组血清及脑脊液指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum and cerebrospinal fluid indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清			脑脊液		
		PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)
PM组	44	9.57±3.24	20.57±3.54	116.58±45.36	11.48±2.17	15.24±2.18	99.35±22.35
对照组	44	1.24±0.56	48.24±9.67	1.55±0.16	2.21±0.49	3.57±0.36	1.90±0.51
t值		16.805	17.791	16.821	27.641	35.035	28.915
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同病情程度GBS感染PM患儿血清及脑脊液指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum and cerebrospinal fluid indexes in neonates with different disease severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清			脑脊液		
		PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)
轻症组	29	8.15±2.56	22.81±2.54	99.57±29.58	10.25±1.68	12.54±2.13	85.19±21.27
重症组	15	12.32±4.35	16.25±3.65	149.48±31.24	13.86±2.65	20.47±3.54	126.74±15.68
t值		4.013	6.946	5.026	5.524	9.191	6.671
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同预后患者血清及脑脊液指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum and cerebrospinal fluid indexes in neonates with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清			脑脊液		
		PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	IGF-1(mg/L)	HBP(ng/mL)
预后良好组	32	8.37±3.21	22.54±3.62	98.69±31.26	10.95±2.13	13.50±2.23	88.45±31.25
预后不良组	12	12.78±4.26	15.32±2.27	164.29±25.65	12.90±1.98	19.89±3.37	128.43±19.87
t值		3.706	6.425	6.483	2.754	7.323	3.702
P值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表4 ROC曲线分析结果

Table 4 Results of ROC curve analysis

组别	AUC	95% CI	敏感度	特异度	截断值	P值
血清						
PCT	0.701	0.544~0.829	91.70	43.70	>8.25	0.017
IGF-1	0.831	0.687~0.927	75.00	87.50	≤19.42	<0.001
HBP	0.878	0.744~0.957	91.70	84.40	>129.75	<0.001
脑脊液						
PCT	0.872	0.737~0.954	100.00	71.87	>11.47	<0.001
IGF-1	0.880	0.747~0.958	91.67	75.00	>14.29	<0.001
HBP	0.846	0.706~0.937	75.00	84.40	>105	<0.001
血清指标联合	0.953	0.843~0.994	100.00	81.25		<0.001
脑脊液指标联合	0.948	0.836~0.992	100.00	87.50		<0.001
Z/P(血清指标联合 vs 脑脊液指标联合)	1.127/ 0.899					

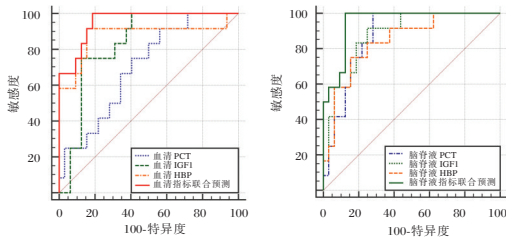


图1 ROC曲线分析图

Figure 1 diagrams of ROC curve analysis

断PM的“金标准”，但临床提取操作复杂，仍有一定的局限性，而血清采集简单，且具有较好的重复性。对此，本研究对GBS感染所致PM患儿的血清和脑脊液中的相关因子进行对比。

IGF除了具有类胰岛素的生物合成功能外，还可以以自分泌、旁分泌和内分泌等方式产生，对机体各器官的发育具有重要的调控功能。研究表明^[10]，在正常的生理学条件下，血清IGF的水平明显高于脑脊液中的水平，当血脑屏障被破坏时，IGF的表达也会相应地变化。本研究显示，GBS感染化脓性脑膜炎患儿中血清IGF-1的表达较低，而脑脊液IGF-1的表达更高，进一步研究显示，随着疾病程度的加重，血清IGF-1水平降低，脑脊液IGF-1水平升高。分析其原因：可能是由于患儿在遭受GBS感染后，造成了血-脑屏障的损害，使血清中的IGF-1能够透过受损的脑脊液，从而导致脑脊液IGF-1的表达增加，血清IGF-1的表达则随之降低。本研究结果与前人的结果基本一致^[11]。

炎症反应在GBS感染的发生发展中起着非常关键的作用，可对脑组织进行侵害，从而引起神经系统的异常。PCT属于细菌感染性疾病的敏感标

志物^[12]。HBP是一种新型生物标志物，是严重感染性疾病的早期诊断标志物，在重症感染患者的病理生理过程中发挥了重要作用。近年研究认为，HBP可通过增加血管内皮通透性，从而导致脑血管渗漏和脑水肿形成^[13]，对脑性感染疾病可能具有评估价值。本研究结果提示PCT、HBP在PM患者中水平呈高水平状态，可作为PM病情评估的指标。本研究显示，44例PM患儿中有12例被判定为预后不良，发生率为27.27%，与既往研究相近^[14]，提示PM患儿的预后仍不乐观，需提早关注。本研究显示，预后不良组上述血清及脑脊液指标均与预后良好组具有明显差异。ROC曲线分析结果提示，提示在预测GBS感染所致的PM预后不良中，血清与脑脊液PCT、IGF-1、HBP联合预测价值相当，临床可优先采用血清指标对GBS所致PM患儿进行评估。

综上所述，血清和脑脊液中PCT、IGF-1、HBP表达水平变化与GBS所感PM新生儿病情程度及预后相关，可对病情程度及预后进行评估和预测。

参考文献

- [1] Chen B, Zhai Q, Ooi K, et al. Risk Factors for Hydrocephalus in Neonatal Purulent Meningitis: A Single-Center Retrospective Analysis [J]. J Child Neurol, 2021, 36(6): 491-497.
- [2] Kralik SF, Kukreja MK, Paldino MJ, et al. Comparison of CSF and MRI Findings among Neonates and Infants with E coli or Group B Streptococcal Meningitis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(8): 1413-1417.
- [3] Vilnits AA, Skripchenko NV, Gorelik EY, et al. Vozmozhnosti optimizatsii patogeneticheskoi terapii gnoinykh meningitov u detey Possibilities for optimizing the pathogenetic therapy of purulent meningitis in children [J]. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(12): 46-50.
- [4] 肖刚, 罗超, 彭彤, 等. 甘草甜素通过抑制炎症反应和氧化应激改善大鼠蛛网膜下腔出血后血脑屏障损伤 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 811-818.
- [5] Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, et al. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 25(11): 33.
- [6] 鲍茹, 李永凤, 陈莹. 脑脊液HBP、LDH、β2MG水平对化脓性脑膜炎患儿的诊断价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1896-1899+1904.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [J]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 307-375.

再生障碍性贫血患者外周血 *Blimp-1* 表达与 Treg/Th17 失衡及预后的关系

吴安琪¹ 宁小康² 张立^{2*}

[摘要] **目的** 研究再生障碍性贫血患者外周血 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1 (*Blimp-1*) 表达与调节性 T 细胞 (Treg)/辅助性 T 细胞 17 (Th17) 失衡及预后的关系。**方法** 选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月陕西中医药大学附属医院收治的 140 例再生障碍性贫血患者作为观察组,以同期体检的 110 名健康志愿者作为对照组。检测两组外周血 *Blimp-1* 表达水平、Treg 及 Th17 细胞数目,血清白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平;评价观察组患者病情并分为重型患者和轻型患者,比较两组间外周血 *Blimp-1*、Treg、Th17 及血清 IL-6、IL-10、IL-17 的差异,采用 Pearson 检验分析外周血 *Blimp-1* 与 Treg、Th17、IL-6、IL-10、IL-17 的相关性;随访预后并计算预后不良发生率,采用 K-M 曲线比较两组间预后不良发生率的差异。**结果** 观察组外周血 *Blimp-1* 表达水平、Treg 数目、Treg/Th17 比值以及血清 IL-10 水平低于对照组, Th17 数目、血清 IL-6 及 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组外周血 *Blimp-1* 表达水平与 Treg 数目、Treg/Th17 比值、IL-10 水平呈正相关 ($r=0.351$ 、 0.376 、 0.328 , $P < 0.05$),与 Th17 数目及 IL-6、IL-17 水平呈负相关 ($r=-0.338$ 、 -0.409 , $P < 0.05$);观察组中重型患者的外周血 *Blimp-1* 表达水平、Treg 数目、Treg/Th17 比值以及血清 IL-10 水平低于轻型患者, Th17 数目、血清 IL-6 及 IL-17 水平高于轻型患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组中 *Blimp-1* 高表达患者的预后不良发生率低于 *Blimp-1* 低表达患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 外周血 *Blimp-1* 表达降低可能导致再生障碍性贫血患者 Treg/Th17 失衡、病情加重及预后不良。

[关键词] 再生障碍性贫血; *Blimp-1*; Treg; Th17

Relationship between *Blimp-1* expression in peripheral blood and Treg/Th17 imbalance and prognosis of aplastic anemia patients

WU Anqi¹, NING Xiaokang², ZHANG Li^{2*}

(1. Practice Teaching Center of Shaanxi Energy Vocational and Technical College, Xianyang, Shaanxi, China, 712000; 2. Department of Blood Purification, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China, 712000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the expression of B-lymphocyte induced maturation protein-1 (*Blimp-1*) in peripheral blood and the imbalance of T regulatory cells (Treg)/T helper cell 17 (Th17) and prognosis of aplastic anemia patients. **Methods** 140 patients diagnosed with aplastic anemia at the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to March 2023 were selected as the observation group, and 110 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The expression level of *Blimp-1* in peripheral blood, the quantities of Treg and Th17 cells, and the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and interleukin-17 (IL-17) in serum were measured. The disease condition of the observation group was evaluated and divided into severe and mild cases. T tests were used to compare the difference of *Blimp-1*, Treg, Th17, in

项目基金:湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2019M203)

作者单位:1. 陕西能源职业技术学院实践教学中心, 陕西, 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学附属医院血液净化科, 陕西, 咸阳 712000

*通信作者: 张立, E-mail: 273290881@qq.com

peripheral blood and IL-6, IL-10, IL-17 in serum between the two groups. Pearson test was used to analyze the correlation between *Blimp-1* in peripheral blood and Treg, Th17, IL-6, IL-10, IL-17. The prognosis of aplastic anemia patients was followed up and the incidence of poor prognosis was calculated. K-M curve was used to compare the incidence of adverse prognoses between the two groups. **Results** The expression level of *Blimp-1* in peripheral blood, Treg number, Treg/Th17 ratio and serum IL-10 level in the observation group were lower than those in the control group, and the Th17 number, serum IL-6 and IL-17 levels were higher in the observation group compared to the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of *Blimp-1* in peripheral blood of patients in the observation group was positively correlated with Treg number, Treg/Th17 ratio and IL-10 level ($r=0.351, 0.376, 0.328, P<0.05$), and negatively correlated with Th17 number and IL-6 and IL-17 levels ($r=-0.338, -0.409, P<0.05$). The expression level of *Blimp-1* in peripheral blood, Treg number, Treg/Th17 ratio and serum IL-10 level in severe patients were lower than those in mild patients, and the Th17 number, serum IL-6 and IL-17 levels were higher than those in mild patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, the incidence of poor prognosis in patients with high *Blimp-1* expression was lower than that in patients with low *Blimp-1* expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The decreased expression of *Blimp-1* in the peripheral blood of patients with aplastic anemia may lead to an imbalance between Treg/Th17 cells, worsening the disease and resulting in a poor prognosis.

[KEY WORDS] Aplastic anemia; *Blimp-1*; Treg; Th17

再生障碍性贫血是以全血细胞减少为特征的血液系统疾病,临床表现为出血、感染风险增加。免疫功能紊乱特别是CD4+T细胞亚群功能紊乱与再生障碍性贫血的发病密切相关^[1]。调节性T细胞(Treg)和辅助性T细胞17(Th17)是两类功能相反的CD4+T细胞亚群,具有潜在的免疫抑制作用,能够维持自身免疫耐受;后者具有促炎作用,能够促进自身免疫性疾病的发生。再生障碍性贫血发病过程中Treg/Th17的平衡向Th17偏移,而影响Treg/Th17的机制尚不十分清楚。B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B lymphocyte induced maturation protein-1, *Blimp-1*)是一种调控T淋巴细胞分化的转录因子,相关的基础研究资料显示,*Blimp-1*通过影响Treg/Th17平衡参与再生障碍性贫血、变应性鼻炎、溃疡性结肠炎等疾病的发生发展^[2-4]。本研究将对再生障碍性贫血患者外周血*Blimp-1*表达与Treg/Th17失衡及预后的关系展开分析,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2020年3月至2023年3月陕西中医药大学附属医院收治的140例再生障碍性贫血患者作为观察组,纳入标准:①经骨髓活检诊断为再生障碍性贫血^[5];②首次诊断,未接受过相关治疗;③研究所需的临床资料及随访资料完整;④研究所需的外周血及血清样本完整。排除标准:①合并急

性感染;②合并自身免疫性疾病或恶性肿瘤;③妊娠或哺乳女性。选择同期体检的110名健康志愿者作为对照组。观察组中男性86例、女性54例,年龄(43.58 ± 4.95)岁,体重指数(23.03 ± 3.57) kg/m^2 ;对照组中男性58例、女性52例,年龄(42.96 ± 5.01)岁,体重指数(22.85 ± 3.32) kg/m^2 。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,取得入组患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血*Blimp-1*表达及Treg、Th17数目检测

在抗凝管中采集空腹外周静脉血10~12 mL,采用Ficoll密度梯度离心分离外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。采用Trizol法提取PBMC中总RNA,采用荧光定量PCR法检测*Blimp-1*的mRNA表达水平。将PBMC制备为密度 1×10^6 个/mL的悬液,采用流式细胞术检测Treg和Th17的数目,计算Treg/Th17比例。

1.2.2 血清白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-17水平检测

在生化管内采集空腹外周静脉血5~6 mL,静置30 min等待凝血,以离心半径10 min、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清并采用酶联免疫吸附法检测IL-6、IL-10、IL-17的水平。试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司(IL-6型号:F017252, IL-10型号:F000147, IL-17型号:F002184)。

1.2.3 再生障碍性贫血严重程度评价

采用Camitta分型^[5]判断再生障碍性贫血严重

程度。重型再生障碍性贫血的标准如下:骨髓造血细胞成分<25%,血常规检测结果符合以下任意两条:中性粒细胞计数< $0.5 \times 10^9/L$,血小板计数< $20 \times 10^9/L$,网织红细胞计数< $20 \times 10^9/L$ 。未达重型再生障碍性贫血标准的患者为轻型。

1.2.4 再生障碍性贫血预后随访

入组患者均完成12个月随访,随访截止时间为2024年3月。随访方式为门诊复查或电话回访,随访终点事件为发生急性复发或死亡。患者发生终点事件或完成12个月随访则终止随访。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析处理数据,计量资料均符合正态分布,用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,并采用 t 检验,采用Pearson检验分析Blimp-1表达与Treg、Th17的相关性;采用预后不良发生率描述预后情况,采用K-M曲线进行两组间预后不良发生率的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血Blimp-1表达及Treg、Th17数目比较

观察组外周血Blimp-1表达水平及Treg数目、Treg/Th17比值低于对照组,Th17数目高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 观察组和对照组外周血Blimp-1表达及Treg、Th17数目比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	Blimp-1表达	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17
观察组	140	0.63±0.07	5.32±0.42	1.85±0.22	2.88±0.36
对照组	110	1.00±0.12	6.94±0.55	1.37±0.19	5.07±0.71
<i>t</i> 值		30.483	26.407	18.169	31.689
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组和对照组血清Treg和Th17细胞因子水平比较

观察组血清IL-10水平低于对照组,IL-6、IL-17水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 观察组外周血Blimp-1表达与Treg、Th17的相关性

观察组外周血Blimp-1表达水平与Treg数目、Treg/Th17比值、IL-10水平呈正相关($r=0.351$ 、 0.376 、 0.328 , $P < 0.05$),与Th17数目及IL-6、IL-17水平呈负相关($r=-0.338$ 、 -0.409 , $P < 0.05$)。

表2 观察组和对照组血清Treg和Th17细胞因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$, pg/mL

Table 2 Comparison of serum Treg and Th17 cytokine levels between observation group and control group $(\bar{x} \pm s)$, pg/mL

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-10	IL-17
观察组	140	14.31±1.62	159.25±21.32	151.32±19.37
对照组	110	11.09±1.24	208.72±25.52	119.25±13.42
<i>t</i> 值		17.249	16.834	15.101
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 观察组中轻型与重型患者外周血Blimp-1表达及Treg、Th17数目比较

观察组中重型患者的外周血Blimp-1表达水平及Treg数目、Treg/Th17比值低于轻型患者,Th17数目高于轻型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 观察组中轻型与重型患者外周血Blimp-1表达及Treg、Th17数目比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of Blimp-1 expression and Treg and Th17 numbers in peripheral blood between mild and severe patients in observation group $(\bar{x} \pm s)$

病情	<i>n</i>	Blimp-1表达	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17
轻型患者	78	0.78±0.09	6.15±0.65	1.61±0.21	3.82±0.51
重型患者	62	0.44±0.06	4.28±0.41	2.15±0.26	1.99±0.23
<i>t</i> 值		25.563	19.738	13.596	26.201
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 观察组中轻型与重型患者血清Treg和Th17细胞因子水平比较

观察组中重型患者的血清IL-10水平低于轻型患者,IL-6、IL-17水平高于轻型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 观察组中轻型与重型患者血清Treg和Th17细胞因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of serum Treg and Th17 cytokine levels between mild and severe patients in observation group $(\bar{x} \pm s)$

病情	<i>n</i>	IL-6	IL-10	IL-17
轻型患者	78	12.94±1.68	180.57±24.58	129.44±17.75
重型患者	62	16.03±1.92	132.43±19.35	178.85±23.15
<i>t</i> 值		10.145	12.603	14.291
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 观察组中不同外周血Blimp-1表达水平患者的预后比较

随访过程中,观察组共33例发生预后不良、发生率为23.57%。根据观察组患者外周血Blimp-1

表达水平的中位数将其分为表达水平 \geq 中位数的 *Blimp-1* 高表达患者和表达水平 $<$ 中位数的 *Blimp-1* 低表达患者,经 K-M 曲线分析可知:观察组中 *Blimp-1* 高表达患者的预后不良发生率低于 *Blimp-1* 低表达患者,差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=5.019, P<0.05$)。见图 1。

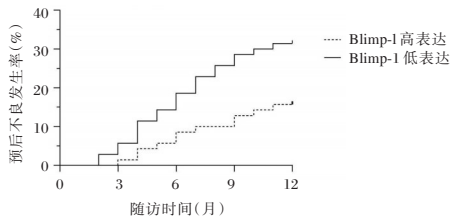


图 1 观察组中不同外周血 *Blimp-1* 表达水平患者预后比较的 K-M 曲线

Figure 1 K-M curve of prognosis comparison between patients with different peripheral blood *Blimp-1* expression levels in the observation group

3 讨论

再生障碍性贫血的发病与免疫功能紊乱密切相关,自身免疫系统攻击造血系统会导致造血干细胞损伤、造血微环境异常,最终引起全血细胞减少^[6-7]。CD4+T 细胞是机体免疫应答的调控中心,CD4+T 细胞亚群 Treg 和 Th17 数量改变和功能异常会导致免疫应答紊乱,进而导致免疫系统攻击自身组织并引起多种自身免疫性疾病的发生^[8-10]。

Blimp-1 是调节 Treg 细胞和 Th17 细胞分化成熟的转录因子之一,其含有锌指结构域,能够与 DNA 结合并发挥转录抑制作用。多项自身免疫性疾病的相关研究证实,*Blimp-1* 通过促进 Treg 细胞分化、抑制 Th17 细胞分化发挥免疫抑制效应,*Blimp-1* 表达降低导致其免疫抑制效应减弱,进而导致变应性鼻炎、溃疡性结肠炎、哮喘等自身免疫性疾病^[3-4,11]。再生障碍性贫血相关的基础研究结果显示:与对照小鼠比较,腹腔注射干扰素- γ 和白消安制备的再生障碍性贫血小鼠中 *Blimp-1* 表达水平降低^[2,12]。本研究结果显示:与健康对照者比较,再生障碍性贫血患者外周血中 *Blimp-1* 的表达水平降低,这一临床样本检测结果与动物实验结果一致^[2,12]。提示 *Blimp-1* 表达降低与再生障碍性贫血的发病相关,与之相关的可能机制是 *Blimp-1* 表达降低导致自身免疫应答紊乱并攻击造血系统、引起全血细胞减少。

在再生障碍性贫血的发生发展过程中存在 Treg/Th17 失衡^[13-14]。Treg 分泌的 IL-10 具有免疫

抑制效应,能够抑制自身免疫应答、减轻组织损伤;Th17 分泌的 IL-6、IL-17 具有促炎效应,能够增强自身免疫应答、引起组织损伤。相关临床研究资料显示:再生障碍性贫血患者体内 Treg 细胞分化受抑制、Th17 细胞分化增强,即 Treg/Th17 的平衡向 Th17 偏移^[15-16]。本研究结果显示:与健康对照者比较,再生障碍性贫血患者 Treg 数目及相应细胞因子 IL-10 水平均降低,而 Th17 细胞数目及相应细胞因子 IL-6、IL-17 水平均增加,与既往研究^[13-14]中再生障碍性贫血患者 Treg/Th17 失衡的结果一致。

Treg 和 Th17 细胞的分化成熟受到 *Blimp-1* 的调控,*Blimp-1* 促进 Treg 分化及相应细胞因子表达,抑制 Th17 分化及相应细胞因子表达。本研究通过相关性分析证实,再生障碍性贫血患者体内 *Blimp-1* 的表达与 Treg 细胞数目及相应细胞因子 IL-10 水平呈正相关,而与 Th17 细胞数目及相应细胞因子 IL-6、IL-17 水平呈负相关。提示在再生障碍性贫血的发病过程中,*Blimp-1* 调控 Treg/Th17 平衡,*Blimp-1* 表达降低可能导致 Treg/Th17 平衡向 Th17 偏移,进而造成自身免疫应答紊乱并攻击造血系统、引起全血细胞减少。另有研究资料显示,Treg/Th17 失衡与再生障碍性贫血的病情加重及预后恶化相关^[15-16]。本研究结果显示:重型再生障碍性贫血患者的外周血 *Blimp-1* 表达低于轻型患者,*Blimp-1* 低表达的再生障碍性贫血患者预后较 *Blimp-1* 高表达患者恶化。以上结果提示 *Blimp-1* 表达降低与再生障碍性贫血病情加重及预后不良有关。

综上所述,外周血 *Blimp-1* 表达降低可能导致再生障碍性贫血患者 Treg/Th17 失衡、病情加重及预后不良。

参考文献

- [1] Kim N, Choi YJ, Lee ST, et al. Unraveling trajectories from aplastic anemia to hematologic malignancies: genetic and molecular insights[J]. *Front Oncol*, 2024, 13(14):1365614.
- [2] 陈启慧,王健,林少汾,等. *Blimp-1* 表达低下与再生障碍性贫血发病的相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(5):1447-1452.
- [3] 张建,李同丽. B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1 在变应性鼻炎中的作用研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1):65-68.
- [4] Xiu W, Chen Y, Chen Q, et al. Sauchinone attenuates inflammatory responses in dendritic cells via *Blimp-1* and ameliorates dextran sulfate sodium (DSS) - induced colitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(4):902-908.

- [5] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1):1-5.
- [6] Shao Y, Liu B, He L, et al. Molecular mechanisms underlying the role of HLA-DQ in systemic immune activation in severe aplastic anemia[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2023, 98:102708.
- [7] 史小莺, 屈明利, 张栩静. TPO、IL-1 及 MRE11 在再生障碍性贫血患儿中检测意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 979-982.
- [8] Śledzińska A, Vila de Mucha M, Bergerhoff K, et al. Regulatory T Cells Restrain Interleukin-2- and Blimp-1-Dependent Acquisition of Cytotoxic Function by CD4(+) T Cells[J]. *Immunity*, 2020, 52(1):151-166.
- [9] Koenig A, Vaeth M, Xiao Y, et al. NFATc1/alphaA and Blimp-1 Support the Follicular and Effector Phenotype of Tregs[J]. *Front Immunol*, 2022, 6(12): 791100.
- [10] Ogawa C, Bankoti R, Nguyen T, et al. Blimp-1 Functions as a Molecular Switch to Prevent Inflammatory Activity in Foxp3(+) RORgammat(+) Regulatory T Cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(1):19-28.
- [11] Wang SR, Hu RD, Ma M, et al. FoxO1 suppresses IL-10 producing B cell differentiation via negatively regulating Blimp-1 expression and contributes to allergic asthma progression[J]. *Mucosal Immunol*, 2022, 15(3):459-470.
- [12] Huang L, Huang J, Tang N, et al. Insufficient phosphorylation of STAT5 in Tregs inhibits the expression of BLIMP-1 but not IRF4, reduction the proportion of Tregs in pediatric aplastic anemia[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5):e26731.
- [13] Liu Z, Chen L, Xiong D, et al. Salidroside affects the Th17/Treg cell balance in aplastic anemia via the STAT3/HIF-1alpha/RORgammat pathway[J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2225868.
- [14] Li JP, Wu KH, Chao WR, et al. Alterations of mesenchymal stem cells on regulating Th17 and Treg differentiation in severe aplastic anemia[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(2): 553-566.
- [15] Zhang J, Liu T, Duan Y, et al. Single-cell analysis highlights a population of Th17-polarized CD4(+) naive T cells showing IL6/JAK3/STAT3 activation in pediatric severe aplastic anemia[J]. *J Autoimmun*, 2023, 136:103026.
- [16] 王蕊, 董彩丽, 赵云婷, 等. Treg/Th17 细胞失衡及相关细胞因子表达水平与再生障碍性贫血的关系分析[J]. 河北医学, 2020, 26(10):1738-1742.

(上接第 1133 页)

- [9] Rodriguez F, Harrington RA. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes[J]. *New Eng J Med*, 2021, 384(5):452-460.
- [10] 侯维维, 郭良敏, 巫文丽. 稳心颗粒联合利伐沙班片治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(13):2393-2398.
- [11] Schroeder L, Kuelshammer M, Dolscheid-Pommerich R, et al. NT-proBNP and Zlog-transformed NT-proBNP values predict extubation failure in critically ill neonates with pulmonary hypertension and ventricular dysfunction[J]. *Pediatric Pulmonol*, 2023, 58(1):253-261.
- [12] 穆利英, 吴昱, 孟帅, 等. 纤维蛋白原与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2):23-26.
- [13] 孙丹, 张京京, 王成福, 等. 达比加群与华法林治疗急性心肌梗死合并左心室血栓形成的临床疗效[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(9):788-793.
- [14] 王秀艳, 王立波, 石晶, 等. 利伐沙班治疗急性冠脉综合征合并糖尿病患者的疗效及安全性[J]. 广西医学, 2020, 42(6):707-710.
- [15] 李庆勇, 汤宝鹏, 牛锁成, 等. 利伐沙班与达比加群治疗房颤合并急性冠脉综合征患者 PCI 后的有效性和安全性对比[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1):1-4.

(上接第 1137 页)

- [8] 赵小燕, 李京洲, 杨喜永, 等. 化脓性脑膜炎患儿血清和脑脊液 hs-CRP、S-100β、NSE 及 BMP 的临床意义[J]. 中国热带医学, 2018, 18(4):391-394.
- [9] Enriquez CM, Chisholm KH, Madden LK, et al. Glasgow Coma Scale: Generating Clinical Standards[J]. *J Neurosci Nurs*, 2019, 51(3):142-146.
- [10] 孙雁, 冯丽梅, 邵明秀. 中枢神经系统感染急性期患儿脑脊液中 P 物质与 IGF-2 和 ICAM-1 及 TNF-α 的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3):443-447.
- [11] 王茂壮, 张昱, 张芳, 等. 新生儿 GBS 感染所致化脓性脑膜炎血清和脑脊液中 IGF-1、IGF-2、炎症因子表达水平及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(13):1701-1704.
- [12] Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):386.
- [13] 李星, 张志刚, 林慧卿, 等. HBP 联合 PCT 在中枢神经系统感染患儿的诊断价值[J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(5):591-597.
- [14] 郑凌寒, 朱巍, 金珍蕾. 脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(4):493-496.

急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化预测因素

王一¹ 孙中武² 杨玉红¹ 周霞^{2*}

[摘要] **目的** 研究急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化预测因素。**方法** 选取安徽医科大学附属医院滁州医院(滁州市第一人民医院)神经内科三病区2020年1月至2023年9月收治的114例急性缺血性卒中并给予静脉溶栓治疗的患者为研究对象。依据是否发生出血转化分为观察组(发生HT, 12例)、对照组(未发生HT, 102例)。比较两组患者的一般资料与临床资料,将有统计学差异的变量纳入影响急性缺血性卒中出血转化的多因素分析中,应用受试者工作特征曲线(ROC)来检验预测因素的效能。**结果** 两组NIHSS评分、年龄、术前抗血小板治疗比例比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,NIHSS评分与急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化呈明显正相关($OR=1.140, P<0.05$)。NIHSS评分预测HT的ROC曲线下面积0.79,敏感度为83%,特异度为64%,约登指数为0.47。**结论** NIHSS评分可能是急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化的独立预测因子。

[关键词] 急性缺血性卒中;静脉溶栓;出血转化

Study on predictive factors of hemorrhagic transformation in intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

WANG Yi¹, SUN Zhongwu², YANG Yuhong¹, ZHOU Xia^{2*}

(1. Department of Neurology, Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou, Anhui, China, 239001; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230022)

[ABSTRACT] **Objective** To study the predictive factors for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. **Methods** A total of 114 patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis in the Neurology Department of the Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University (Chuzhou First People's Hospital) from January 2020 to September 2023 were selected as the research subjects. They were divided into observation group (HT, 12 cases) and control group (no HT, 102 cases) according to whether bleeding transformation occurred. The general and clinical data of the two groups of patients were compared, variables with statistically significant differences were included in the multifactor analysis affecting hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke, the efficacy of predictive factors was tested using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences in NIHSS score, age, and preoperative antiplatelet therapy proportion between the observation group and the control group ($P<0.05$). Multifactor Logistic regression analysis showed a significant positive correlation between NIHSS score and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis ($OR=1.140, P<0.05$). The area under ROC curve of NIHSS score predicted HT was 0.79, with a sensitivity of 83%, specificity of 64%, and Youden index of 0.47. **Conclusion** NIHSS score may be an independent predictive factor for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020031);滁州市科技计划项目(2022ZD010);滁州市卫生健康科研项目(2022002)

作者单位:1. 安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)神经内科,安徽,滁州 239001

2. 安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽,合肥 230022

*通信作者:周霞, E-mail: zxfenzi@163.com

卒中是因脑血管阻塞或破裂导致神经功能障碍的一类疾病。据《全国第三次死因回顾抽样调查报告》,卒中是我国居民第一位致死病因^[1-2]。而急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)占卒中整体的大部分比例^[3],具有发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高的特点,严重威胁我国居民的健康。AIS目前公认的最有效的治疗是时间窗内血管开通治疗,这其中包括静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)治疗和动脉机械取栓(Mechanical thrombectomy, MT)治疗。其中,MT为急诊介入手术,只适用于急性大血管闭塞性AIS患者。而IVT适用于大部分AIS患者,且操作简单,是临床上应用最广的AIS的治疗方法。但IVT是一项风险性治疗,在可能获益的同时,也存在一系列治疗并发症。AIS后的出血转化(hemorrhagic transformation, HT)指的是梗死闭塞血管血流恢复导致的颅内出血,可以发生在梗死灶内,也可以发生在颅内远隔部位。相较于IVT所致的颅外其他部位出血,HT是临床上最担心出现的并发症,极有可能导致症状加重,与预后不良密切相关。因此,研究急性缺血性卒中静脉溶栓HT预测因素有助于治疗前评估患者,提升相关指标关注度,可以用于指导临床,改善医疗质量。目前国内有一些急性缺血性卒中静脉溶栓HT预测模型^[4-6],但观察的指标较少。本研究分析IVT患者相关检验指标等数十个观察指标的病史和辅助检查指标,研究出HT预测因子,指导IVT患者的综合管理。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)神经内科三病区2020年1月至2023年9月收治的114例接受阿替普酶静脉溶栓且未行血管内治疗的缺血性卒中患者为研究对象。

纳入标准:①符合《中国急性缺血性卒中诊治指南2018》AIS诊断标准^[7];②有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状;③症状出现时间<4.5小时,或发病时间不明经多模式影像评估有低灌注/核心梗死不匹配;④年龄≥18岁;⑤患者或家属签署知情同意书。排除标准:①颅内出血(包括脑实质出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下/外血肿等);②既往颅内出血史;③近3个月有严重头颅外伤或脑卒中史;④颅内肿瘤、巨大颅内动脉瘤;⑤近3个月

内有颅内或椎管内手术;⑥近2周内有大型外科手术;⑦近3周内有胃肠或泌尿系统出血;⑧活动性内脏出血;⑨主动脉弓夹层;近1周内有不压迫止血部位的动脉穿刺;⑩血压升高:收缩压≥180 mmHg或舒张压≥100 mmHg;⑪急性出血倾向,包括血小板计数<100×10⁹/L或其他情况;⑫24小时内接受过低分子肝素治疗;⑬口服抗凝剂且INR>1.7或PT>15秒;⑭48小时内使用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂,或各种实验室检查异常(如APTT、INR、血小板计数、ECT、TT或Xa因子活性测定等);⑮血糖<2.8 mmol/L或>22.22 mmol/L。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法

所有入组患者均接受阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, S20160055,规格:50 mg/瓶或20 mg/瓶)静脉溶栓治疗。常规总用量为0.9 mL/kg(最大用量为90 mg),部分病情严重或存在相对禁忌证者给予用量0.6 mL/kg。药物0.9%生理盐水混合为1 mg/mL溶液。10%药量1分钟内静脉推注,剩余90%药量持续静脉泵入1小时。

1.2.2 评价方法

1.2.2.1 分组方法 依据溶栓后复查头颅CT是否发生HT分为2组:发生HT组,共12例,设为观察组;未发生HT组,共102例,设为对照组。

1.2.2.2 观察指标 性别、年龄、体重、体重指数(Body Mass Index, BMI)、个人史(卒中史、吸烟、饮酒)、合并症(高血压、糖尿病、房颤、冠心病)、溶栓前用药情况(抗血小板聚集、抗凝、他汀)、溶栓前神经功能评估[美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、吞咽评分]、溶栓药物用量(0.9 mg/kg或0.6 mg/kg)、病变血管部位(前循环或后循环)、溶栓前血压、溶栓前血液检验指标(白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞、血小板计数、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、肌酐、尿酸、胱抑素C(cystatin C, CysC)、肌酸激酶、国际化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原、血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)]、溶栓后24小时内空腹血液检验指标[空腹血糖(glucose, GLU)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇

(highdensity lipoprotein cholesterol, HDL-C)]。

1.3 统计学处理

应用统计软件 SPSS 27.0 对数据进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述;应用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,用卡方检验;应用二分类单因素 Logistic 回归分析急性缺血性卒中静脉溶栓预后分别与各因素间的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价其预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

观察组 NIHSS 评分、年龄、溶栓前抗血小板聚集治疗比例显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组性别、体重、BMI、卒中史、吸烟、饮酒、合并症(高血压、糖尿病、房颤、冠心病)、溶栓前用药情况(抗凝、他汀)、阿替普酶用量、病变血管部位、溶栓前血压、溶栓前血液检验指标[白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞、血小板计数、RDW、肌酐、尿酸、CysC、肌酸激酶、INR、纤维蛋白原、血浆 D-D)、溶栓后 24 小时内空腹血液检验指标(TC、LDL-C、HDL-C)比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 影响急性缺血性卒中静脉溶栓 HT 的回归分析

将单因素分析中有统计学意义的变量设为自变量,将是否出现静脉溶栓 HT 设为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。具体赋值方案见表 2。多因素分析结果提示,NIHSS 评分与急性缺血性卒中静脉溶栓 HT 正相关 ($P < 0.05$)。NIHSS 评分是急性缺血性卒中静脉溶栓 HT 的独立预测因子。见表 3。

2.3 预测因子的效能检验

受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)显示:该预测模型 ROC 曲线下面积 0.79,敏感度为 0.83%,特异度为 0.64%,约登指数为 0.47。见图 1。

3 讨论

AIS 是严重威胁我国居民健康的疾病,中外指南一致推荐发病 4.5 h 内或发病时间不明在多模式影像指导下给予阿替普酶静脉溶栓是一项有效的治疗方法^[7]。然而,AIS 静脉溶栓后仍有相当一部分出现短期的神经功能恶化^[8],这一几率可能高达 11%~42%^[9]。导致患者预后不良的重要原因是

表 1 两组一般资料及检验指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of general data and test indicators

between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	观察组 ($n=12$)	对照组 ($n=102$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	75.42±9.62	67.60±11.61	2.241	0.027
性别(男性占比)	6(50.00)	66(64.70)	1.119	0.318
体重	64.42±11.56	66.51±11.45	-0.597	0.552
BMI	24.06±2.52	24.32±3.11	-1.276	0.783
卒中史	5(41.66)	29(28.43)	0.899	0.343
吸烟史	2(16.66)	37(36.27)	1.834	0.176
饮酒史	0(0.00)	23(22.54)	3.390	0.066
合并高血压	11(91.66)	90(88.23)	0.125	0.724
合并糖尿病史	3(25.00)	40(39.21)	0.924	0.337
合并房颤	4(33.33)	18(17.64)	1.696	0.193
合并冠心病	2(16.66)	15(14.07)	0.033	0.857
抗血小板聚集	5(41.66)	16(15.68)	4.823	0.028
抗凝	0(0.00)	1(0.98)	0.119	0.730
他汀	1(8.33)	8(7.84)	0.004	0.953
NIHSS 评分	11.00±7.58	5.13±4.93	2.619	0.022
GCS 评分	13.25±2.63	14.48±1.62	-1.592	0.138
吞咽评分	1.75±1.55	1.23±0.77	1.159	0.270
阿替普酶用量 (0.9 mg/kg 占比)	12(100.00)	99(97.05)	0.745	0.388
病变血管部位 (前循环占比)	11(91.66)	72(70.58)	2.409	0.121
溶栓前收缩压	145.00±20.09	150.28±22.33	-0.783	0.435
溶栓前舒张压	81.08±14.67	84.81±11.61	-1.023	0.308
白细胞计数	7.23±1.50	7.01±2.64	0.271	0.787
中性粒细胞计数	4.23±1.75	4.53±1.98	-0.498	0.619
中性粒细胞/ 淋巴细胞	3.26±4.32	3.70±5.56	-0.263	0.793
血小板计数	172.82±39.78	191.97±62.07	-0.999	0.320
RDW	42.50±2.10	42.20±3.09	0.309	0.758
肌酐	72.27±19.59	75.89±25.60	-0.343	0.733
尿酸	354.92±115.56	349.48±93.47	0.186	0.853
CysC	0.95±0.20	0.94±0.26	0.198	0.843
肌酸激酶	106.98±58.02	97.93±67.78	0.443	0.658
INR	1.02±0.98	1.04±0.21	-0.299	0.766
纤维蛋白原	2.74±1.16	2.78±0.84	-0.175	0.862
D-D(mg/L)	0.63±0.60	0.79±1.65	-0.326	0.745
空腹血糖(mmol/L)	5.98±1.49	6.18±2.57	-0.265	0.791
TC(mmol/L)	3.87±1.07	4.27±1.02	-1.250	0.214
LDL-C(mmol/L)	2.15±0.85	2.56±0.77	-1.667	0.098
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.21	1.09±0.27	1.024	0.308

表 2 赋值方案

Table 2 assignment plan

编号	变量	赋值方案
X1	NIHSS 评分	实际值
X2	年龄	实际值
X3	溶栓前抗血小板聚集治疗	1=是;0=否
Y	静脉溶栓 HT	1=是;0=否

IVT 可能导致出血、血管神经源水肿等不良反应^[10],其中最主要的是 HT。HT 是 IVT 预后短期神经功能恶化的最重要原因。HT 除了溶栓药物的不

表3 急性缺血性卒中静脉溶栓预后的二分类多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3 Results of binary univariate Logistic regression analysis of prognosis of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

因素	β	SE	Wald	P值	OR值	95% CI
NIHSS评分	0.131	0.044	9.007	0.003	1.140	1.047~1.242

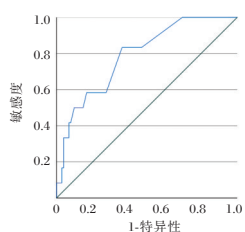


图1 预测因子的ROC曲线
Figure 1 ROC curves for predictors

不良反应以外,还包括患者本身情况和综合管理等诸多原因所致。所以,研究 AIS 静脉溶栓 HT 预测因素可以筛选出高危人群的同时,可以指导治疗前后对患者的全面而优质的管理,改善其预后。

本研究对 114 例 AIS 行静脉溶栓治疗的患者的人口学特征、个人史、疾病史、神经功能评估、病变血管、溶栓前后检验指标等诸多因素进行回顾性研究。单因素回归分析结果显示年龄、溶栓前抗血小板聚集治疗比例与 AIS 静脉溶栓预后具有相关性,但这 2 个因素不在多因素回归方程中,故并不是独立预测因子。高龄患者,动脉粥样硬化比例和严重程度更高,脑白质疏松发生率可能更高^[11],而后者可能导致血脑屏障受损以及血管内皮功能障碍,增加 HT 风险^[12]。

2013 年美国 AIS 指南就将年龄 ≥ 80 岁作为阿替普酶溶栓禁忌。2018 年中外指南年龄已不是阿替普酶溶栓绝对禁忌了,但年龄 ≥ 80 岁为相对禁忌。而对于尿激酶静脉溶栓,2018 年中国指南仍将年龄 ≥ 80 列为禁忌证。由此可见,高龄患者 IVT 存在一定风险。但不能因此否认高龄患者 IVT 的获益,第三次国际卒中试验(the third International Stroke Trial, IST-3)提示了年龄的 >80 岁相较于年龄 <80 岁的 AIS 患者 IVT 获益更多^[13]。本研究提示高龄和 IVT 治疗 HT 存在相关性,并非独立危险因素,高龄患者行 IVT 治疗时,需更加严密监测神经功能变化,及时发现及时干预。同时,本研究提示 IVT 前应用抗血小板聚集治疗与 HT 存在相关性,但不是独立预测因子。国内一项大样本研究^[14]发现 IVT

前常规抗血小板治疗的人群往往年龄更大、NIHSS 评分更高,校正混杂因素后,发现 IVT 前抗血小板治疗与 HT 并无相关性。所以对于正在行抗血小板治疗的患者,如需 IVT 仍该积极治疗,因为人群可能存在其他危险因素,需严密监测 HT 的发生。

多因素回归分析显示 NIHSS 评分是 AIS 患者 IVT 治疗 HT 的预后独立预测因子,敏感度为 83%,特异度为 64%。这一结果与既往研究^[15-16]基本相符。高 NIHSS 评分通常提示梗死面积较大,累计血管供血范围比较大,血管闭塞时发生一系列病理生理机制导致血脑屏障破坏更为严重、血管通透性增加。当 IVT 获得闭塞血管再通时,再灌注损伤导致 HT 发生。因此,对于 IVT 前 AIS 患者的 NIHSS 评分应该尤其关注。对于高 NIHSS 评分患者,IVT 决策应更加谨慎,且治疗后监测应更为严密。既往研究^[17]提示围治疗期高血压、高血糖是 HT 独立危险因素,但本研究提示无相关性,可能因为本中心为对围治疗期的血糖、血压管理严格,研究对象血糖、血压均在正常值区间附近。当然,本研究为单中心、回顾性研究,样本量不大,可能存在回忆偏倚。期待多中心、大样本、前瞻性研究的指导临床。

综上所述,本研究结果显示 NIHSS 评分是 AIS 患者 IVT 治疗后 HT 独立预测因子,可以为提升 AIS 静脉溶栓医疗质量提供一些帮助。

参考文献

- [1] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2429-2437.
- [2] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [3] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5): 272-281.
- [4] 张丽荣,孟玲玲,武俊波,等.阿替普酶溶栓后出血的危险因素探究 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(5): 579-582.
- [5] 王治国,富奇志.急性脑梗死患者静脉溶栓后出血不良事件发生的影响因素 [J]. *航空航天医学杂志*, 2023, 31(5): 548-550.
- [6] 李天保,胡幼霞,麦维铸.急性脑梗死患者静脉溶栓后出血的影响因素 [J]. *中外医学研究*, 2023, 21(3): 155-158.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

(下转第 1151 页)

阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对老年抑郁症患者BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平的影响

杜颖¹ 李旭丹^{1*} 张士巧¹ 马占平²

[摘要] **目的** 分析阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对老年抑郁症患者脑源性神经生长因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、成纤维细胞生长因子-22(FGF-22)和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平的影响。**方法** 选取2022年1月至2023年6月衡水市第七人民医院收治的老年抑郁症患者110例,采用随机数字表法分为A组(阿戈美拉汀联合安慰剂, $n=55$)以及B组(阿戈美拉汀联合文拉法辛, $n=55$),均连续进行治疗12周。比较两组治疗12周后临床疗效,比较两组治疗前、治疗12周后血清BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平、心率变异性指标、韦氏成人记忆量表(WMS-RC)评分,比较两组不同时间点汉密顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分。**结果** B组的临床总有效率高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,两组血清ACTH水平均降低,且B组低于A组,血清BDNF、5-HT、FGF-22水平、频域总值(TP)、正常RR间期标准差(SDNN)、高频(HF)、低频(LF)、WMS-RC各个评分均升高,且B组高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗3~12周后两组HAMD、PSQI评分均逐渐降低,且B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用阿戈美拉汀联合文拉法辛能够改善老年抑郁症患者心率变异性,调节患者神经系统相关因子水平提高患者认知功能的同时疗效显著。

[关键词] 文拉法辛;阿戈美拉汀;脑源性神经生长因子;5-羟色胺;成纤维细胞生长因子-22;促肾上腺皮质激素

Effects of agomelatine combined with venlafaxine and placebo on levels of BDNF, 5-HT, FGF-22 and ACTH in elderly patients with depression

DU Ying¹, LI Xudan^{1*}, ZHANG Shiqiao¹, MA Zhanping²

(1. Department of Psychiatry, Hengshui Seventh People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000; 2. Department of Psychology, Hengshui Seventh People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 05300)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of agomelatine combined with venlafaxine and placebo on the levels of brain-derived nerve growth factor (BDNF), serotonin (5-HT), fibroblast growth factor-22 (FGF-22) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in elderly patients with depression. **Methods** 110 elderly patients with depression were admitted to the Seventh People's Hospital of Hengshui City from January 2022 to June 2023. They were divided into two groups: group A (agomelatine combined with a placebo, $n=55$) and group B (agomelatine combined with venlafaxine, $n=55$) using the random number table method. All patients received continuous treatment for 12 weeks. The clinical efficacy after 12 weeks of treatment, levels of serum BDNF, 5-HT, FGF-22, ACTH, heart rate variability index, scores of the Wechsler Adult Memory Scale (WMS-RC) before and after 12 weeks of treatment, Hamilton Depression Scale (HAMD) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) at different time points were compared between the two groups. **Results** The clinical total effective rate in group B was higher than that in group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared to before treatment, the levels of serum ACTH in both groups decreased. Additionally, the lev-

基金项目:河北省中医药管理局科技计划项目(2020541)

作者单位:1.衡水市第七人民医院精神科,河北,衡水 053000

2.衡水市第七人民医院心理一科,河北,衡水 053000

*通信作者:李旭丹, E-mail: 18503186092@163.com

els of serum BDNF, 5-HT, FGF-22, total value of frequency domain (TP), standard deviation of normal RR interval (SDNN), high frequency (HF), low frequency (LF) and WMS-RC all increased in group B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared to before treatment, after 3 to 12 weeks of treatment, the scores of HAMD and PSQI in both groups gradually decreased. The difference in group B was lower than that in group A ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of agomelatine and venlafaxine could enhance the heart rate variability, regulate levels of nervous system related factors, improve sleep quality, reduce depression, and enhance cognitive function.

[KEY WORDS] Venlafaxine; Agomelatine; BDNF; Serotonin; FGF-22; Corticotrophin; ACTH

老年抑郁症患者在临床上较为普遍,其危害不可忽视,若未得到有效的治疗,病情加重将严重影响患者的身心健康^[1-2]。阿戈美拉汀是褪黑激素 MT1 和 MT2 受体激动剂,兼具拮抗 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体作用,具有良好的生物节律功能以及安全性;文拉法辛则属于一种抑制 5-HT、去甲肾上腺素重吸收的药剂,具有抗焦虑和抑郁的作用^[3]。研究^[4]证实,阿戈美拉汀、文拉法辛二者单独治疗,能够有效抗抑郁。齐龙涛^[5]研究发现,应用阿戈美拉汀+文拉法辛治疗,可改善抑郁症患者抑郁状态。脑源性神经生长因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是人体大脑内合成的重要蛋白质,具有保护神经元细胞的功能。近期相关研究^[6]发现,成纤维细胞生长因子-22 (Fibro-blast growth factor-22, FGF-22) 与形成海马神经元兴奋性突触的过程有关。促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) 则在神经内分泌网络系统中具有重要作用,参与抑郁症的发生发展过程。本研究旨在分析阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对患者 5-HT、BDNF、FGF-22、ACTH 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月衡水市第七人民医院收治的老年抑郁症患者 110 例,取得患者家属知情同意后,分为 A 组 (阿戈美拉汀联合安慰剂, $n=55$) 以及 B 组 (阿戈美拉汀联合文拉法辛, $n=55$)。分组方法:随机数字表法, A 组体质量指数 (Body mass index, BMI 平均 (22.17 ± 1.22) kg/m²; 年龄平均 (72.01 ± 1.78) 岁; 病程平均 (3.97 ± 0.52) 年; 男 29 例, 女 26 例; 病情严重程度: 轻度 29 例、中度 17 例、重度 9 例。 B 组 BMI 平均 (22.21 ± 1.25) kg/m²; 男 31 例, 女 24 例; 病程平均 (4.12 ± 0.55) 年; 年龄平均 (71.93 ± 1.59) 岁; 病情严重程度: 轻度 31 例、中度

16 例、重度 8 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准》^[7]中关于抑郁症的相关内容者; 年龄超过 65 岁者; 神志清楚, 能够配合医生进行相应的处理及检查者等。排除标准:合并内分泌系统严重疾病者; 对本研究所使用的药物过敏或不耐受者; 合并恶性肿瘤疾病者; 合并药物成瘾史者; 有自杀倾向者等。本研究获衡水市第七人民医院医学伦理研究委员会批准。

1.2 方法

A 组予以江苏豪森药业集团有限公司生产的阿戈美拉汀 (规格: 25 mg, 国药准字 H20143375) 睡前口服治疗, 25 mg/次, 1 次/d, 联合安慰剂进行口服治疗; B 组则予以阿戈美拉汀睡前口服治疗, 25 mg/次, 1 次/d, 联合海南慧谷药业有限公司生产的文拉法辛 (国药准字 H20243070, 规格: 75 mg) 早餐后口服治疗, 75 mg/次, 1 次/d。两组均连续进行治疗 12 周。A 组安慰剂与 B 组中文拉法辛的外观且给药方案、服药时间完全一致。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗 12 周后, 根据汉密顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分^[8]减分率评估两组临床疗效, $[(\text{治疗前}-\text{治疗 12 周后})\text{评分}/\text{治疗前得分}]\times 100\% = \text{减分率}$, 减去的分数率 $>75\%$ 为痊愈; 减去的分数率 $\geq 50\%$ 、 $\leq 75\%$ 为显效; 减去的分数率 $\geq 25\%$ 、 $< 50\%$ 为有效; 减去的分数率 $< 25\%$ 为无效。总有效率 = $1 - \text{无效率}$ 。

1.3.2 血清 BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH 水平

治疗前、治疗 12 周后, 抽取患者 2 mL 空腹静脉血, 并分离取得血清 (以 2 500 r/min 作为离心的转速, 以 8 r 作为离心半径, 以 10 min 作为离心的时间), 采用全自动生化分析仪 KEA-TR100 型测定血清 BDNF、5-HT、FGF-22 和 ACTH 水平, 仪器生产公司为武汉尚宜康健科技有限公司。

1.3.3 心率变异性指标

治疗前、治疗12周后,应用肌电诱发电位仪CMS6600型检测患者正常RR间期标准差(Standard deviation of all sinus R-R intervals, SDNN)、频域总值(Total value of frequency domain, TP)、低频(Low-frequency, LF)和高频(High-frequency, HF)水平,仪器生产公司为康泰医学系统(秦皇岛)股份有限公司。

1.3.4 HAMD评分^[8]

治疗前、治疗3、6和12周后,患者抑郁情绪应用HAMD评分进行评估,总分0~68分,分值越高,抑郁情绪越严重。

1.3.5 匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[9]评分

治疗前、治疗3、6和12周后,患者睡眠质量应用PSQI评分进行评估,总分0~21分,分值越高,睡眠质量越差。

1.3.6 韦氏成人记忆量表(Wechsler memory scale-revised in China, WMS-RC)^[10]评分

治疗前、治疗12周后,患者认知功能应用WMS-RC评分进行评估:延迟记忆、即刻记忆、延迟视觉记忆、视觉记忆,各个项目评分范围0~40分,患者得分越高则意味着其认知功能就更好。

1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行比较;计量资料(符合正态分布)用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较

予以独立样本 t 检验,组内比较予以配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗12周后,B组临床总有效率高高于A组,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	痊愈	显效	有效	无效	总有效
A组	55	23(41.82)	15(27.27)	7(12.73)	10(18.18)	45(81.82)
B组	55	28(50.91)	17(30.91)	8(14.55)	2(3.64)	53(96.36)
χ^2 值						5.986
P 值						0.014

2.2 两组血清BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平比较

治疗12周后较治疗前,B组血清ACTH水平低于A组,血清5-HT、BDNF、FGF-22水平高于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组心率变异性指标比较

治疗12周后较治疗前,B组SDNN、TP、LF、HF高于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组HAMD评分比较

较治疗前,治疗3~12周后两组HAMD评分均逐渐降低,且B组低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组血清BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of serum BDNF, 5-HT, FGF-22 and ACTH between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF($\mu\text{g/L}$)		5-HT(ng/mL)		FGF-22(ng/mL)		ACTH($\mu\text{g/dL}$)	
		治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
A组	55	22.76 \pm 5.54	40.65 \pm 5.57 ^a	86.65 \pm 7.76	96.65 \pm 9.51 ^a	175.76 \pm 17.52	188.43 \pm 12.53 ^a	16.76 \pm 3.43	7.93 \pm 1.18 ^a
B组	55	22.61 \pm 5.63	48.02 \pm 6.87 ^a	86.74 \pm 7.82	107.76 \pm 12.65 ^a	176.65 \pm 17.94	206.76 \pm 13.87 ^a	16.68 \pm 3.49	3.96 \pm 1.11 ^a
t 值		0.141	6.180	0.061	5.206	0.263	7.273	0.121	18.174
P 值		0.888	<0.001	0.952	<0.001	0.793	<0.001	0.904	<0.001

注:较同组治疗前,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组心率变异性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of heart rate variability between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDNN(ms)		TP(ms^2/Hz)		LF(ms^2/Hz)		HF(ms^2/Hz)	
		治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
A组	55	107.43 \pm 15.98	121.96 \pm 21.63 ^a	2917.87 \pm 23.54	3122.65 \pm 37.55 ^a	585.65 \pm 21.65	820.65 \pm 23.58 ^a	521.46 \pm 32.04	607.02 \pm 21.33 ^a
B组	55	106.50 \pm 15.95	137.01 \pm 24.72 ^a	2918.02 \pm 23.57	3383.01 \pm 38.01 ^a	586.76 \pm 22.62	918.04 \pm 24.65 ^a	516.19 \pm 31.98	634.02 \pm 30.45 ^a
t 值		0.305	3.398	0.033	36.139	0.263	21.173	0.863	5.386
P 值		0.761	0.001	0.973	<0.001	0.793	<0.001	0.390	<0.001

注:较同组治疗前,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组HAMD评分比较($\bar{x}\pm s$,分)Table 4 Comparison of scores of HAMD between the two groups ($\bar{x}\pm s$, minute)

组别	n	治疗前	治疗3周后	治疗6周后	治疗12周后
A组	55	33.85±4.67	28.65±3.43 ^a	20.54±2.43 ^{ab}	13.54±1.59 ^{abc}
B组	55	34.16±4.98	22.87±2.87 ^a	15.65±1.54 ^{ab}	8.65±0.83 ^{abc}
t值		0.337	9.585	12.606	20.219
P值		0.737	<0.001	<0.001	<0.001

注:较同组治疗前,^a $P<0.05$;较同组治疗3周后,^b $P<0.05$;较同组治疗6周后,^c $P<0.05$ 。

2.5 两组PSQI评分比较

较治疗前,治疗3~12周后B组PSQI评分低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组PSQI评分比较($\bar{x}\pm s$,分)Table 5 Comparison of scores of PSQI between the two groups ($\bar{x}\pm s$, minute)

组别	n	治疗前	治疗3周后	治疗6周后	治疗12周后
A组	55	18.65±2.12	14.87±1.17 ^a	10.32±0.84 ^{ab}	7.71±0.53 ^{abc}
B组	55	18.70±2.13	11.90±1.20 ^a	6.07±0.39 ^{ab}	4.31±0.52 ^{abc}
t值		0.123	13.142	34.033	33.960
P值		0.902	<0.001	<0.001	<0.001

注:较同组治疗前,^a $P<0.05$;较同组治疗3周后,^b $P<0.05$;较同组治疗6周后,^c $P<0.05$ 。

2.6 两组WMS-RC评分比较

治疗12周后较治疗前,B组WMS-RC各项评分高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

3 讨论

老年抑郁症主要表现为焦虑、睡眠障碍、认知功能障碍等临床特征,部分患者还存在自伤、自杀等行为。阿戈美拉汀拥有特殊的药理学机制,其通过对褪黑激素受体1及褪黑激素受体2产生拮抗作用,抑制5-HT,逆转老年抑郁症的生物节律,使之恢复同步化,发挥抗抑郁作用。但对于病情严重的老年抑郁症患者,单独使用药物治疗疗效不佳。因此,选择一种安全有效的药物治疗方案,对进一步改善老年抑郁症患者预后具有重要意义。

表6 两组WMS-RC评分比较($\bar{x}\pm s$,分)Table 6 Comparison of scores of WMS-RC between the two groups ($\bar{x}\pm s$, minute)

组别	n	即刻记忆		延迟记忆		视觉记忆		延迟视觉记忆	
		治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
A组	55	9.46±2.04	14.54±3.13 ^a	6.27±1.06	15.54±3.13 ^a	5.46±0.54	11.26±2.57 ^a	6.32±1.14	12.71±1.53 ^a
B组	55	9.13±1.96	22.19±4.98 ^a	6.54±1.25	21.63±3.05 ^a	5.39±0.55	17.72±3.64 ^a	6.27±1.19	16.31±2.62 ^a
t值		0.865	9.645	1.222	10.334	0.674	10.752	0.225	8.800
P值		0.389	<0.001	0.224	<0.001	0.502	<0.001	0.822	<0.001

注:较同组治疗前,^a $P<0.05$ 。

HAMD评分能反映老年抑郁症患者的抑郁情绪,PSQI评分则能够反映老年抑郁症患者的睡眠质量。通过对患者不同治疗时间段的治疗情况进行观察,能够对比出两组药物不同治疗方法对患者抑郁情况及睡眠质量的影响。因此笔者结合临床经验,选择治疗前、治疗3、6、12周作为HAMD、PSQI评分的观察时间节点。文拉法辛右旋体能抑制5-HT,左旋体则可以抑制去甲肾上腺素和5-HT,还可以迅速下调 β 受体,抑制神经元突触前膜的去甲肾上腺素、5-HT分泌,减少机体的 β -受体敏感性,起到抗抑郁的效果^[11]。本研究结果提示应用阿戈美拉汀联合文拉法辛能够缓解老年抑郁症患者睡眠质量,降低其抑郁情绪,提高患者认知功能的同时疗效显著。

老年抑郁患者的丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic pituitary adrenal axic, HPA)轴功能存在障碍,因此,容易引起机体氧化应激,导致ACTH水平增高,致使患者的内分泌代谢紊乱,加剧患者抑郁症状^[12]。相关研究^[13]发现,FGF-22参与了海马神经元兴奋性突触的形成,且老年抑郁症患者体内血清FGF-22明显降低。作为一类具有广泛表达的神经营养因子,BDNF水平表达在抑郁症发生及治疗过程中发挥重要作用,能够用于评估患者病情变化;而5-HT的降低同样与抑郁症的发生密切相关^[14]。本研究中,相较于A组,B组血清BDNF、5-HT、FGF-22水平、SDNN、TP、LF、HF更高,血清ACTH水平则更低。提示阿戈美拉汀联合文拉法辛应用能够改善老年抑郁症患者心率变异性,调节患者神经系统相关因子水平。分析发现,文拉法辛可通过阻断5-HT受体而发挥抗抑郁效应,加速去甲肾上腺素对突触前膜的5-HT“脱敏”过程,减少去甲肾上腺素的吸收,使阿戈美拉汀更快地发挥疗效,减少应激状态下的皮质酮含量,促进5-HT、BDNF、FGF-22水平的释放,在一定程度上减轻患者的抑郁情况^[15]。

综上所述,阿戈美拉汀联合文拉法辛应用能够改善老年抑郁症患者中心率变异性,调节患者神经系统相关因子水平,缓解其睡眠质量,降低其抑郁情绪,提高患者认知功能的同时疗效显著,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Chen TC, Zhang XM, Liu XY, et al. Comment on association between late-life depression or depressive symptoms and stroke morbidity in elders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 149(1): 80-82.
- [2] 张广华, 张长春, 窦丽蝶, 等. 艾司西酞普兰联合计算机化认知行为治疗对老年抑郁患者神经功能与抑郁焦虑的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(4): 659-662.
- [3] Akin O, Stephanie D, Yvonne F, et al. Participatory development of a home-based depression care model with lived experience older nigerians and their caregivers: a theory of change [J]. *Int J Geriatr psychiatry*, 2023, 38(11): e6019-e6019.
- [4] Cai W, Ma W, Mueller C, et al. Association between late-life depression or depressive symptoms and stroke morbidity in elders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Acta psychiatr Sand*, 2023, 148(5): 405-415.
- [5] 齐龙涛. 阿戈美拉汀联合文拉法辛治疗抑郁症的效果及安全性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(21): 175-178.
- [6] 王璞, 周佩洋, 张贵斌. 养血清脑颗粒联合艾司唑仑治疗脑卒中后睡眠障碍疗效及对血清 5-HT、BDNF 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(3): 318-321.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [S]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-89.
- [8] 酆铮铮, 丛文杰, 郑晓露, 等. 脑卒中后抑郁患者交感神经皮肤反应与血浆多巴胺、5-羟色胺及 HAMD 评分的相关性分析 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(3): 384-387.
- [9] 彭志鹏, 张星平, 陈俊逾, 等. 基于匹兹堡睡眠质量指数的脾不藏意型及肾不藏志型不寐患者睡眠质量比较的临床研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(4): 65-67.
- [10] 汪海燕, 赵维亮, 马林山. 影响精神分裂症患者韦氏记忆量表评分的相关性分析 [J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(1): 45-48.
- [11] 裴剑楠, 陈雪. 文拉法辛和艾司西酞普兰治疗抑郁症的对比分析 [J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 726-728, 740.
- [12] 田海华, 陈寿林, 徐国安, 等. ACTH、CORT、IL-18、TNF- α 预测抑郁症的临床应用价值分析 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(2): 101-104.
- [13] 赵子洲, 莫焯, 郑银佳, 等. 首发抑郁症患者血清成纤维细胞生长因子 22、胶质纤维酸性蛋白水平及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(20): 3902-3906.
- [14] 康燕霞, 吕建宝, 卞清涛, 等. 重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对抑郁患者生活质量及血清 NPY、BDNF 与 5-HT 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(17): 3288-3291+3232.
- [15] 许可, 何宇, 王德燧. 文拉法辛联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症患者的疗效及对血清脑源性神经营养因子的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(3): 184-188.
- [8] Alberte-Woodward M, da Silva-França CF, Rodríguez-Gay I, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Stroke in Patients with an Active Malignancy: Case Series and Review of the Literature [J]. *Eur Neurol*, 2019, 81(3-4): 163-166.
- [9] 覃克达, 廖宝共, 卢非, 等. 动态血压监测血压变异性在急性脑梗死溶栓治疗预后评估中的应用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(1): 28-32.
- [10] Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review [J]. *Am J Ther*, 2013, 20(6): 691-693.
- [11] 樊琦, 薛艺东, 石倩. 脑白质疏松与 AIS 静脉溶栓预后相关性研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2020, 20(41): 94-95.
- [12] Liu Y, Zhang M, Chen Y, et al. The degree of leukoaraiosis predicts clinical outcomes and prognosis in patients with middle cerebral artery occlusion after intravenous thrombolysis [J]. *Brain Res*, 2018, 1681: 28-33.
- [13] ST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke [the third international stroke trial (IST-3)]: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363.
- [14] 张心邈, 王春娟, 杨昕, 等. 发病前口服抗栓药物对急性缺血性卒中患者静脉溶栓安全性的影响研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(11): 1110-1114.
- [15] 张景忠, 齐英杰, 陈宇, 等. 急性缺血性卒中中局部 VLCBV 与 DWI 及 ADC 在预测出血转化中的对比研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(2): 165-168+177.
- [16] Schroeder V. Laboratory assessment of coagulation factor XIII [J]. *Hamostaseologi*, 2020, 40(4): 467-471.
- [17] 何珊, 龚细礼, 张承花, 等. 急性缺血性卒中静脉溶栓后颅内出血转化因素分析 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2): 94-97.

(上接第 1146 页)

盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗 ASOPP 患者的疗效及对肾功能、血清 PCT、CHE 和 CRP 水平的影响

孙杰 胡自廷 张清学 赵曙光*

[摘要] **目的** 探讨盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗急性重度有机磷中毒 (ASOPP) 患者的疗效及对肾功能、血清降钙素原 (PCT)、胆碱酯酶 (CHE)、C 反应蛋白 (CRP) 水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将 2018 年 1 月至 2023 年 1 月皖南医学院附属太和医院收治的 100 例急性重度有机磷中毒患者分为观察组 ($n=50$) 和对照组 ($n=50$)。两组均予以常规治疗, 对照组予以氯解磷定, 观察组予以盐酸戊乙奎醚和氯解磷定联合治疗, 比较两组治疗效果、治疗前后肾功能 [血清肌酐 (Scr)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、胱抑素 C (Cys-C)]、治疗前后 CHE、PCT、CRP、不良反应情况。**结果** 治疗后, 观察组 CHE 恢复时间以及住院时间短于对照组, 治愈率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组 Scr、 β_2 -MG、Cys-C、PCT、CRP 水平均低于对照组, CHE 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗可提高 ASOPP 患者血清 CHE 活性, 缩短治疗时间, 改善肾功能、降低血清 PCT、CRP 水平, 且不会增加不良反应。

[关键词] 盐酸戊乙奎醚; 氯解磷定; 有机磷中毒; CHE

Curative effect of penheclidine hydrochloride combined with pralidoxime chloride and its influences on renal function, serum PCT, CHE and CRP in patients with acute severe organophosphorus pesticides poisoning

SUN Jie, HU Ziting, ZHANG Qingxue, ZHAO Shuguang*

(Department of Emergency Medicine, Taihe Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Fuyang, Anhui, China, 236600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the curative effect of penheclidine hydrochloride combined with pralidoxime chloride and its influences on renal function, serum procalcitonin (PCT), cholinesterase (CHE) and C-reactive protein (CRP) in patients with acute severe organophosphorus pesticides poisoning (ASOPP). **Methods** According to the random number table method, 100 patients with ASOPP were admitted to Taihe Hospital Affiliated with Wannan Medical College and were divided into an observation group ($n=50$) and a control group ($n=50$) between January 2018 and January 2023. The control group received routine treatment along with pralidoxime chloride, while the observation group received treatment with penheclidine hydrochloride in addition to pralidoxime chloride. The effectiveness of the treatment was compared between the two groups. **Results** After treatment, the recovery time of CHE and hospitalization time in the observation group were shorter than those in the control group. The cure rate was also higher in the observation group compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, levels of serum creatinine (Scr), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), cystatin C (Cys-C), PCT, and CRP in the observation group were lower than those in control group. Conversely, CHE levels were higher in the observation group compared to the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference in the oc-

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904d11020045)

作者单位:皖南医学院附属太和医院急诊医学科,安徽,阜阳 236600

*通信作者:赵曙光, E-mail: shuguang6139@163.com

currence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Penhexylidene hydrochloride, when combined with pralidoxime chloride, can increase the activity of serum CHE, shorten treatment time, improve renal function, and reduce levels of serum PCT and CRP in ASOPP patients. These effects are achieved without increasing adverse reactions.

[KEY WORDS] Penhexylidene hydrochloride; Pralidoxime chloride; SOPP; CHE

急性重度有机磷农药中毒 (acute severe organophosphorus pesticides poisoning, ASOPP) 是临床常见的危急重症,其病情进展迅速,可损害神经系统功能,导致患者出现头晕、头痛、呼吸困难等症状,也会导致心脏、肝脏、肾脏等多种脏器受损,具有较高致死率^[1]。解磷定是临床上治疗 ASOPP 患者的常用药物,其可以有效缓解患者临床症状,但在治疗中毒时间较长、程度较深的患者时,需要多次大剂量给药,可能会给肝肾组织带来较大负担,不利于预后^[2]。盐酸戊乙奎醚是一种新型抗胆碱能药物,具有用法用量易控制、不良反应少、半衰期长等优势,治疗效果已在临床上得到广泛认可^[3]。本研究使用盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定对 ASOPP 患者进行治疗,探讨其临床疗效及对患者肾功能、血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平的影响。现将相关治疗结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象来源于 2018 年 1 月至 2023 年 1 月皖南医学院附属太和医院收治的 100 例急性重度有机磷中毒患者。纳入标准:①根据《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》^[4]确诊;②有药物中毒史及典型毒蕈碱样和胆碱样中毒表现;③年龄 18~60 岁;④患者或家属知情同意。排除标准:①入院 4 h 内死亡;②因其他药物或非口服农药中毒;③对治疗药物过敏;④肝肾等重要脏器功能障碍;⑤有神经系统疾病史;⑥伴恶性肿瘤;⑦妊娠或哺乳期患者。采用随机数字表法分为观

察组 ($n=50$) 和对照组 ($n=50$)。治疗前,两组基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

两组均给予洗胃、导泄、补液、吸氧、保护胃黏膜等常规治疗,静脉注射阿托品,首次剂量:轻度中毒 2.0~4.0 g,中度中毒 4.0~10.0 g,重度中毒 10.0~20.0 g,根据病情每 5~10 min 重复给药,使患者达到“阿托品化”(皮肤黏膜干燥、面色潮红、肺部啰音减少或消失、瞳孔扩大、心率 90~100 次/分),随后给予维持量,轻度中毒 0.5 mg/4~6 h,中度中毒 0.5~1 mg/2~4 h,重度中毒 0.5~1 mg/1~2 h,症状好转后逐步减量至停用。对照组肌肉注射氯解磷定(生产厂家:通化惠康生物制药有限公司,规格:2 mL:0.5 g,国药准字 H22022456),首次剂量:轻度中毒 0.5~1.0 g,中度中毒 1.0~2.0 g,重度中毒 1.5~3.0 g,随后 0.5~1.0 g/次、1 次/2 h,连续应用 3~5 d。在对照组基础上,观察组肌肉注射盐酸戊乙奎醚(生产厂家:锦州奥鸿药业有限公司,规格:2 mL:2 mg,国药准字 H20163223),首次剂量:轻度中毒 1.0~2.0 mg,中度中毒 2.0~4.0 mg,重度中毒 4.0~6.0 mg,后续给药轻度中毒 1 mg/12 h,中度~重度 1~2 mg/次,8~12 h/次。停止给药标准:CHE 活力>60% 且临床症状体征基本消失^[4]。

1.3 观察指标

①记录两组 CHE 恢复时间(恢复至正常值 4 620 U/L 所需时间)、住院时间、治愈率^[5](治愈是指 CHE 活力超过 80%,生命体征平稳,症状基本消失)。②采集治疗前、治疗后 1 d 静脉血 10 mL,室温静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 15 min,离心半

表 1 两组治疗前基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(h)	有机磷中毒类型			
		男	女			甲胺磷	敌敌畏	乐果	对硫磷
观察组	50	20(40.00)	30(60.00)	45.64±3.67	3.12±1.62	10(20.00)	27(54.00)	8(16.00)	5(10.00)
对照组	50	17(34.00)	33(66.00)	45.83±4.17	2.82±1.44	12(24.00)	26(52.00)	6(12.00)	6(12.00)
χ^2 值		0.386		0.242	0.979	0.577			
P 值		0.534		0.809	0.330	0.902			

3 讨论

有机磷农药中毒机制为有机磷与CHE结合,结合产物失去了酶活性,无法分解乙酰胆碱,导致乙酰胆碱在机体内大量蓄积,引起胆碱能神经元过度兴奋,导致患者昏迷、呼吸衰竭,甚至死亡^[6]。研究显示,在我国发生的所有中毒类型中,有机磷农药中毒发生率最高,早期诊断与治疗是降低其死亡率的关键^[7]。氯解磷定是临床上常用的治疗药物,从药理学上看,其与磷酸化CHE相互作用,恢复CHE活性,促进乙酰胆碱分解。但由于其脂溶性较低,血脑屏障会阻拦其进入大脑,因此临床治疗时必须足量、反复给药才能保证其中枢神经系统中的浓度,充分发挥其复能作用^[8]。盐酸戊乙奎醚是选择性抗胆碱药物,能够与M、N胆碱受体相结合,在中枢和外周发挥抗胆碱作用,可以全面且有效地缓解有机磷中毒的临床症状。盐酸戊乙奎醚起效快、半衰期长、副作用少,可以尽早达到并有效维持阿托品化,在ASOPP患者急救中发挥重要作用^[9]。本研究结果显示,观察组患者治愈率高于对照组,CHE恢复时间、住院时间均低于对照组,与纪海明等^[10]研究相符。以上结果提示,盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定能够发挥协同作用,明显缩短治疗时间,加速患者恢复。

有机磷农药进入人体后可在肾脏蓄积,不仅可直接作用于肾小管和肾小球,而且还会改变肾脏血流灌注,导致肾小管上皮细胞坏死及肾小球滤过率下降,使得肾功能在短时间内受损,是导致ASOPP患者死亡的原因之一^[11]。因此,有机磷中毒后,早期诊断并保护肾功能是提高患者生存率的关键。有研究表明,血清Scr、 β_2 -MG、Cys-C水平与肾小球滤过率密切相关,对肾脏受损具有高度的敏感性和特异性,可作为临床上诊断是否发生肾损伤的指标^[12]。本研究结果说明盐酸戊乙奎醚可保护肾功能。

在发生急性中毒时,大量有机磷农药进入人体,激活体内免疫系统,启动炎症应激反应,促使炎症因子大量分泌,可能会引起全身炎症反应综合征,甚至可能导致肝肾等器官发生功能障碍,加重机体损伤^[13]。PCT是降钙素前体肽,其在感染早期就在体内大量产生并进入血液,PCT水平越高,表明炎症反应越严重。CRP是急性时相蛋白,当机体出现感染、炎症等其水平快速上升,具有高度敏感性,因此PCT、CRP对判断机体炎症程度具

有重要价值^[14]。李金玉等^[15]研究发现,盐酸戊乙奎醚能够有效减轻ASOPP患者炎症反应,促进患者恢复,与本研究的结果一致。这可能是由于:盐酸戊乙奎醚可以减少炎症细胞的聚集、抑制炎症因子的产生与释放,因此在改善机体炎症反应方面起着重要作用^[16]。另外,两组总不良反应发生率无明显差异,表明盐酸戊乙奎醚与氯解磷定联合用药并不会增加不良反应,安全性良好。

综上所述,盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗ASOPP患者疗效较好,可改善患者肾功能,恢复CHE活性,降低血清中PCT、CRP水平,有效缩短病程,促进患者恢复。

参考文献

- [1] 马岩岩,赵杨,杨一红.单次血液灌流后联合应用血必净和碘解磷定治疗老年急性有机磷中毒的临床分析[J].老年医学与保健,2022,28(3):664-669.
- [2] Wu JH, Ma XH, Dong JH, et al. Evaluation and use of organs from donors poisoned by organophosphorus pesticide[J]. Ann Transpl, 2023, 28:e939343.
- [3] 吴必刚,张晓刚,夏大洋.长托宁改良方案治疗急性重度有机磷农药中毒效果的临床研究[J].环境与职业医学,2022,39(5):556-560.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会.急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J].中国急救医学,2016,36(12):1057-1065.
- [5] 叶任高,陆再英.内科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:10.
- [6] 张济之,孙虎,孟建涛.阿托品联合碘解磷定治疗急性有机磷农药中毒的临床价值[J].贵州医药,2022,46(3):406-407.
- [7] 段雪亚,韩成义,蒋雪松.2018-2020年某市急性有机磷农药中毒患者医院感染危险因素[J].中国感染控制杂志,2021,20(9):850-854.
- [8] 朱国优,兰乃祥,李鹤云,等.突击量氯解磷定联合血液灌流对急性有机磷农药中毒合并意识障碍的救治效果[J].现代医学,2021,49(3):313-316.
- [9] 张峰,焦军林.戊乙奎醚联合硫酸阿托品对急性有机磷农药中毒的疗效观察[J].贵州医药,2022,46(5):781-783.
- [10] 纪海明,胡守芹,安小峰.盐酸戊乙奎醚治疗有机磷农药中毒的疗效及对心肌酶谱指标的影响分析[J].贵州医药,2019,43(2):254-256.
- [11] Jafari-Nozad AM, Jafari A, Aschner M, et al. Curcumin combats against organophosphate pesticides toxicity: A review of the current evidence and molecular pathways [J]. Curr Med Chem, 2023,30(20):2312-2339.
- [12] Zhang D. Correlation analysis of early renal injury in elderly patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17:2109-2115.

(下转第1160页)

NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP在非瓣膜性HFrEF患者中的表达及对短期预后的预测价值

罗鸿

[摘要] **目的** 探讨N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血小板吸附蛋白2(TSP-2)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)在非瓣膜性射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者中的表达及对短期预后预测价值。**方法** 选取2018年1月至2021年12月郑州大学第一附属医院收治的120例非瓣膜性HFrEF患者为HFrEF组,60例非瓣膜性射血分数保留心力衰竭(HFpEF)患者为HFpEF组,60例心功能正常心力衰竭(HF)患者为对照组。对比三组NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平;根据心功能分级将HFrEF组患者分为心功能Ⅱ级、心功能Ⅲ级组、心功能Ⅳ级组,并对比三组NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平;分析NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP各指标之间的相关性;根据随访结果将HFrEF组患者分为预后良好组和预后不良组,并比较两组患者NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平;分析影响HFrEF患者预后的多因素;分析NT-proBNP、TSP-2对HFrEF患者的短期预后预测价值。**结果** 三组NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平为:HFrEF组>HFpEF组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);120例非瓣膜性HFrEF患者中,心功能Ⅱ级38例(31.67%)、心功能Ⅲ级46例(38.33%)、心功能Ⅳ级36例(30.00%);三组NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平为:心功能Ⅳ级组>心功能Ⅲ级组>心功能Ⅱ级组,差异有统计学意义($P<0.05$);非瓣膜性HFrEF患者血清NT-proBNP与TSP-2、hs-CRP呈正相关($P<0.05$);120例非瓣膜性HFrEF患者中,预后良好79例(65.83%)、预后不良41例(34.17%);患者NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平为:预后不良组>预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP高表达是非瓣膜性HFrEF患者预后不良的危险因素($P<0.05$);NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP单独与联合预测非瓣膜性HFrEF患者预后的AUC为0.779、0.907、0.898、0.948,联合预测的AUC高于NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP在非瓣膜性HFrEF患者中高表达,三指标联合检测能较好预测患者短期预后。

[关键词] 射血分数降低心力衰竭;非瓣膜性心脏病;N端脑钠肽前体;血小板吸附蛋白2

Expression of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP in patients with non-valvular HFrEF and their predictive value for short-term prognosis

LUO Hong

(Cardiovascular Surgery Department, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), platelet adsorbed protein 2 (TSP-2), and ultrasensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with nonvalvular heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and their predictive value for short-term prognosis. **Methods** One hundred and twenty non-valvular HFrEF patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to December 2021 were selected as the HFrEF group, 60 non-valvular ejection fraction-preserved heart failure (HFpEF) patients were selected as the HFpEF group, and 60 patients with normal cardiac function in heart failure (HF) were selected as the control group. The NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP levels of patients in the three groups were tested and compared respectively. Pa-

项目基金:河南省医学科技攻关计划项目(SBGJ202003049)

作者单位:郑州大学第一附属医院心血管外科,河南,郑州450052

tients in the HFrEF group were divided into cardiac function class II, cardiac function class III, and cardiac function class IV groups based on cardiac function classification, and the NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP levels of patients in the three groups were compared. The correlation between the NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP indicators was analyzed. The correlation between the NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP indicators was determined according to follow-up. The correlation between the NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP indicators was determined according to follow-up. The multifactorial factors affecting the prognosis of HFrEF patients, and the short-term prognostic predictive value of NT-proBNP and TSP-2 for HFrEF patients were analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP, TSP-2 and hs-CRP in the three groups were HFrEF group > HFpEF group > control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Among the 120 patients with non-valvular HFrEF, 38 cases (31.67%) were in cardiac class II, 46 cases (38.33%) were in cardiac class III, and 36 cases (30.00%) were in cardiac class IV ($P<0.05$). The levels of NT-proBNP, TSP-2 and hs-CRP in the three groups were in cardiac class IV group > cardiac class III group > cardiac class II group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum NT-proBNP was positively correlated with TSP-2 and hs-CRP in patients with non-valvular HFrEF ($P<0.05$). Out of 120 cases of non-valvular HFrEF patients, 79 cases (65.83%) had a good prognosis and 41 cases (34.17%) had a poor prognosis. The levels of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP in the patients were in the poor prognosis group > good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of logistic regression analysis showed that high expression of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP was the main cause of non-valvular HFrEF. High CRP expression was a risk factor for poor prognosis in patients with non-valvular HFrEF ($P<0.05$). The AUCs of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP alone and in combination for predicting prognosis in patients with nonvalvular HFrEF were 0.779, 0.907, 0.898, and 0.948, respectively, with the combined prediction being higher than that of NT-proBNP, TSP-2 and hs-CRP alone ($P<0.05$). **Conclusion** NT-proBNP, TSP-2 and hs-CRP are highly expressed in patients with non-valvular HFrEF. The combination of these biomarkers can better predict the short-term prognosis of patients.

[KEY WORDS] Reduced ejection fraction heart failure; Non-valvular heart disease; N-terminal brain natriuretic peptide precursor; Thrombospondin-2

心力衰竭(heart failure, HF)是心脏疾病终末阶段的主要表现和最主要死因,我国目前HF患病率仍较高,5年病死率达50%^[1]。非瓣膜性HF由非瓣膜性心脏病引发,患者表现为呼吸困难、水肿、乏力等,可分为非瓣膜性射血分数降低HF(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、非瓣膜性射血分数保留HF(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。相对其他类型HF,非瓣膜性HFrEF患者死亡率更高^[2-3]。N端脑钠肽前体(n-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)是目前诊断HF的敏感指标,众多研究^[4-5]表明,NT-proBNP与HF严重程度关系密切。血小板吸附蛋白2(thrombospondin-2, TSP-2)属凝血酶敏感蛋白家族,参与组织重塑过程,研究^[6]表明,TSP-2是HF心血管死亡的预测因子。HF过程中常伴随炎症发生,加重病症,超敏C反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)可预测心血管事件发生^[7]。本研究旨在探讨NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP在非瓣膜性HFrEF患者中的表达及对短期预后的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年12月郑州大学第一附属医院收治的120例非瓣膜性HFrEF患者为HFrEF组,同期收治的60例非瓣膜性HFpEF患者为HFpEF组,60例心功能正常HF患者为对照组。纳入标准:①参照《ESC急性心力衰竭诊断与治疗指南》^[8]中HF的诊断标准,患者有呼吸困难、静脉压升高、心率>120次/min的临床表现,非瓣膜性HFrEF患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤50%,非瓣膜性HFpEF患者LVEF>50%;②患者年龄45~80岁,心功能Ⅱ级以上;③患者均知情同意。排除标准:①合并脑血管疾病、血液系统疾病、感染以及严重肝肾脏器疾病者;②近6个月有急性心肌梗死发作患者。本研究已通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

患者入院后解除呼吸困难、缺氧症状,给予患

者氧气吸入,采取综合治疗,包括祛除诱因、对症治疗,给予沙库巴曲缬沙坦、依那普利等药物治疗,必要时给予心脏再同步化治疗、植入型心律转复除颤器、心脏移植等。需要注意的是 HFrEF 和 HFpEF 患者的治疗方案需要根据具体的情况和症状进行个体化定制,并定期复查检查,以评估治疗效果。

1.2.2 心功能分级

非瓣膜性 HFrEF 患者根据美国纽约心脏病学会 (new york heart association, NYHA)^[9] 心功能分级进行分组:Ⅱ级:有心脏病,体力活动轻度受限,安静时无症状表现,日常活动后感觉呼吸困难、疲乏、心悸胸闷;Ⅲ级:体力活动明显受限,稍微活动便会出现以上症状;Ⅳ级:患者基本不能进行任何日常活动,安静状态下也可出现上述症状。

1.2.3 预后判定

对 120 例非瓣膜性 HFrEF 患者电话随访至 2022 年 12 月,随访时间内患者死亡、因 HF、其他心血管事件再住院视为预后不良;患者存活、无再次住院视为预后良好^[10],分析影响患者预后的多因素。

1.2.4 实验室指标检测

采取患者静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm),取上清,将其置于-80℃ 冰箱中待检。采用上海心语生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒检测 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平,严格按照试剂盒步骤说明进行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析,组间比较用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验,采用 Pearson 分析 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 各指标之间的相关性,采用 Logistic 回归分析影响 HFrEF 患者预后的多因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 NT-proBNP、TSP-2 对 HFrEF 患者的短期预后预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

三组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平

三组 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平为: HFrEF 组 > HFpEF 组 > 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)	TSP-2(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
HFrEF 组	120	2 042.81±184.43 ^{ab}	23.62±5.32 ^{ab}	14.77±3.74 ^{ab1772}
HFpEF 组	60	1 676.53±167.64 ^a	20.84±5.13 ^a	11.84±2.53 ^a
对照组	60	551.34±103.53	14.64±3.17	1.35±0.63
<i>F</i> 值		1677.984	69.370	419.423
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 HFpEF 比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同心功能级别患者 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平

三组 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平为:心功能Ⅳ级组 > 心功能Ⅲ级组 > 心功能Ⅱ级组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 相关性分析

非瓣膜性 HFrEF 患者血清 NT-proBNP 与 TSP-2、hs-CRP 呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不同预后患者 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平

患者 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 水平为:预后不良组 > 预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 影响患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将非瓣膜性 HFrEF 患者预后良好与否为因变量,以 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 为自变量,并进行赋值,采用多因素 Logistic 回归分析,结果显示,NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 高表达是非瓣膜性 HFrEF 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 6。

表 1 三组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of baseline information among the three groups [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	<i>n</i>	性别		年龄	体质指数	吸烟史	糖尿病史
		男	女				
HFrEF 组	120	65(54.17)	55(45.83)	68.65±10.42	23.23±1.64	31(25.83)	35(29.17)
HFpEF 组	60	33(55.00)	27(45.00)	68.46±10.31	23.26±1.61	14(23.33)	16(26.67)
对照组	60	30(50.00)	30(50.00)	68.68±10.44	23.21±1.58	12(20.00)	13(21.67)
<i>F</i> 值		0.368		0.008	0.015	0.759	1.151
<i>P</i> 值		0.832		0.992	0.986	0.684	0.563

表3 不同心功能级别患者NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP levels in patients with different cardiac function classes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP (pg/mL)	TSP-2 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)
心功能Ⅱ级组	38	1 423.52±108.43	19.84±2.41	10.85±1.47
心功能Ⅲ级组	46	2 136.71±154.84 ^a	23.43±3.63 ^a	14.97±3.13 ^a
心功能Ⅳ级组	36	2 576.52±191.34 ^{ab}	27.85±5.12 ^{ab}	18.65±3.44 ^{ab}
F值		528.095	40.306	70.559
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与心功能Ⅱ级组比较,^aP<0.05;与心功能Ⅲ级组比较,^bP<0.05。

表4 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP相关性分析

Table 4 Correlation analysis of NT-proBNP, TSP-2, hs-CRP

项目	NT-proBNP		TSP-2		hs-CRP	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
NT-proBNP			0.543	0.001	0.675	<0.001
TSP-2	0.543	0.001			0.451	0.002
hs-CRP	0.675	<0.001	0.451	0.002		

2.7 NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP 预测非瓣膜性HFrEF患者预后的ROC曲线

NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP联合预测非瓣膜性HFrEF患者预后的AUC为0.948,高于单-检测($z=3.685, 2.372, P<0.05$)。见表7、图1。

3 讨论

非瓣膜性HFrEF主要是心肌收缩功能障碍引起心排量减少而导致以心室扩大、心肌肥厚为特征的HF常见类型疾病,占HF的50%左右,死亡率更高。寻找适宜、方便易行的标记物评估非瓣膜性HFrEF患者预后情况,对降低非瓣膜性

表5 不同预后患者NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of NT-proBNP, TSP-2, and hs-CRP levels in patients with different prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP (pg/mL)	TSP-2 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)
预后良好组	79	1 896.94±246.53	21.82±2.62	12.87±1.23
预后不良组	41	2 323.88±404.84	27.09±3.51	18.43±4.33
t值		7.169	9.275	10.651
P值		<0.001	<0.001	<0.001

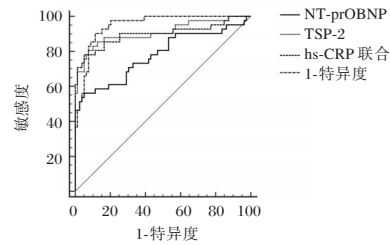


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

HFrEF患者病死率、再入院率意义重大。

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是心肌细胞分泌的一种循环激素,可对心血管系统产生血压调节,其在蛋白酶作用下裂解为NT-proBNP并释放入血液。NT-proBNP无生物活性,半衰期较长,稳定性高,不易变异,利于检测,可用于评估心功能、心血管疾病预后情况。国内外HF治疗指南均认为NT-proBNP是具有指导临床治疗的特异性心脏标志物^[11-12]。TSP-2是有效的内源性微血管生成抑制剂,可参与调节心血管炎症、免疫反应,维持心脏结构完整和心脏功能,在多种心脏疾病中发挥重要作用,对普通人群心脏疾病患病率和死亡率具有预测作用。hs-CRP是非特异性炎症标

表6 影响患者预后的多因素Logistic回归分析

Table 6 Multifactorial Logistic regression analysis affecting patients' prognosis

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR值	95% CI	P值
NT-proBNP	正常=0,增高=1	-0.986	0.421	5.485	0.373	0.163-0.851	0.020
TSP-2	正常=0,增高=1	-1.032	0.428	5.814	0.356	0.154-0.824	0.016
hs-CRP	正常=0,增高=1	-0.937	0.386	5.983	2.552	1.198-5.439	0.016

表7 NT-proBNP、TSP-2预测非瓣膜性HFrEF患者预后的ROC曲线

Table 7 ROC curves of NT-proBNP and TSP-2 predicting prognosis in patients with nonvalvular HFrEF

项目	AUC	SE	95%CI	cut-off值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	P值
NT-proBNP	0.779	0.050	0.694-0.850	2 345.58	0.510	56.1	94.9	<0.001
TSP-2	0.907	0.034	0.840-0.952	26.470	0.729	80.5	92.4	<0.001
hs-CRP	0.898	0.037	0.829-0.946	14.24	0.730	78.1	94.9	<0.001
联合	0.948 ^{ab}	0.019	0.891-0.980		0.789	90.2	88.6	<0.001

注:与NT-proBNP,比较^aP<0.05;与hs-CRP比较,^bP<0.05。

志物,敏感性高,是强有力的预测心血管事件的因子。HFrEF患者体内存在炎症反应,在此类患者中hs-CRP表达明显增高。黄慧君等^[13]研究显示,TSP-2在HFrEF患者中水平明显升高,能反映患者心功能损伤程度和预后情况,与本研究结果相符。

董发等^[14]研究表明,TSP-2在HFpEF患者中高表达,与心功能分级、NT-proBNP呈正相关,高水平的TSP-2可抑制损伤血管修复,增加血管炎症反应,影响心脏供血,导致心功能降低,促使疾病进展。非瓣膜性HFrEF主要特征为心肌肥厚,高水平的TSP-2可通过调节基质金属蛋白酶、成纤维细胞分化、细胞死亡等影响心肌重塑,导致心肌肥厚,促使心功能下降,因此TSP-2水平升高可导致疾病恶化。NT-proBNP是心肌损伤标志物,其水平变化可反映心室张力。非瓣膜性HFrEF主要特征为心室呈进行性扩大,心室扩大后会提高室壁张力导致功能紊乱,进而促进NT-proBNP水平上升。吴立华等^[15]研究显示,HFrEF患者血清NT-proBNP水平高于健康人,且随心功能分级增高而升高,死亡、再入院患者血清NT-proBNP水平较高,与本研究结果一致。本研究结果显示,非瓣膜性HFrEF患者血清NT-proBNP与TSP-2、hs-CRP呈正相关;Logistic回归分析结果显示,NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP高表达是非瓣膜性HFrEF患者预后不良的危险因素;NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP联合预测非瓣膜性HFrEF患者预后的AUC高于NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP单独检测,提示三者联合检测可提高非瓣膜性HFrEF患者预后的预测价值。

综上所述,NT-proBNP、TSP-2、hs-CRP在非瓣膜性HFrEF患者中高表达,三指标可判断患者病情,对非瓣膜性HFrEF的短期预后具有一定预测价值。

参考文献

- [1] 孙芸,张婷婷,张焱.血浆sST2联合NT-proBNP对急诊心力衰竭患者生存状况的预测价值[J].临床和实验医学杂志,2020,19(8):849-852.
- [2] 黄勇淇,扶泽南,刘微,等.充血性心力衰竭对非瓣膜性房颤患者左心耳血栓形成的预测价值研究[J].中国心血管病研究,2019,17(6):526-529.
- [3] 余小林,范昊,袁杰,等.血管外肺水指数指导双水平气道正压通气治疗HFrEF患者的临床疗效[J].西部医学,2022,34(1):94-99.
- [4] Hoogeveen EK, Geleijnse JM, Kromhout D, et al. No effect of n-3 fatty acids supplementation on NT-proBNP after myocardial infarction: The Alpha Omega Trial [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 22(5):648-655.
- [5] 戴书连,诸波,高发林,等.心力衰竭患者血清D-D,Cys-C,NT-proBNP,hs-cTnI和CRP水平及其对预后评估的价值[J].临床和实验医学杂志,2021,20(11):1152-1155.
- [6] 夏泉,杨静,李从圣,等.血小板反应蛋白2及N末端-脑钠肽前体在射血分数保留型心力衰竭中的临床价值[J].中外医学研究,2021,19(15):187-189.
- [7] 师树田,李艳芳,蒋志丽,等.高敏C反应蛋白对老年急性心肌梗死合并射血分数减低的心力衰竭患者预后的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(7):396-696.
- [8] 王志燕,陈晨,吕强,等.2021年ESC急性心力衰竭诊断与治疗指南解读[J].中华心血管病杂志,2021,49(12):1252-1255.
- [9] Shahim A, Savarese G, Dahlstrom U, et al. Heart failure therapy in new onset heart failure versus chronic heart failure: an analysis of 90,383 patients from the Swedish Heart Failure Registry (SwedeHF)[J]. Eur Heart J, 2022, 43(2):544.
- [10] 柳学,李志莲,曾文新,等.蛋白尿对心力衰竭患者不良危重事件及预后的预测价值[J].中华医学杂志,2016,96(30):2404-2409.
- [11] 张方芳,雷向仰,章可霞,等.心脏超声联合血清N末端脑钠肽前体水平对慢性心力衰竭的诊断价值[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(2):130-132.
- [12] Dias JP, Bras P, Goncalves A, et al. Prognostic impact of right ventricular function in advanced heart failure [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(1):105.
- [13] 黄慧君,沈艳,李瑾,等.射血分数保留的心力衰竭患者病情严重程度与血清TSP-2,sAXL和GDF-15的关系研究[J].河北医药,2021,43(16):2451-2454.
- [14] 董发,魏王芬,杨登魁.射血分数保留的心力衰竭患者血清TSP-2, γ -GGT水平与心功能及心血管事件的关系[J].海南医学,2021,32(19):2492-2495.
- [15] 吴立华,刘倩,高丽娜,等.N末端B型利钠肽原联合超敏C反应蛋白评价射血分数降低心力衰竭病人病情及预后的临床价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(16):267-2679.
- [13] Hulse EJ, Clutton RE, Drummond G, et al. Lung injury caused by aspiration of organophosphorus insecticide and gastric contents in pigs[J]. Clin Toxicol (Phila), 2022,60(6):725-736.
- [14] 王平,张蕾,赵蔚然,等.无创正压通气治疗AECOPD合并II型呼吸衰竭对患者血清PCT、CRP、SOD、GSH水平的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(2):173-176.
- [15] 李金玉,水润芝,宛家奎.盐酸戊乙奎醚联合血液灌流对急性重症有机磷中毒肝功能、心肌酶、炎症因子的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(6):641-643+660.
- [16] 常毅,田雨,邹佳芮,等.长托宁抑制内毒素诱导大鼠炎症反应及可能机制[J].解剖科学进展,2022,28(2):192-196.

(上接第1155页)

短暂性脑缺血发作患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平及其临床意义

尚雪峰 王娟 张鹏轩*

[摘要] **目的** 探究短暂性脑缺血发作(TIA)患者血清氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平及其临床意义。**方法** 选取2021年4月至2022年9月延安大学附属医院收治的216例短暂性脑缺血发作(TIA)患者设为观察组,根据ABCD-3评分将观察组患者分为低危组($n=77$)、中危组($n=93$)和高危组($n=46$),另选同期入院的健康体检者150名为对照组。对比两组以及观察组不同ABCD-3评分患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平;采用 Pearson 相关系数分析血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平与 ABCD3 评分的相关性;发病后随访患者1年,根据是否发生缺血性脑卒中(AIS)将观察组患者分为 AIS 组($n=43$)和非 AIS 组($n=173$),比较两组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平;采用受试者工作曲线分析血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平对 TIA 患者进展为 AIS 的预测价值。**结果** 观察组血清血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平:低危组<中危组<高危组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关系数分析显示,TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平与 ABCD-3 评分呈显著正相关($P<0.05$);AIS 组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平显著高于非 AIS 组,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平单独及联合预测 TIA 患者进展为 AIS 的敏感度为 0.791、0.814、0.954,特异度为 0.751、0.636、0.624,AUC 为 0.789、0.792、0.872。**结论** TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平均呈高表达,且与患者病情显著相关,二指标对 TIA 患者进展为 AIS 具有较高的预测价值。

[关键词] 短暂性脑缺血发作;氧化性低密度脂蛋白;小而密低密度脂蛋白胆固醇

Levels and clinical significance of serum ox-LDL and sdLDL-C in patients with transient ischemic attack

SHANG Xuefeng, WANG Juan, ZHANG Pengxuan*

(Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi, China, 716000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the levels and clinical significance of serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** 216 patients with TIA at Yan'an University Affiliated Hospital from April 2021 to September 2022 were enrolled in the observation group. Based on the ABCD-3 score, the patients in the observation group were classified into the low-risk group ($n=77$), the middle-risk group ($n=93$) and the high-risk group ($n=46$). 150 healthy subjects who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of serum ox-LDL and sdLDL-C were compared between the two groups and among patients with different ABCD-3 scores in the observation group. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum ox-LDL and sdLDL-C levels and ABCD-3 score. The patients in the observation group were followed up for 1 year after disease onset and were divided into the AIS group ($n=43$) and the non-AIS group ($n=173$) based on the presence or absence of acute ischemic stroke (AIS). Serum levels of ox-LDL and sdLDL-C were compared. Receiver operating curve was applied to analyze the predictive

基金项目:陕西省重点研发计划项目(22SF-223)

作者单位:延安大学附属医院神经内科,陕西,延安 716000

*通信作者:张鹏轩, E-mail: 13309119625@163.com

value of serum ox-LDL and sdLDL-C levels on progression of TIA patients to AIS. **Results** Serum levels of ox-LDL and sdLDL-C in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum ox-LDL and sdLDL-C were manifested as low-risk group <middle-risk group <high-risk group ($P < 0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed that the levels of serum ox-LDL and sdLDL-C in patients with TIA were significantly positively correlated with the ABCD-3 score ($P < 0.05$). The levels of serum ox-LDL and sdLDL-C were significantly higher in the AIS group than in the non-AIS group ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the sensitivities of serum ox-LDL and sdLDL-C levels alone and in combination to predict the progression of TIA patients to AIS were 0.791, 0.814 and 0.954, respectively. The specificities were 0.751, 0.636 and 0.624, and the AUCs were 0.789, 0.792 and 0.872 respectively. **Conclusion** The levels of serum ox-LDL and sdLDL-C in TIA patients are highly expressed, and are strongly correlated with the disease condition. Both indicators have a high predictive value for the progression of TIA to AIS patients.

[KEY WORDS] TIA; ox-LDL; sdLDL-C

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是临床上常见的缺血性脑血管疾病,主要是由脑部、脊髓或视网膜局灶性缺血引起的神经功能障碍,具有短暂性、可逆性、反复性特点,发病群体主要为中老年群体。通常情况下,TIA患者在发病30 min内可恢复正常,24 h后症状可完全消失,但反复性脑缺血可能造成一系列血管损伤,继而引发脑神经功能异常^[1]。研究显示,与普通老年群体相比,TIA患者进展为脑卒中的风险大大增加,因而,探究TIA发病的相关因子及其与患者进展脑卒中的相关性对疾病治疗及预防意义重大^[2]。氧化性低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)是脂质过氧化产物,多产生于氧化应激条件下,可促进血管内皮损伤和炎症因子释放^[3]。研究发现,急性心肌梗死患者血清oxLDL水平明显上调,且其可影响斑块稳定性^[4]。小而密低密度脂蛋白胆固醇(small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)是低密度脂蛋白胆固醇的亚组分之一,其易被氧化进入动脉血管壁,且体内清除周期较长^[5]。临床研究发现,高水平的sdLDL-C是动脉粥样硬化发病的危险因素^[6]。本研究拟分析短暂性脑缺血发作患者血清ox-LDL、sdLDL-C水平变化及其与患者病情和预后的关系,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2022年9月延安大学附属医院收治的216例TIA患者为研究对象,设为观察组。纳入标准:①符合TIA临床诊断标准^[7],经临床表现及影像诊断确诊;年龄>40岁,首次发病;③患者无精神性疾病。排除标准:①合并脑部感染、脑瘤等

其他脑部疾病者;②合并排除肝肾功能不全;③合并内分泌疾病或严重营养不良;④近半年内有脑外伤、脑部手术史者;⑤合并凝血及免疫功能异常者。216患者中男123例,女93例,年龄平均(61.18±6.84)岁。另取150名健康体检者为对照组,其中男83名,女67名,年龄平均(60.59±7.63)岁。两组一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清ox-LDL、sdLDL-C水平检测

患者入院后采集空腹静脉血5 mL,EDTA抗凝,3 500 rpm/min离心10 min分离血清,离心半径为10 cm,采用酶联免疫吸附测定法测定血清sdLDL-C[人小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)ELISA试剂盒,上海臻科生物科技有限公司,ZK-4090]、ox-LDL[人氧化低密度脂蛋白(OxLDL)ELISA试剂盒,上海生工生物有限公司,货号:D711063]水平。

1.2.2 病情严重程度分级^[8]

患者入院24 h内采用ABCD-3评分评估患者病情,量表分别从年龄(>60岁记1分)、血压(收缩压>140 mmHg或舒张压>90 mmHg记1分)、临床特征(单侧无力记1分,单侧无力伴语言障碍记2分)、病症持续时间(10~59 min记1分,≥60 min记2分)、合并糖尿病(1分)、双重TIA(2分)、影像学表现(4分)进行评估,总分最高为13分,其中0~3分为低危组,4~7分为中危组,8~13分为高危组。

1.2.3 预后判断

以发病后1年为终点事件,采用门诊或随访统计所有观察组患者是否发生缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)^[9],其中发生AIS者为AIS组,

未发生 AIS 者归非 AIS 组。本研究 216 例 TIA 患者随访 1 年内 43 例进展为 AIS, 173 例未进展为 AIS。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料经由 Kolmogorov-Smirnov 检验, 符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, 采用 Pearson 相关系数分析血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平与 ABCD-3 评分的相关性; 采用 ROC 曲线分析血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平对 TIA 患者进展为 AIS 的预测价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组和对照组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较

观察组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum ox-LDL and sdLDL-C levels between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ox-LDL (mg/L)	sdLDL-C (mmol/L)
观察组	216	453.27±59.15	1.38±0.35
对照组	150	286.46±46.33	0.68±0.21
<i>t</i> 值		28.920	21.904
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度的 TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较

血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平: 低危组 < 中危组 < 高危组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度的 TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum ox-LDL and sdLDL-C levels among TIA patients with different severities ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ox-LDL (mg/L)	sdLDL-C (mmol/L)
低危组	77	423.92±52.43	1.21±0.31
中危组	93	462.53±60.38 ^a	1.39±0.36 ^a
高危组	46	483.68±49.22 ^{ab}	1.64±0.41 ^{ab}
<i>F</i> 值		18.995	21.243
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与低危组比较, ^a $P < 0.05$; 与中危组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平与 ABCD-3 评分的相关性分析

Pearson 相关系数分析显示, TIA 患者血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平与 ABCD-3 评分呈显著正相关 ($r = 0.734, 0.767, P < 0.05$)。

2.4 AIS 组和非 AIS 组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较

AIS 组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平显著高于非 AIS 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 AIS 组和非 AIS 组血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ox-LDL (mg/L)	sdLDL-C (mmol/L)
AIS 组	43	499.03±48.37	1.67±0.39
非 AIS 组	173	441.90±56.12	1.31±0.33
<i>t</i> 值		6.131	6.166
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平对 TIA 患者进展为 AIS 的预测价值分析

ROC 曲线分析显示, 血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平联合预测 TIA 患者进展为 AIS 的 AUC 为 0.872, 联合诊断价值更高 ($P < 0.05$)。见表 4, 图 1。

表 4 血清 ox-LDL、sdLDL-C 水平对 TIA 患者进展为 AIS 的预测价值 ($\bar{x} \pm s$)

指标	AUC	Cut-off 值	敏感度	特异度	约登指数	95% CI
ox-LDL	0.789	482.540 mg/L	0.791	0.751	0.542	0.714~0.865
sdLDL-C	0.792	1.415 mmol/L	0.814	0.636	0.450	0.726~0.857
联合检测	0.872		0.954	0.624	0.578	0.816~0.929

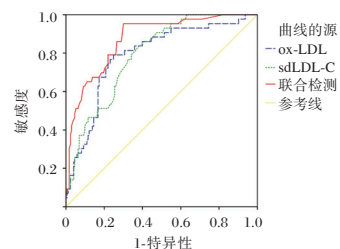


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

TIA 为突发性、短暂性、可逆性的神经功能障碍, 虽然发作反复, 但疾病临床症状较轻, 且往往可在短时间内恢复, 易被患者忽视。然而, 反复性缺血性损伤可能造成血管及神经损伤, 加大血管硬化及血酸、斑块生成风险, 若不及时救治, 则可能进展为 AIS, 加大治疗难度^[10]。作为脑卒中的先兆预警信号, TIA 防治的关键就在于做好早期诊断

及预后风险评估,故寻求高敏感性诊断因子对TIA临床诊断与治疗具有重要意义。

ox-LDL为LDL的氧化形式,作为一种促炎蛋白,ox-LDL可损伤血管内皮,促进炎症因子释放,进而加重血管内皮损伤。研究显示,ox-LDL可以被巨噬细胞吞噬,引起巨噬细胞内胆固醇颗粒聚集,形成泡沫状细胞,进而促进动脉内斑块形成^[11]。张丽等^[12]研究发现,TIA患者血清ox-LDL水平显著升高,且与患者病情严重程度、TIA并发脑梗死具有明显相关性。康梅娟等^[13]研究显示,ox-LDL预测AIS患者不良预后的AUC值为0.824,灵敏度69.40%。sdLDL-C是LDL的组分之一,其颗粒较小、密度较高,更易在血管内堆积。吴嘉等^[14]通过多因素Logistic回归分析发现,sdLDL-C水平升高是TIA患者脑卒中发病的危险因素。张珊珊等^[15]研究发现,sdLDL-C水平与老年急性脑梗死患者病情严重程度相关,且对患者预后具有较高的预测价值。以上研究表明,ox-LDL、sdLDL-C水平上调均可加重血管病变,使脑血管疾病患者病情加重。

本研究结果提示TIA患者均存在血管损伤和血脂堆积,与上述研究结果一致。经Pearson相关系数分析,二指标与患者ABCD-3评分均呈显著正相关,提示ox-LDL、sdLDL-C参与TIA患者的病情变化进程,与上述分析结果一致。ROC曲线分析显示,血清ox-LDL、sdLDL-C单独预测TIA患者进展为AIS的敏感度为0.791、0.814,特异度为0.751、0.636,AUC为0.789、0.792,临床诊断价值均较高;二者联合诊断敏感度高达0.954,AUC为0.872,敏感度高提示进行临床普筛的实用性较高,可更早预测疾病发生。提示临床可通过测定ox-LDL、sdLDL-C的表达情况联合症状表现及影像检查结果辅助排查早期TIA,提前做好预后风险评估并尽早给予针对性干预。

综上所述,TIA患者血清ox-LDL、sdLDL-C水平均呈高表达,且与患者病情显著相关,二指标对TIA患者进展为AIS具有较高的预测价值。

参考文献

- [1] Perry JJ, Yadav K, Syed S, et al. Transient ischemic attack and minor stroke: diagnosis, risk stratification and management[J]. CMAJ, 2022, 194(39): 1344-1349.
- [2] Pan L, Leng H, Huang Y, et al. Ischemic stroke/transient ischemic attack in adults with primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2021, 42(5): 2013-2020.
- [3] Ting KKY, Yu P, Dow R, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Accumulation Suppresses Glycolysis and Attenuates the Macrophage Inflammatory Response by Diverting Transcription from the HIF-1 α to the Nrf2 Pathway[J]. J Immunol, 2023, 211(10): 1561-1577.
- [4] Mu F, Wang Y, Wu H, et al. The myocardial infarction-associated transcript 2 inhibits lipid accumulation and promotes cholesterol efflux in oxidized low-density lipoprotein-induced THP-1-derived macrophages via inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling and activating the nuclear factor erythroid-related factor 2 signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 407-417.
- [5] Hirano T, Ito Y. The influence of triglycerides on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels is attenuated in low low-density lipoprotein-cholesterol range: Implications for the negative results of the PROMINENT trial[J]. J Diabetes Investig, 2023, 14(7): 902-906.
- [6] 马珂琳,连欢,王亚柱,等.冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇与血浆致动脉硬化指数的相关性[J].中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 490-494.
- [7] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组.短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)[J].中华内科杂志, 2011, 50(6): 530-533.
- [8] 屈战利,王运峰,杨旭,等.血清可溶性CD40L和CD147水平与短暂性脑缺血发作早期临床转归的相关性研究[J].标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1202-1205+1211.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 宋伟伟,刘景峰,段丽娟,等.外周血T淋巴细胞亚群、CD147及VWF水平与短暂性脑缺血发作患者早期临床转归的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1169-1172+1177.
- [11] Jin Q, Deng Y, Li L, et al. miR-19a-3p affected ox-LDL-induced SDC-1/TGF- β 1/Smad3 pathway in atherosclerosis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 31, 69(3): 75-81.
- [12] 张丽,韩国哲,夏英凯,等.血清氨基末端脑钠肽前体、氧化型低密度脂蛋白水平与短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的关系[J].临床神经病学杂志, 2023, 36(3): 176-179.
- [13] 康梅娟,温昌明,张保朝,等.血清VILIP-1 CXCL16联合ox-LDL预测急性缺血性脑卒中患者预后不良的价值[J].中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(10): 1249-1253.
- [14] 吴嘉,时永辉,程婧,等.短暂性脑缺血发作患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平升高且与再发卒中风险相关的研究[J].中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 316-320.
- [15] 张珊珊,季一飞,张翼,等.音猬因子、小而密低密度脂蛋白胆固醇、25-羟维生素D、转铁蛋白水平与老年急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系研究[J].实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 33-36.

血清CYR61、IL-17、Klotho蛋白对Graves眼病病情的评估价值

王方 张欢 付志远 卜战云*

[摘要] 目的 探讨血清高半胱氨酸蛋白61(CYR61)、白细胞介素-17(IL-17)、单向跨膜蛋白(Klotho)对Graves眼病(GO)病情的评估价值。方法 收集2020年1月至2023年10月于郑州大学第一附属医院眼五科诊治的103例患者的临床资料为研究对象,根据临床活动性评分(CAS)评估患者病情,将其分为活动期组42例及非活动期组61例,比较两组患者一般资料、临床基础指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及TSH受体抗体(TRAb)、CYR61、IL-17、Klotho蛋白水平及CAS评分,并通过多因素回归分析和ROC曲线分析GO眼病活动期的相关影响因素以及预测价值。结果 活动组Klotho、TSH、FT3、FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、CYR61水平及CAS评分相较于非活动组更高,差异有统计学意义($t=7.953, 4.364, 5.232, 6.100, 4.364, 7.344, 4.890, 6.541, 6.995, 13.283, P<0.05$);经多因素回归分析得出TSH、FT3、FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17、Klotho、CYR61合并CAS评分为影响GO眼病活动期的独立危险因素($OR=1.730, 1.667, 1.689, 1.692, 1.742, 1.791, 1.863, 1.887, 1.828, 1.842, P<0.05$);CYR61、IL-17、Klotho联合预测GO活动期的预测价值均高于三者单一检测,曲线下面积(AUC)分别为0.943, 0.827, 0.817, 0.866($P<0.05$)。结论 血清CYR61、IL-17、Klotho蛋白与GO活动期密切相关,三者联合检测对GO病情预测效能较好,评估价值确切。

[关键词] CYR61; IL-17; Klotho; Graves眼病

Evaluation value of serum CYR61, IL-17 and Klotho protein in patients with Graves eye disease

WANG Fang, ZHANG Huan, FU Zhiyuan, BU Zhanyun*

(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the value of serum homocysteine protein 61 (CYR61), interleukin-17 (IL-17) and unidirectional transmembrane protein (Klotho) in Graves ophthalmopathy (GO). **Methods** The clinical data of 103 patients treated in Department 5 of Ophthalmology at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to October 2023 were retrospectively collected as the study subjects. The condition of 103 patients was evaluated based on their clinical activity score (CAS), and they were divided into the active group (42 cases) and the inactive group (61 cases). The general data and clinical basic indicators (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and TSH) of the two groups were compared. The levels of receptor antibody (TRAb), CYR61, IL-17, Klotho protein and CAS score were analyzed, and the related influencing factors and predictive value of GO eye disease activity were analyzed by multivariate regression analysis and ROC curve. **Results** Klotho, TSH, FT3, FT4, TRAb, TNF alpha, IFN-gamma, CYR61 levels, and CAS score of the ac-

基金项目:河南省科技攻关计划省部共建项目(SBGJ202002105)

作者单位:郑州大学第一附属医院眼科,河南,郑州450000

*通信作者:卜战云, E-mail: bzy10102024@163.com

tive group were higher than those of the inactive group, the difference was statistically significant ($t=7.953$, 4.364 , 5.232 , 6.100 , 4.364 , 7.344 , 4.890 , 6.541 , 6.995 , 13.283 , $P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that TSH, FT3, FT4, TRAb, TNF- α , IFN- γ , IL-17, Klotho, CYR61 combined with CAS score were independent risk factors affecting the active stage of GO eye disease ($OR=1.730$, 1.667 , 1.689 , 1.692 , 1.742 , 1.791 , 1.863 , 1.887 , 1.828 , 1.842 , $P<0.05$). The combined predictive value of CYR61, IL-17, and Klotho for GO activity was higher than that of the three individual tests, and the area under the curve (AUC) was 0.943 , 0.827 , 0.817 and 0.866 , respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CYR61, IL-17 and Klotho proteins are closely related to the stage of GO activity. The combined detection of the three proteins is effective in predicting GO disease, with an accurate evaluation value.

[KEY WORDS] CYR61; IL-17; Klotho; Graves eye disease

Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO) 是临床常见的自身免疫性甲状腺外疾病, 多伴有不同程度的甲状腺功能亢进, 严重者可损伤眼外肌及视神经^[1]。GO 病理机制较为复杂, 目前多认为其发病与自身抗原长期刺激引起眼眶及其他组织广泛性损伤有直接关系, 临床多表现为眼眶淋巴细胞浸润和炎性细胞浸润^[2]。GO 眼病暂无特效药, 临床多更根据其临床病情活动性采取对应措施, 治疗相对棘手, 故寻求客观生物标志物对 GO 病情进行早期评估与诊疗意义重大^[3]。白细胞介素-17 (Interleukin-17) 主要来自于淋巴细胞, 其浓度在自身免疫性疾病中呈显著高表达, 可促进免疫病理变化并反映机体炎性负荷状态, 在 GO 病程中扮演重要角色^[4]。高半胱氨酸蛋白 61 (Cysteine-rich 61, CYR61) 来源于结缔组织, 参与软骨、血管生成等各种细胞活动, 在 GO 的发病机制中触发炎症过程^[5]。Klotho 是一种抗炎调节因子, 具有调控机体免疫反应、氧化应激等多种作用^[6]。CYR61、IL-17 及 Klotho 水平变化在 GO 眼病相关研究中报道较少, 故本文展开探讨血清 CYR61、IL-17、Klotho 蛋白对 GO 眼病病情的评估价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月-2023 年 10 月于郑州大学第一附属医院眼五科诊治的 103 例患者的临床资料为研究对象。纳入标准: ①符合《Graves 病的诊断标准》^[7]; ②临床资料完整; ③年龄 ≥ 18 岁, 精神正常、依从性较好患者, 并已签署知情同意书; 排除标准: ①合并糖尿病、其他免疫性疾病或甲状腺功能异常者; ②合并急性感染或严重原发性疾病、肿瘤及重大脏器功能不全者; ③近 1 个月接受过免疫

抑制剂、放疗、手术等治疗患者; ④有慢性感染病史患者。所纳入研究对象中男性占 48 人, 女性占 55 人, 年龄分布在 35~60 岁。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

①收集所有研究对象临床资料, 包括年龄、性别、病程、有无吸烟史等。②血清监测: 所有患者统一采集其清晨空腹静脉血保存于干燥管中, 经离心机离心处理 15 min, 转速为 3 000 r/min (离心半径为 10 cm), 采用全自动生化分析仪检测患者血磷、血钙水平; 采用酶联免疫吸附法测定 IL-17、Klotho、CYR61、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素 (interferon, IFN)- γ 水平; 电化学发光法检测促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 及 TSH 受体抗体 (thyrotrophin receptor antibody, TRAb)。③收集所有研究对象 GO 眼病临床活动性评分 (clinical activity score, CAS): 共包括 7 项内容: 自发性球后胀痛感、眼球运动疼痛、眼睑充血、结膜充血、结膜水肿、眼睑水肿、泪阜肿胀。每项内容分值为 1 分, 共计 7 分, 分数越高, 则活动度越高, 超过 3 分即可表示为患者处于 GO 眼病活动期。所有 GO 患者中 CAS >3 纳入活动组, 共计 42 例, CAS ≤ 3 纳入非活动组, 共计 61 例。④收集活动组与非活动组患者影像学检查结果, 比较其凸眼度资料。

1.3 统计学方法

采用 IBM SPSS 25.0 对数据统计分析。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; 多因素 Logistics 回归和 ROC 曲线分析 CYR61、IL-17、Klotho 与 GO 眼病病情的关系和预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、临床常规指标及血清 IL-17、Klotho、CYR61 水平对比

两组年龄、性别、病程、凸眼度、吸烟史、血磷、血钙资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),活动组血清指标资料中 Klotho 水平显著低于非活动组, TSH、FT3、FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、CYR61 水平及 CAS 评分均高于活动组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料、临床常规指标及血清 IL-17、Klotho、CYR61 水平对比 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of general data, clinical routine indexes and serum levels of IL-17, Klotho and CYR61 between 2 groups [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

一般资料	活动组 ($n=42$)	非活动组 ($n=61$)	t/χ^2 值	P 值	
年龄(岁)	43.68 \pm 8.59	44.21 \pm 7.88	0.323	0.747	
性别	男性	19(42.86)	29(47.54)	0.053	0.818
	女性	23(54.76)	32(54.10)		
病程(月)	40.25 \pm 13.16	39.66 \pm 12.87	0.219	0.827	
吸烟史	有	17(40.48)	26(61.90)	0.0135	0.908
	无	24(57.14)	35(83.33)		
凸眼度(mm)	19.38 \pm 2.65	19.99 \pm 2.81	1.108	0.271	
血磷(mmol/l)	1.28 \pm 0.25	1.39 \pm 0.32	1.869	0.065	
血钙(mmol/l)	2.21 \pm 0.56	2.43 \pm 0.61	1.859	0.066	
TSH(mIU/L)	0.041 \pm 0.008	0.048 \pm 0.008	4.364	<0.001	
FT3(pg/mL)	6.28 \pm 1.23	5.32 \pm 0.56	5.352	<0.001	
FT4(pg/mL)	4.01 \pm 0.52	3.45 \pm 0.41	6.100	<0.001	
TRAb(%)	72.55 \pm 10.64	62.74 \pm 6.34	5.855	<0.001	
TNF- α (ng/L)	149.38 \pm 20.54	121.55 \pm 17.69	7.344	<0.001	
IFN- γ (ng/mL)	5.48 \pm 1.29	4.44 \pm 0.87	4.890	<0.001	
IL-17(pg/mL)	14.55 \pm 2.96	11.31 \pm 2.07	6.541	<0.001	
Klotho(ng/mL)	48.39 \pm 10.21	33.44 \pm 8.76	7.953	<0.001	
CYR61(pg/ml)	128.47 \pm 36.44	88.37 \pm 21.65	6.995	<0.001	
CAS(分)	4.18 \pm 0.85	2.51 \pm 0.41	13.283	<0.001	

2.2 多因素回归分析 GO 眼病活动期的独立影响因素

取表 2.1 临床资料中影响 GO 眼病活动期的存在统计学差异的资料作为自变量进行赋值,以 GO 眼病活动期为因变量,经多因素回归分析得出: TSH、FT3、FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17、Klotho、CYR61 合并 CAS 评分为影响 GO 眼病活动期的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 IL-17、Klotho、CYR61 联合预测 GO 眼病活动期的 ROC 特征

ROC 曲线显示 IL-17、Klotho、CYR6 联合预测 GO 眼病活动期的 AUC 为 0.943,敏感性及特异性

表 2 多因素分析 GO 眼病活动期的独立影响因素

Table 2 Independent factors influencing the active stage of GO eye disease in multi-factor analysis

一般资料	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI 值	P 值
FT3	0.511	0.233	4.810	1.667	1.056~2.632	0.028
FT4	0.524	0.252	4.324	1.689	1.031~2.767	0.038
TSH	0.548	0.272	4.059	1.730	1.015~2.948	0.044
TRAb	0.526	0.239	4.844	1.692	1.059~2.703	0.028
TNF- α	0.554	0.239	5.373	1.742	1.089~2.780	0.020
IFN- γ	0.583	0.247	5.571	1.791	1.104~2.907	0.018
IL-17	0.622	0.219	8.067	1.863	1.213~2.861	0.005
Klotho	0.635	0.263	5.830	1.887	1.127~3.160	0.016
CYR61	0.603	0.288	4.384	1.828	1.039~3.214	0.036
CAS	0.611	0.289	4.470	1.842	1.046~3.246	0.034

分别为 85.7% 及 98.4%,均高于 IL-17、Klotho、CYR61 单一检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 IL-17、Klotho、CYR61 联合预测 GO 眼病活动期的 ROC 特征

Table 3 ROC characteristics of IL-17, Klotho and CYR61 combination to predict the active phase of GO eye disease

组别	截点值	敏感性 (%)	特异性 (%)	95% CI	AUC	P 值
IL-17	13.52 pg/mL	71.4	85.2	0.726~0.908	0.817	<0.001
Klotho	40.88 ng/mL	81.0	82.0	0.791~0.940	0.866	<0.001
CYR61	123.77 pg/mL	69.0	96.7	0.737~0.918	0.827	<0.001
IL-17+Klotho+CYR61		85.7	98.4	0.895~0.992	0.943	<0.001

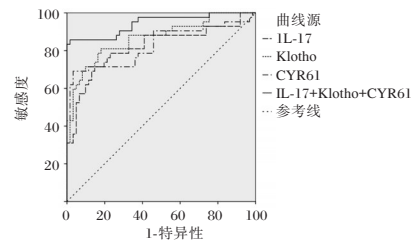


图 1 IL-17、Klotho、CYR61 联合预测 GO 眼病活动期的 ROC 特征

Figure 1 ROC characteristics of IL-17, Klotho, and CYR61 combined prediction of GO eye disease activity

3 讨论

GO 眼病是 Graves 病的常见类型,又称甲状腺相关性眼病^[8]。眼眶后组织增生、眼外肌水肿为 GO 眼病主要临床表现,可以引起眼球突出、视神经受压及眼运动障碍,严重时可损伤患者视力^[9]。近年来,GO 眼病发病率逐渐升高,其发病率居成年人眼眶病的首位,对患者的身心健康造成一定影响。有研究发现,GO 的治疗方案取决于其活动

状态及症状严重程度,但过于主观,因此,寻找客观的生物标志物早期评估 GO 眼病的发生与病情的进展对患者的早期干预具有重要意义^[10]。GO 病因机制较为复杂,本质上属于自身免疫的炎性疾病,表现为自身抗体的大量产生和炎症因子的异常表达,尤其在活动期以炎性反应为主^[11]。鉴于此,本研究通过比较不同类型人员中血清 CYR61、IL-17、Klotho 蛋白水平,评估 GO 眼病病情的严重程度,旨在为早期临床干预治疗提供理论参考。

研究发现,活动组血清 Klotho 水平显著低于非活动组, TSH、FT3、FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、CYR61 水平及 CAS 评分均高于非活动组,可提示上述指标在 GO 眼病的病情发展中起重要作用。分析原因可能在于,活动期眼球后组织成纤维细胞处于活化状态,在多种细胞因子作用下可表达促甲状腺受体,引起 T 淋巴细胞归巢使大量淋巴细胞浸润,并发生一系列炎症反应,从而引起甲状腺激素与抗体、炎性与抑炎因子的异常表达,并增加 CAS 评分^[12]。此外有研究发现,CYR61 首次从小鼠成纤维细胞中分离出来,一般情况下呈低水平以满足机体正常需要,活动期 GO 受纤维细胞活化、炎症刺激影响可导致 CYR61 合成增加,并参与纤维化疾病及自身免疫疾病的病理损伤,且 CYR61 作为促炎因子可上调 TNF- α 、白细胞介素等炎症/促炎细胞因子及趋化因子的表达^[13]。IL-17 主要由 CD4 T 淋巴细胞亚群辅助性 T 细胞-17(T helper cell 17, Th17) 特异性分泌而来,可在全身和局部介导免疫反应,并刺激 TNF- α 、IFN- γ 等炎症因子大量释放维持炎症微环境^[14]。有研究指出,GO 眼病患者中血液及组织均存在高频率的 Th17 细胞及相关因子,在 GO 眼病的发生发展中起重要作用^[15]。Th17 细胞有强大的致病性,可通过诱导 IL-17 等炎性因子大量表达破坏甲状腺滤泡细胞和组织,参与自身免疫性甲状腺损伤,导致甲状腺激素持续产生,加剧机体免疫平衡的紊乱,从而加重 GO 眼病病情^[13]。有研究表明,Klotho 蛋白具有抗氧化、抗衰老、抗炎等多种作用,Klotho 过表达在脑缺血后可抑制免疫细胞过度活化和促炎因子的产生^[16]。此外,其通过调节机体维生素 D 和磷代谢发挥免疫调节作用,参与自身免疫性疾病的发生发展^[17]。由于活动期 GO 眼病免疫状态异常,可能需要机体分泌更多 Klotho 蛋白达到免疫调节与抗炎效果,因此出现反应性过表达状态起保护作用^[18]。在多因素回归分析中, TSH、FT3、

FT4、TRAb、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17、Klotho、CYR61 合并 CAS 评分为影响 GO 眼病活动期的独立危险因素。经分析,活动期患者本身存在较为明显的免疫功能紊乱及免疫细胞异常,GO 眼病的活动期病变中炎症反应程度越强,则越容易引起机体应激,导致自身免疫反应过度发生,尤其 IL-17 驱动炎症的级联反应放大,使机体抗炎-炎症反应更盛,促进病情发展。通过 ROC 曲线进一步分析发现,IL-17、Klotho、CYR61 三者联合检测对 GO 眼病活动期的预测效能均高于三者中任一指标单独检测,进一步验证了 IL-17、Klotho、CYR61 对于评估 GO 眼病严重程度有一定应用价值。

综上所述,IL-17、Klotho、CYR61 在 GO 患者尤其是活动期患者中存在异常表达,三者可预示 GO 眼病活动期风险增大,是 GO 眼病活动期的独立危险因素,且 IL-17、Klotho、CYR61 联合预测 GO 眼病活动期效能较好,有助于早期评估 GO 眼病患者病情的严重程度。此外,本研究仍存在一定局限性,未涉及到 GO 眼病临床特征指标与 IL-17、Klotho、CYR61 相关性的分析,后续可继续展开研究 IL-17、Klotho、CYR61 与 GO 眼病特征的关系,进一步证实三者 GO 眼病中的临床应用价值。

参考文献

- [1] 张丹,赵军,张娟美,等.早期活动性 Graves 眼病患者黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度分析[J]. 国际眼科杂志, 2019,19(12):2150-2152.
- [2] KURIAN DE, KALRA S, KAPOOR N. Understanding the pathogenesis of Graves' orbitopathy: A new age paradigm[J]. J Pak Med Asso, 2022,72(4):767-770.
- [3] MUSAKULOVA A, BALMUKHANOVA A, AUBAKIROVA A, et al. Assessment of the levels of interleukin-17 and interleukin-38 in thyroid-associated ophthalmopathy patients[J]. International Ophthalmology, 2023,43(8):2811-2824.
- [4] 杨露,宋娅琴,马晓梅.糖皮质激素和环磷酰胺及奥曲肽治疗 Graves 眼病的临床疗效[J]. 国际眼科杂志, 2021,21(2):234-239.
- [5] 郑海亮,刘晶.血清 CYR61、IGF-1 水平对胫骨平台骨折术后愈合延迟的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(8):1108-1111.
- [6] Gewin L. The many talents of transforming growth factor- β in the kidney[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019,28(3):203-210.
- [7] Bao J, Niu CL, Yang YJ, et al. Significance of thyroid hormone and TSH levels in the differential diagnosis of hyperthyroidism and Graves' disease in pregnancy[J]. Exp Lab Med, 2018,36(5):699-700,765.

(下转第 1173 页)

miR-203、CREB1 在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系

王亦旻 宋春鸽* 杨玉秀 马若巾 马云云 杨晓煜

[摘要] **目的** 分析研究微小RNA-203(miR-203)、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白1(CREB1)在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系。**方法** 选取2017年6月至2020年6月郑州大学第五附属医院收治的182例多发性骨髓瘤患者作为研究对象,采用荧光定量聚合酶链式反应法检测患者多发性骨髓瘤组织及正常组织的miR-203、CREB1mRNA的表达水平。治疗后对患者进行3年随访,采用Kaplan-Meier生命曲线进行生存分析,并采用Cox回归分析对预后影响因素进行分析。**结果** 多发性骨髓瘤组织的miR-203表达低于正常组织,CREB1mRNA表达高于正常组织($t=29.412, 49.955$,均 $P<0.05$);Cox回归分析显示,ISS分期、miR-203表达及CREB1mRNA表达均为多发性骨髓瘤患者无进展生存期与总生存期的危险因素($P<0.05$);Kaplan-Meier生命曲线分析结果显示,miR-203高表达患者无进展生存率及总生存率均高于miR-203低表达患者($P<0.05$);CREB1mRNA低表达患者无进展生存率及总生存率均高于CREB1mRNA高表达患者($P<0.05$)。**结论** 多发性骨髓瘤患者的miR-203表达水平降低,CREB1表达水平上升,二者与多发性骨髓瘤患者的预后情况相关。

[关键词] 多发性骨髓瘤;微小RNA-203;环磷酸腺苷反应元件结合蛋白1

Expression of miR - 203 and CREB1 in patients with multiple myeloma and their relationship with prognosis

WANG Yiyang, SONG Chungge*, YANG Yuxiu, MA Ruojin, MA Yunyun, YANG Xiaoyu

(Department of Hematology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the expression of microRNA-203 (miR-203) and cyclic adenosine monophosphate response element binding protein 1 (CREB1) in multiple myeloma patients and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 182 patients with multiple myeloma admitted to the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2017 to June 2020 were retrospectively selected as the research subjects. The expression levels of miR-203 and CREB1 mRNA in patients with multiple myeloma and normal tissues were detected using fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The patients were followed up for 3 years after treatment. Kaplan-Meier life curve was used for survival analysis, and cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors. **Results** The expression of miR-203 in multiple myeloma tissues was lower than that in normal tissues, while the expression of CREB1 mRNA was higher than that in normal tissues ($t=29.412, 49.955, P<0.05$). Cox regression analysis showed that ISS stage, miR-203 expression and CREB1 mRNA expression were risk factors for progression-free survival and overall survival of multiple myeloma patients ($P<0.05$). Kaplan-Meier life curve analysis showed that progression-free survival and overall survival in patients with high miR-203 expression were higher than those with low miR-203 expression ($P<0.05$). The progression-free survival rate and overall survival rate of patients with low CREB1 mRNA expression were higher than those with high CREB1 mRNA expression ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of miR-203 de-

基金项目:河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(202102310049)

作者单位:郑州大学第五附属医院血液内科,河南,郑州 450000

*通信作者:宋春鸽, E-mail: songge2004012@126.com

creased, while *CREB1* mRNA increased in patients with multiple myeloma. Both of these factors are related to the prognosis of patients with multiple myeloma.

[KEY WORDS] Multiple myeloma; MicroRNA-203; CREB1

多发性骨髓瘤是一种骨髓内浆细胞异常增生引起的恶性肿瘤,临床特征表现主要包括贫血、高血钙、溶骨性骨病及肾功能损害等,由于该病隐匿,早期不易发现且易造成误诊,导致部分患者就诊时已处于晚期,不利于生存预后^[1]。近年来,临床对于治疗多发性骨髓瘤取得了较大进展,但耐药性、高复发及疾病进展仍是影响患者生存预后的重要因素^[2]。因此,深入研究多发性骨髓瘤的分子机制,对制定治疗策略、改善患者生活质量及提高患者生存率具有重要意义。微小RNA-203(MicroRNA-203, miR-203)是一种非编码链RNA分子,其通过结合靶基因mRNA可以调控基因转录后的表达水平,广泛参与机体细胞增殖分化、免疫反应等生理过程^[3]。相关研究报道,miR-203在胃癌、食管癌、脑胶质瘤及骨肉瘤等多种恶性肿瘤的生物学行为中发挥重要作用,能够抑制肿瘤细胞迁移、侵袭及耐药等过程^[4]。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白1(Cyclic adenosine monophosphate response element binding protein 1, CREB1)是机体内重要的原癌基因,在多种恶性肿瘤组织中的表达高于正常组织,与肿瘤细胞转移、侵袭等恶性生物学行为密切相关^[5]。目前对于miR-203、CREB1对多发性骨髓瘤的作用机制尚未明确,未见相关报道。因此,本研究通过分析miR-203、CREB1在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系,为临床提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年6月至2020年6月郑州大学第五附属医院收治的182例多发性骨髓瘤患者作为研究对象。其中男性98例,女性84例;平均年龄(58.49±8.73)岁。纳入标准:①均符合多发性骨髓瘤的诊断标准^[6];②临床基本资料完整,能配合随访;③未进行化疗、放疗及免疫治疗;④患者及家属均知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并其他血液系统疾病;③合并严重感染性疾病;④合并精神功能障碍;⑤妊娠期、哺乳期女性。本研究已通过郑州大学第五附属医院伦理委员会审核(伦理编号:KY2024010)

1.2 治疗方法

所有患者均进行常规治疗,包括诱导治疗、自体造血干细胞移植、巩固治疗及维持治疗,治疗全程进行抗感染、调节血钙及改善贫血等对症支持。诱导治疗方案以三药联合方案(蛋白酶体抑制剂+免疫调节剂+地塞米松)为主,主要选用药物为硼替佐米,对硼替佐米敏感或耐药可选择来那度胺替代,方案需避免使用对造血干细胞有毒性的药物。诱导治疗完成后进行自体造血干细胞移植治疗,移植动员方案选用环磷酰胺+粒细胞集落刺激因子。自体造血干细胞移植治疗使用有效的诱导方案进行巩固治疗2~4个疗程,而后单用硼替佐米、沙利度胺或来那度胺进行维持治疗。

1.3 miR-203与CREB1 mRNA检测

于治疗前采集多发性骨髓瘤组织与瘤旁的正常组织(离肿瘤组织≥3 cm,镜下未发现癌变组织)为检测标本。使用miRNeasy试剂盒(南京新科元生物技术有限公司,货号217004)提取多发性骨髓瘤组织与正常组织的总RNA,根据反转录试剂盒(日本TaKaRa公司,货号RR036A)说明书进行反转录合成cDNA。以荧光定量聚合酶链式反应法检测多发性骨髓瘤组织与正常组织的miR-203与CREB1 mRNA的表达水平。miR-203反应条件如下:95℃变性30 s;55℃退火30 s;72℃延伸30 s,共40个循环。CREB1 mRNA反应条件如下:95℃变性15 s;60℃退火60 s;70℃延伸60 s,共40个循环。miR-203以U6为内参,CREB1 mRNA以β-actin为内参,引物序列见表1。以2^{-ΔΔCt}法计算miR-203与CREB1 mRNA的相对表达量。

1.4 随访与资料收集

以门诊复查、电话联系等方式在治疗结束后对患者进行定期随访,随访时长为3年或期间患者出现死亡,随访截止时间为2023年6月30日。记录患者无进展生存期(Progression free survival, PFS)与总生存期(Overall survival, OS)。PFS指从确诊至第一次疾病进展或死亡之间的时间;OS指从确诊至死亡之间的时间。收集可能影响多发性骨髓瘤患者常规治疗预后的资料,包括年龄、性别、身体质量指数(Body mass index, BMI)、M蛋白

表1 引物序列

Table 1 Primers sequence

基因	上游引物	下游引物
miR-203	5'-ACACTCCAGCTGGGGTAAAA-3'	5'-TGGTGTGTCAGCTGGGGTAAAA-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT-3'
CREB1mRNA	5'-CGCGGATCCAAATGGACTGGCTTGG-3'	5'-CGGAATTCTGCCCTATGGAAGAGCTG-3'
β -actin	5'-CCAACC-GCGAGAAGATGA-3'	5'-CCAGAG-GCGTACAGGGATAG-3'

分型(IgG型、IgA型、IgM型及其他分型)^[6]、国际分期体系(International staging system, ISS)(I期、II期、III期)^[6]及多发性骨髓瘤组织与正常组织miR-203、CREB1mRNA等。

1.5 统计学方法

使用SPSS 21.0统计分析。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;Kaplan-Meier生命曲线分析,Log-Rank χ^2 检验各组生存率;采用Cox回归模型进行单、多因素分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多发性骨髓瘤组织与瘤旁正常组织的miR-203、CREB1mRNA水平比较

多发性骨髓瘤组织的miR-203表达低于正常组织,CREB1mRNA表达高于正常组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 影响多发性骨髓瘤患者PFS的因素分析

单因素Cox风险比例回归分析显示,ISS分期、miR-203及CREB1mRNA表达与多发性骨髓瘤患者PFS有关($P < 0.05$);多因素Cox回归分析显示,ISS分期、miR-203及CREB1mRNA是多发性骨髓瘤患者PFS的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.3 影响多发性骨髓瘤患者OS的因素分析

单因素Cox风险比例回归分析显示,ISS分期、miR-203及CREB1mRNA表达与多发性骨髓瘤患者OS有关($P < 0.05$);多因素Cox回归分析显

表2 多发性骨髓瘤组织与瘤旁正常组织的miR-203、CREB1mRNA水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of miR-203 and CREB1mRNA levels between multiple myeloma tissues and adjacent normal tissues ($\bar{x} \pm s$)

组织	n	miR-203	CREB1mRNA
多发性骨髓瘤组织	182	0.62 \pm 0.16	3.27 \pm 0.59
瘤旁正常组织	182	1.01 \pm 0.08	1.06 \pm 0.09
t 值		29.412	49.955
P 值		<0.001	<0.001

示,ISS分期、miR-203及CREB1mRNA是多发性骨髓瘤患者OS的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 不同miR-203及CREB1mRNA表达多发性骨髓瘤患者Kaplan-Meier生命曲线分析

3年随访结果显示,患者出现疾病进展84例,无进展生存率为53.85%;死亡58例,总生存率为68.13%。Kaplan-Meier生命曲线分析结果显示,miR-203高表达患者无进展生存率及总生存率均高于miR-203低表达患者($P < 0.05$);CREB1mRNA低表达患者无进展生存率及总生存率均高于CREB1mRNA高表达患者($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

多发性骨髓瘤属于一种血液系统恶性肿瘤,好发于中老年人群体。随着病情进展,患者会出现不同程度的造血功能异常及免疫功能缺陷,若没有及时进行针对性治疗,将会严重影响患者的生存周期

表3 影响多发性骨髓瘤患者PFS的单、多因素Cox风险比例回归模型

Table 3 Univariate and multivariate Cox proportional regression models of risk affecting PFS in patients with multiple myeloma

因素	赋值	单因素分析			多因素分析		
		HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别	男=1,女=2	1.654	0.697~4.331	0.238	-	-	-
年龄	<60岁=1,≥60岁=2	1.124	0.431~2.658	0.812	-	-	-
BMI	≤24 kg/m ² =1, BMI>24 kg/m ² =2	1.852	0.615~5.581	0.273	-	-	-
M蛋白分型	IgG型=1, IgA型=2, IgM型=3	1.798	0.661~4.886	0.250	-	-	-
ISS分期	I期=1, II期=2, III期=3	3.801	2.156~6.701	0.000	2.115	1.154~3.876	0.015
miR-203	≥0.62 \pm 0.16=1, <0.62 \pm 0.16=2	14.997	6.012~37.407	0.000	1.684	1.524~1.735	0.000
CREB1mRNA	<3.27 \pm 0.59=1, ≥3.27 \pm 0.59=2	9.234	4.909~17.370	0.000	1.570	1.462~1.687	0.003

表4 影响多发性骨髓瘤患者OS的单、多因素Cox风险比例回归模型

Table 4 Univariate and multivariate Cox proportional regression models of risk affecting OS in patients with multiple myeloma

因素	赋值	单因素分析			多因素分析		
		HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
性别	男=1,女=2	1.011	0.993~1.010	0.235	-	-	-
年龄	<60岁=1, ≥60岁=2	1.712	0.511~5.731	0.383	-	-	-
BMI	≤24 kg/m ² =1, BMI>24 kg/m ² =2	1.229	0.912~1.654	0.175	-	-	-
M蛋白分型	IgG型=1, IgA型=2, IgM型=3	1.446	0.886~2.360	0.140	-	-	-
ISS分期	I期=1, II期=2, III期=3	0.236	0.098~0.618	0.003	0.330	0.130~0.840	0.020
miR-203	≥0.62±0.16=1, <0.62±0.16=2	3.839	1.989~7.408	0.000	0.908	0.832~0.991	0.030
CREB1mRNA	<3.27±0.59=1, ≥3.27±0.59=2	1.270	1.102~1.473	0.001	3.513	1.502~8.217	0.004

表5 不同miR-203及CREB1mRNA表达多发性骨髓瘤患者Kaplan-Meier生命曲线分析结果[n(%)]

Table 5 Kaplan-Meier life curve analysis results of multiple myeloma patients with different miR-203 and CREB1mRNA expressions [n(%)]

指标	水平	n	无进展生存率	总生存率
miR-203	<0.62±0.16	89	36(40.45)	48(53.93)
	≥0.62±0.16	93	62(66.67)	76(81.72)
χ ² 值			12.578	16.173
P值			0.000	0.000
CREB1mRNA	<3.27±0.59	92	61(61.48)	74(80.43)
	≥3.27±0.59	90	37(38.33)	50(55.56)
χ ² 值			11.618	12.969
P值			0.001	0.000

与预后转归情况^[7]。相关流行病学调查研究显示,多发性骨髓瘤约占血液系统恶性疾病的14%,2020年多发性骨髓瘤的全球发病率达到1.78/10万人次,并保持较快的上升趋势^[8]。尽管临床对多发性骨髓瘤已有较为成熟的治疗方案,但患者的复发率以及疾病进展情况仍居高不下。因此,寻找与多发性骨髓瘤发病机制相关的生物标志物,可能有利于提高患者的治疗效果与改善生存预后。

骨髓瘤细胞可分泌大量的β2-微球蛋白,ISS分期越高的患者,其骨髓瘤浆细胞负荷量越严重,不利于病情的预后转归^[9]。miR-203是一种在上皮组织中特异表达的内源性非编码小分子,位于染色体14q32.33上,由蛋白编码基因间DNA序列编码,其主要通过DNA甲基化及相关转录因子发挥作用,参与肿瘤细胞增殖分化、侵袭转移、浸润及凋亡等过程^[10]。叶丽花等^[11]研究指出,miR-203是辅助诊断血液系统恶性肿瘤的重要指标物,急性髓系白血病的miR-203表达水平明显低于健康人群,而且miR-203低表达的患者生存期较短,预后情况不理想。张越等^[12]研究发现,miR-203在多发性骨髓瘤细胞系中的表达水平低于正常浆细胞,miR-203过表达能够

抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖和细胞周期进展。任麦芳等^[13]研究表明,通过转染miR-203mimic上调miR-203的表达水平能够抑制食管鳞癌细胞系的迁移及侵袭,减缓肿瘤的恶性进程及显著提高患者疗效,有效延长患者的生存期。本研究结果提示miR-203异常表达可能与多发性骨髓瘤患者预后不良有关,有成为多发性骨髓瘤预后生物标志物的潜力,但仍需要进行深入研究加以验证。

CREB1是一种调节基因转录的核蛋白因子,属于亮氨酸拉链蛋白家族成员之一,其主要通过调控下游靶基因的表达参与细胞的增殖分化,对机体的多种生理功能具有重要影响^[14]。CREB1在肿瘤的发生过程具有重要作用。陈劭赓等^[15]研究指出,CREB1过表达会促使食管癌细胞增殖分化及减少细胞凋亡,促进病情的恶化进展。徐成波等^[16]研究发现,CREB1基因高表达是多发性骨髓瘤细胞系获得增殖优势、细胞凋亡受阻等恶性生物学过程的原因,且miR-203/CREB1信号的激活对多发性骨髓瘤细胞维持恶性生物学特征具有重要作用,通过下调CREB1的表达能够抑制多发性骨髓瘤细胞系的增殖、侵袭及迁移。本研究结果显示,多发性骨髓瘤组织的CREB1mRNA表达高于正常组织。这可能是因为CREB1能够促进肿瘤细胞转移相关基因的表达,激活肿瘤细胞相关基因的转录过程,促使肿瘤细胞黏附聚集、抑制细胞凋亡以及调控细胞周期运转,进而加速多发性骨髓瘤的发生发展和转移过程^[17]。进一步分析结果显示,CREB1mRNA低表达患者无进展生存率及总生存率均高于CREB1mRNA高表达患者。提示CREB1表达可能参与多发性骨髓瘤患者预后,但其具体机制仍需要进一步研究。

综上所述,多发性骨髓瘤患者的预后受到多种因素影响,miR-203与CREB1可能成为多发性骨髓

瘤患者预后不良的辅助预测指标。本研究不足之处在于为单中心、回顾性研究,样本量较少,且未能分析 miR-203、CREB1 在多发性骨髓瘤发生发展及预后的具体作用机制,未来仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 康廷干,李甜甜,靳铎.蛋白酶体抑制剂硼替佐米对多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1171-1174.
- [2] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(5):464-477.
- [3] Martínez-Illescas NG, Leal S, González P, et al. miR-203 drives breast cancer cell differentiation [J]. Breast Cancer Res, 2023, 25(1):91.
- [4] 任麦芳,吴炜,刘军,等. miR-203 抑制食管鳞癌细胞迁移、侵袭及其分子机制探讨[J].现代肿瘤医学,2021,29(17):2956-2962.
- [5] Yao B, Zhang Q, Yang Z, et al. CircEZH2/miR - 133b/IGF2BP2 aggravates colorectal cancer progression via enhancing the stability of m6A - modified CREB1 mRNA [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):140.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487.
- [7] 祁薇,王涛,李媛媛,等.郑州地区不同类型血液病患者特征及预后比较研究[J].华南预防医学,2023,49(1):79-82.
- [8] Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(9):e670-e677.
- [9] 顾喆赞,陶健,蔡奕峰,等. PAFAH1B3 表达水平与多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后疾病进展风险的相关性[J].中国实验血液学杂志,2023,31(2):448-454.
- [10] Cheng Q, Chen L, Ni L. Association of miR-203 Expression with Prognostic Value in Patients with Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta - Analysis [J]. J Invest Surg, 2023, 36(1):2285780.
- [11] 叶丽花,马潇,许树才.急性髓系白血病患者血清 miR-370、miR-203 的表达及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2021,29(2):445-449.
- [12] 张越,陈婷婷,周合冰,等. miR-203a-5p 靶向调控 JAG1 对多发性骨髓瘤细胞增殖、周期调控的作用及机制研究(英文)[J].中国实验血液学杂志,2023,31(3):801-809.
- [13] 任麦芳,吴炜,刘军,等. miR-203 抑制食管鳞癌细胞迁移、侵袭及其分子机制探讨[J].现代肿瘤医学,2021,29(17):2956-2962.
- [14] Li B, Zheng L, Ye J, et al. CREB1 contributes colorectal cancer cell plasticity by regulating lncRNA CCAT1 and NF- κ B pathways[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(8):1481-1497.
- [15] 陈劲康,何荣琦,张万飞,等. miR-122-5p 通过靶向 CREB1 抑制食管癌细胞及移植瘤的生长[J].中国癌症杂志,2021,31(1):35-44.
- [16] 徐成波,廖斌,付海英,等. DNA 甲基化介导 miR-203/CREB1 信号调控对多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响[J].中国实验血液学杂志,2022,30(3):790-796.
- [17] 姜萍,谭真,周璇,等.进展期胃腺癌组织 CREB1 表达及与预后关系[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(20):1531-1536.
- [8] Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 129(105):3704-3720.
- [9] 汪燕燕,张美珍,王禹丁.倪青病证结合分期分型论治 Graves 眼病经验[J].中华中医药杂志,2023,38(3):1116-1120.
- [10] 段森,陈钰,张竹花,等. MRI 在 Graves 眼病诊治方面的研究进展[J].国际医学放射学杂志,2019,42(5):551-555.
- [11] Neag EJ, Smith TJ. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(2):235-259.
- [12] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(1):101388.
- [13] 周蜜,王一飞,蒯仞,等.清热利湿通络法对痛风性关节炎模型大鼠 Cyr61、IL-1 β 表达的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1693-1697.
- [14] Cui HT, Jun D, Wei Z, et al. Expression of IL-17 and its gene promoter methylation status are associated with the progression of chronic hepatitis B virus infection [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 98(23):e15924.
- [15] 蒋敏敏,赵静晓,王萍,等. Th17 细胞及其相关因子在 Graves 眼病中的研究进展[J].中南大学学报(医学版),2022,47(12):1748-1753.
- [16] Li M, Zhang HY, Shao HO. Klotho proteins inhibit immune escape of Treg and Th7 cell-mediated cervical cancer cells through the TGF- β 1/Foxp3/ROR γ t pathway[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(11):1196-1202.
- [17] 张黎莉,卢金金.贫血患者外周血 Th17/Treg 细胞亚群及相关细胞因子水平[J].华南预防医学,2021,47(12):1568-1571.
- [18] 段海霞,王狮鹤,王庆辉,等. Klotho 蛋白抑制 POCD 老年大鼠脑组织及小胶质细胞中 FGF23/NF- κ B p65 的表达[J].中国临床解剖学杂志,2022,40(5):548-554+561.

(上接第 1168 页)

血清 miR-34a、IL-1 β 及 TNF- α 联合检测对不可复性牙髓炎患者预后的评估价值

徐小倩^{1*} 夏勇² 孙卫国¹ 朱莹¹

[摘要] **目的** 分析研究血清微小 RNA-34a (miR-34a)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 对不可复性牙髓炎患者预后的评估价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2023 年 6 月淮南市第一人民医院收治的 88 例不可复性牙髓炎患者为病例组 ($n=88$), 另选同期于本院体检的 60 名健康人群为对照组 ($n=60$)。比较两组血清 miR-34a、IL-1 β 与 TNF- α 水平; 病例组患者进行常规治疗, 治疗结束 3 个月后根据随访结果分为预后良好组 ($n=67$) 与预后不良组 ($n=21$)。采用多因素 Logistic 回归分析不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的影响因素, 并绘制 ROC 曲线分析血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平对不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的预测价值。**结果** 病例组的血清 miR-34a、IL-1 β 与 TNF- α 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=14.715, 18.881, 21.318$, 均 $P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 未做冠修复、腐质质地软、腐质颜色为浅黄/黄色、血清 miR-34a 高表达、IL-1 β 水平升高及 TNF- α 水平升高均是不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$); ROC 曲线分析显示, 血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平及联合检测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.873、0.805、0.780、0.947, 联合检测优于单一检测 ($P<0.05$)。**结论** 血清 miR-34a、IL-1 β 及 TNF- α 联合检测对不可复性牙髓炎患者中表达水平升高, 可能成为其治疗预后不良的辅助评估指标。

[关键词] 不可复性牙髓炎; 微小 RNA-34a; 白细胞介素 1 β ; 肿瘤坏死因子 α

Value of serum miR-34a, IL-1 β and TNF- α combined detection in patients with irretrievable pulpitis

XU Xiaoqian^{1*}, XIA Yong², SUN Weiguo¹, ZHU Ying¹

[1. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology (Huainan First People's Hospital), Huainan, Anhui, 232001; 2. Department of Stomatology, Yijishan Hospital, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China]

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the prognostic value of serum microRNA-34A (miR-34a), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients with irreversible pulpitis. **Methods** 88 patients with irreversible pulpitis admitted to Huainan First People's Hospital from January 2019 to June 2023 were selected as the study subjects and referred to as the case group ($n=88$), and 60 healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were chosen as the control group ($n=60$). Serum levels of miR-34a, IL-1 β , and TNF- α were compared between the two groups. Patients in the case group received conventional treatment, and were divided into the good prognosis group ($n=67$) and the poor prognosis group ($n=21$) based on follow-up results three months after the end of treatment. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with irreversible pulpitis after conventional treatment, an ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum miR-34a, IL-1 β , and TNF- α levels for poor prognosis in patients with irreversible pulpitis after conventional treatment. **Results** The serum levels of miR-34a, IL-1 β , and TNF- α in the case group were higher than those in the control group,

基金项目:安徽省卫生计生委科研项目(2016qk1208)

作者单位:1. 安徽理工大学第一附属医院(淮南市第一人民医院)口腔科,安徽,淮南 232001

2. 皖南医学院第一附属医院弋矶山医院口腔科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:徐小倩, E-mail: wwb2125@163.com

and the differences were statistically significant ($t=14.715, 18.881, 21.318, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that no crown repair, soft texture of detrus, light yellow/yellow color of detrus, high expression of serum miR-34a, elevated IL-1 β level and elevated TNF- α level were all irreversible independent risk factors for the poor prognosis of patients with pulpitis after conventional treatment ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the levels of serum miR-34a, IL-1 β , and TNF- α and the AUC of combined detection were 0.873, 0.805, 0.780 and 0.947, respectively. Combined detection was superior to single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-34a, IL-1 β , and TNF- α are increased in patients with irreversible pulpitis. The combined detection may serve as an auxiliary indicator to evaluate the poor prognosis of treatment.

[KEY WORDS] Irreversible pulpitis; MicroRNA-34a; Interleukin1 β ; Tumor necrosis factor α

不可复性牙髓炎是病变程度较严重的牙髓炎性疾病,炎症中心部位伴有不同程度的坏死和化脓,随着病情进展,患牙的最终结局为牙髓全部坏死,并且难以自行恢复,临床主要通过摘除牙髓的方式进行治疗^[1]。血清指标可反映疾病的状态,可以用于监测不可复性牙髓炎早期病情情况,帮助临床辅助诊断与治疗。研究表明,微小RNA-34a (MicroRNA-34a, miR-34a)能够调控细胞的增殖分化,在口腔疾病的早期发展与恶性病变中具有重要作用^[2]。白细胞介素 1 β (Interleukin1 β , IL-1 β)属于机体重要的促炎因子之一,在牙髓组织受损时,成牙本质细胞会促进 IL-1 β 等炎性细胞因子分泌,参与牙髓炎的病情发展^[3]。肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)具有提高炎症细胞浸润、粘附等生物学作用,可以通过局部集聚与趋化作用促进各种炎症性疾病的发展,在机体发生感染的情况下, TNF- α 水平会迅速上升,加速炎症反应进程^[4]。目前 miR-34a、IL-1 β 及 TNF- α 对不可复性牙髓炎的作用机制尚未明确,相关报道较少。本研究通过分析血清 miR-34a、IL-1 β 及 TNF- α 联合检测对不可复性牙髓炎患者预后的评估价值,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2023 年 6 月淮南市第一人民医院收治的 88 例不可复性牙髓炎患者为病例组。纳入标准:①均符合不可复性牙髓炎的诊断标准^[5];②根尖发育完全;③年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并其他牙周疾病;②合并感染性疾病;③患牙既往有牙体治疗史;④存在精神功能障碍;⑤哺乳期或妊娠期女性。另选同期于本院体检的 60 名健康人群为对照组,所有参与者其家属均知情同意。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

规探查患牙与口腔 X 线检查,明确牙体牙髓病变程度。以 2% 盐酸利多卡因注射液进行局部浸润麻醉后,开髓引流,至疼痛基本消失后揭髓顶拔除冠髓,明确牙根管口数目与位置,并进行疏通与冲洗,完成根管预备。使用吸潮纸尖吸干根管内水分,保持根管干燥,以三氧化物凝聚体(美国 Densply 公司)充填根管,并使用 Z350 光固化树脂(美国 3M 公司)充填修复。

1.3 血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 检测

采集病例组治疗前与对照组体检当天的静脉血 5 mL,以 5 000 r/min 离心 12 min(半径 15 cm),获取上层血清保存于 -80°C 低温环境中。

1.3.1 miR-34a 检测

以 Trizol 试剂盒提取血清总 RNA,通过反转录试剂盒进行反转录合成 cDNA。以荧光定量聚合酶链式反应法检测血清 miR-34a 的表达水平。相关反应条件如下:92 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s;70 $^{\circ}\text{C}$ 退火 40 s;65 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s,共 40 个循环。引物序列:F:5'-AGGGTGGCAGTGTCTTAGC-3';R:5'-GAGCAGGACCGTCCGAGGT-3'。以 U6 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-34a 的相对表达量。试剂盒均购于日本 Takara 公司。

1.3.2 IL-1 β 、TNF- α 检测

以酶联免疫吸附试验检测血清 IL-1 β 与 TNF- α 水平,试剂盒购于赛默飞世尔科技有限公司,按照试剂盒说明书完成检测操作。

1.4 调查方法

在治疗结束 3 个月后,以门诊复查的方式对病例组患者进行随访,随访结果评估标准如下^[6]:(1)预后良好:①临床症状与体征消失或改善,咬合功能正常;②X 线片显示根充严密合适,根尖周透射区消失或缩小,牙周膜间隙正常。(2)预后不良:①临床症状与体征无好转甚至加重,咬合功能

存在不适或异常, X线片显示根尖周透射区无改善甚至变大, 或根尖周无异常处出现新的透射区。根据随访结果, 预后良好的患者为67例, 预后不良的患者为21例。

1.5 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, 行独立样本 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平对不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-34a、IL-1 β 与 TNF- α 水平比较

病例组的血清 miR-34a、IL-1 β 与 TNF- α 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 miR-34a、IL-1 β 与 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of miR-34a, IL-1 β and TNF- α levels between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-34a	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
病例组	88	1.74 \pm 0.28	31.36 \pm 7.59	42.61 \pm 8.83
对照组	60	1.13 \pm 0.19	11.64 \pm 3.37	16.83 \pm 3.76
<i>t</i> 值		14.715	18.881	21.318
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不可复性牙髓炎患者常规治疗预后的单因素分析

单因素分析结果显示, 冠修复、牙髓腐质质地、牙髓腐质颜色以及血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平均是不可复性牙髓炎患者常规治疗预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以不可复性牙髓炎患者常规治疗后是否出现预后不良为因变量, 将收集的资料为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示, 未做冠修复、腐质质地软、腐质颜色为浅黄/黄色、血清 miR-34a 高表达、IL-1 β 水平升高及 TNF- α 水平升高均是不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平对不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 miR-34a、IL-1 β 、

表 2 不可复性牙髓炎患者常规治疗预后的单因素分析
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Univariate analysis of prognosis of patients with irreducible pulpitis after routine treatment [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	预后良好组 (<i>n</i> =67)	预后不良组 (<i>n</i> =21)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			2.523	0.112
≤60	53(79.10)	13(61.90)		
>60	14(20.90)	8(38.10)		
性别			0.075	0.784
男	36(53.73)	12(57.14)		
女	31(46.27)	9(42.86)		
BMI 指数(kg/m ²)			1.520	0.218
≤24	39(58.21)	9(42.86)		
>24	28(41.79)	12(57.14)		
文化程度			0.043	0.835
高中及以下	43(64.18)	14(66.67)		
大专及以上	24(35.82)	7(33.33)		
治疗后吸烟史			2.222	0.136
有	29(43.28)	13(61.90)		
无	38(56.72)	8(38.10)		
治疗后饮酒史			1.209	0.272
有	26(38.81)	11(52.38)		
无	41(61.19)	10(47.62)		
冠修复			8.567	0.003
未做	11(16.42)	10(47.62)		
已做	56(83.58)	11(52.38)		
根尖周状态			2.649	0.104
无异常	55(82.09)	13(61.90)		
暗影	12(17.91)	8(38.10)		
牙髓腐质质地			5.147	0.023
软	20(29.85)	12(57.14)		
硬	47(70.15)	9(42.86)		
牙髓腐质颜色			4.701	0.030
浅黄/黄色	33(49.25)	16(76.19)		
棕色/黑色	34(50.75)	5(23.81)		
miR-34a	1.64 \pm 0.26	2.06 \pm 0.31	6.164	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	29.17 \pm 6.69	38.34 \pm 8.26	5.174	<0.001
TNF- α (pg/mL)	40.38 \pm 7.67	49.72 \pm 8.96	4.675	<0.001

TNF- α 水平联合检测的曲线下面积 (AUC) 为 0.947, 优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

3 讨论

不可复性牙髓炎是口腔科常见病, 病变类型包括急性、慢性与逆行性牙髓炎, 由于不可复性牙髓炎的炎症病变程度较为严重, 需要及时去除牙髓以清除病变组织, 促进预后恢复^[7]。相关研究表明, 牙髓中侵入的细菌及其代谢产物会刺激炎症因子和趋化因子大量分泌, 引发牙髓炎症反应, 介导牙髓炎的发生发展过程^[8]。因此, 分析相关细胞因子对不可复性牙髓炎的作用机制, 有利于患者的治疗与预后转归。

miR-34a 是一种长度约为 20~22 个核苷酸的非

表3 不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of adverse prognostic factors in patients with irretrievable pulpitis after conventional treatment

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
冠修复	未做=0, 已做=1	0.723	0.251	8.297	2.060	1.260~3.370	0.004
牙髓腐质质地	软=0, 硬=1	0.648	0.192	11.391	1.912	1.312~2.785	0.001
牙髓腐质颜色	浅黄/黄色=0, 棕色/黑色=1	0.677	0.213	10.102	1.968	1.296~2.988	0.001
miR-34a	连续变量	0.726	0.237	9.384	2.067	1.299~3.289	0.002
IL-1 β (pg/mL)	连续变量	0.689	0.226	9.294	1.992	1.279~3.102	0.002
TNF- α (pg/mL)	连续变量	0.636	0.204	9.720	1.889	1.266~2.817	0.002

表4 血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平对不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的预测价值

Table 4 Prognostic value of serum levels of miR-34a, IL-1 β and TNF- α for poor prognosis of patients with irreducible pulpitis after conventional treatment

检测指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
miR-34a	1.84	0.873	0.781~0.965	0.806	0.762	<0.001
IL-1 β	32.97	0.805	0.689~0.920	0.761	0.667	<0.001
TNF- α	44.51	0.780	0.661~0.898	0.716	0.619	<0.001
联合检测		0.947	0.903~0.992	0.851	0.810	<0.001

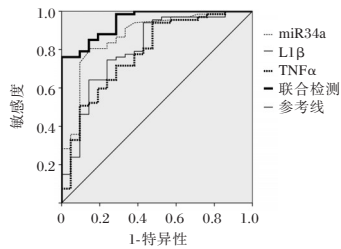


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

编码链 RNA 分子,参与调控基因转录后 mRNA 的表达水平,对机体细胞分化、炎症反应、免疫反应等多种生物学进程具有重要影响^[9]。连晓萌等^[10]研究指出,miR-34a 高表达会导致 T 细胞功能受损,引起机体免疫功能缺陷,并促使 TNF- α 等炎症因子表达水平升高,从而介导慢性牙周炎的发生发展。符国富等^[11]研究表明,在牙髓炎大鼠中上调 miR-34a 表达,能够靶向调控磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路中相关蛋白分子的表达,促进白细胞介素 6 等炎症因子的释放,加重牙髓炎大鼠的炎症反应。本研究结果显示,病例组的血清 miR-34a 水平高于对照组,进一步研究表明,预后不良组的 miR-34a 水平高于预后良好组。分析原因可能是 miR-34a 表达水平升高,会增加机体炎症因子释放,促使炎症级联反应发生,导致不可复性牙髓炎患者的病情发展,并影响患者的治疗效

果,不利于改善预后情况。

牙髓牙本质受损或受刺激时,会分泌大量炎症因子和趋化因子,形成局部炎症微环境,并且随着时间延长,牙髓组织容易出现炎症细胞浸润,进一步损害髓体^[12]。刘琳等^[13]研究指出,IL-1 β 表达水平升高会加重炎症损伤与介导免疫反应,导致牙髓组织损伤,进而促使牙髓炎发生。马旭亮等^[14]研究表明,TNF- α 表达水平上升除了参与牙髓炎的炎症反应外,还可以诱发中枢神经根敏化,促使疼痛、麻木等相关症状发生。本研究结果提示 IL-1 β 、TNF- α 与不可复性牙髓炎病情发展与预后密切相关。本研究分析了不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良影响因素。多因素 Logistic 回归分析显示,未做冠修复、腐质质地软、腐质颜色为浅黄/黄色、血清 miR-34a 高表达、IL-1 β 水平升高及 TNF- α 水平升高均是不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的独立危险因素。李睿敏等^[15]研究表明,在根管治疗完善后未进行严密冠修复的情况下,容易使感染物质再次侵入根管系统,导致牙髓炎根管治疗失败。景然等^[16]研究指出,腐质质地软及腐质颜色呈浅黄/黄色提示不可复性牙髓炎炎症反应剧烈,处于炎症进展期,容易导致短期治疗效果不佳。本研究结果显示,未做冠修复、腐质质地软、腐质颜色为浅黄/黄色均会增加不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良的风险,与上述研究结果一致。提示临床应该重点关注相关患者群体,及时给予对症治疗,以减少预后不良事件发生。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-34a、IL-1 β 、TNF- α 水平对不可复性牙髓炎患者常规治疗预后不良具有良好的预测价值,联合检测可提高敏感度和特异度。

综上所述,血清 miR-34a、IL-1 β 及 TNF- α 联合检测对不可复性牙髓炎患者中表达水平升高,可能成为其治疗预后的辅助评估指标。

(下转第 1182 页)

血清 CYFRA21-1、CAR 及 IL-6 联合检测对食管癌同步放化疗疗效的评估价值

张震 王光明 刘玉平* 常娟娟

[摘要] 目的 探讨血清细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、C反应蛋白与白蛋白比值(CAR)及白细胞介素-6(IL-6)联合检测对食管癌(EC)同步放化疗疗效的评估价值。方法 选取2020年1月7日至2023年7月20日期间安徽省阜阳市肿瘤医院放射治疗科收治的,经病理学确诊为EC的患者共计93例作为研究对象。根据治疗后肿瘤组织病变情况分为治疗有效组($n=62$)与治疗无效组($n=31$)。比较两组患者临床资料及实验室指标,采用多因素 Logistic 分析血清 CYFRA21-1、CAR 及 IL-6 与 EC 同步放化疗疗效的相关性,绘制受试者工作特性曲线(ROC)评估血清三者联合检测对 EC 同步放化疗疗效的诊断价值。结果 两组患者的年龄、淋巴结转移、临床分期、以及血清 CYFRA21-1、CAR 和 IL-6 表达水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示年龄的增加、有淋巴结转移、临床分期为Ⅲ期、血清 CYFRA21-1、CAR 及 IL-6 表达水平的升高均为影响 EC 同步放化疗疗效的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 CYFRA21-1、CAR、IL-6 以及三者联合检测曲线下面积为 0.989、0.726、0.727 以及 0.995。结论 血清 CYFRA21-1、CAR 及 IL-6 均能有效预测 EC 同步放化疗疗效,且三者联用预测价值更高。

[关键词] 血清细胞角蛋白19; C反应蛋白与白蛋白比值; 白细胞介素-6

Evaluation value of combined detection of serum CYFRA21-1, CAR and IL-6 in the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in esophageal cancer

ZHANG Zhen, WANG Guangming, LIU Yuping*, CHANG Juanjuan

(Ward 3, Department of Radiotherapy, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the efficacy of simultaneous chemoradiotherapy in esophageal carcinoma (EC) with serum cytokeratin 19 fragment antigen 21-1(CYFRA21-1), C-reactive protein to albumin ratio (CAR) and interleukin-6 (IL-6). **Methods** A total of 93 patients diagnosed with esophageal cancer by pathology were selected as the study subjects from January 7, 2020 to July 20, 2023 in the Radiotherapy department at Fuyang Cancer Hospital, Anhui Province. Based on the pathological changes of tumor tissues after treatment, they were divided into an effective group ($n=62$) and an ineffective group ($n=31$). The clinical data and laboratory indicators of the two groups were compared, and the correlation between serum CYFRA21-1, CAR and IL-6 and the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer was analyzed using multivariate logistic analysis. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the diagnostic value of the combined detection of serum CYFRA21-1, CAR and IL-6 on the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. **Results** Two groups of patients were compared based on age, lymph node metastasis, clinical stage, and serum levels of CYFRA21-1, CAR, and IL-6. The differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that increasing age, lymph node metastasis, clinical stage III, and higher serum levels of CYFRA21-1, CAR, and IL-6 were all independent risk factors af-

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2017A204)

作者单位:安徽省阜阳市肿瘤医院放疗科3病区,安徽,阜阳236000

*通信作者:刘玉平, E-mail:lypahfy@126.com

fecting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for EC ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve for serum CYFRA21-1, CAR, IL-6, and the combined detection of the three were 0.989, 0.726, 0.727 and 0.995, respectively. **Conclusion** Serum CYFRA21-1, CAR, and IL-6 can effectively predict the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. The combined use of the three markers has a higher predictive value.

[KEY WORDS] Serum cytokeratin 19; CAR; IL-6

食管癌(Esophageal Cancer, EC)也称食道癌,是临床常见的消化道肿瘤疾病,其患者多以中老年人群为主,且男性居多^[1]。EC病因常与患者饮食习惯、生活作息、年龄、遗传等因素密切相关^[2]。临床表现上,大多患者早期症状不明显,但伴随病情不断发展恶化,治疗难度及风险均逐渐增加,且癌症还易转移至食管外组织,引发呼吸系统疾病、腹腔积液、呕血、甚至侵犯血管引起出血性休克等^[3]。因EC病情隐匿,多数患者就诊时已是中晚期、且中老年年龄段患者居多,故临床多采用放化疗治疗^[4]。但多数患者在放化疗治疗后短期内仍会出现局部复发、以及肿瘤远处转移等情况,严重影响患者生存率。故探索能够有效、准确预测EC同步放化疗疗效的指标极为关键。已有研究发现^[5],白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)作为一种促炎性因子,能够抑制肿瘤细胞凋亡以及促进血管再生,其表达水平与肿瘤进展联系密切。而细胞角蛋白19片段抗原21-1(Recombinant cytokeratin fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)是近年来较常见的EC肿瘤标志物,与EC的发生、发展密切相关。C反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)则是危重疾病、感染或恶性肿瘤患者不良预后发生的有效标志物。目前国内外关于三者联用检测EC同步放化疗疗效的报道较少,本文进行观察比对,以期临床诊疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月7日至2023年7月20日期间安徽省阜阳市肿瘤医院放射治疗科收治的EC患者共计93例作为研究对象,根据治疗后肿瘤组织病变情况分为治疗有效组($n=62$)与治疗无效组($n=31$)。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。纳入标准:①符合EC相关诊断标准^[6],且经活检病理确诊为EC;②患者年龄40~89岁;③临床资料齐全;④患者无法进行手术治疗,或自愿选择同步放化疗;⑤本实验全部流程均取得患者及其家属知情

同意。排除标准:①合并严重肝脏、心血管系统疾病患者;②合并认知障碍或既往出现严重精神病患者;③合并其他部位恶性肿瘤疾病患者。本研究已通过安徽省阜阳市肿瘤医院伦理委员会审核(伦理批号:2019FYSZLYY-IRB-伦审第2号)

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集参与试验所有患者的临床资料及实验室指标,其中临床资料包括患者的性别、年龄、病灶位置及肿瘤长度、分化程度、个人史、临床分期、病理分型。实验室指标包括白蛋白(Albumin, Alb)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清CYFRA21-1、CAR及IL-6表达水平。

1.2.2 指标检测方法

抽取检测当天所有参试患者空腹静脉血5 mL,低温低速离心15 min(4°C , 3 000 r/min,离心半径10 cm),离心后分离血清,置于 $<80^{\circ}\text{C}$ 环境下保存待检。采用全自动生化分析仪(AU2700,奥林巴斯,日本)及配套试剂盒检测患者Alb及血清CYFRA21-1水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA法)测定患者IL-6水平,选择乳胶增强免疫比浊法检测患者CRP水平,试剂盒均来自R&D Systems有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行;根据检测结果计算CAR值^[7]。

1.2.3 同步放化疗方案

放疗:采用三维适形调强放疗(IMRT),照射靶区包括原发病灶、阳性淋巴结病灶、亚临床病灶及相应的淋巴结引流区;处方剂量90%、计划靶体积(PTV)50~60、Gy/25~30次。放疗:放疗第1天即同步开始化疗,化疗2个周期,1个周期21 d,放疗结束后巩固2个周期,化疗方案为60 mg/m²多西他赛d1, 25 mg/m²顺铂,d2~d4。

1.2.4 疗效评估及分组

疗效评估参考实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1版^[8],放疗及化疗达4个周期后各进行1次疗效评估,以最佳评估结果为最终结果。按RECIST 1.1版标准分为完全缓解(Completere-

Sponse, CR)、部分缓解(Partialre-Sponse, PR)、稳定(Stable Disease, SD)、疾病进展(Progressive Disease, PD)。本研究以CR+PR+SD定义为有效,以PD定义为无效,将患者分为治疗有效组($n=62$)及治疗无效组($n=31$)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较独立样本 t 检验;计数资料采用以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析EC同步放化疗疗效的危险因素;绘制受试者工作曲线(ROC)分析血清CYFRA21-1、CAR及IL-6对EC同步放化疗疗效的预测价值。当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EC同步放化疗疗效的单因素分析

两组患者的年龄、淋巴结转移、临床分期、以及血清CYFRA21-1、CAR和IL-6表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 EC同步放化疗疗效的多因素Logistic回归分析

以EC同步放化疗疗效作为因变量,进行多因素Logistic回归分析。结果显示,年龄增加、有淋巴结转移、临床分期为Ⅲ期、血清CYFRA21-1、CAR及IL-6表达水平升高均为影响EC同步放化疗疗效的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清CYFRA21-1、CAR及IL-6表达水平对于EC同步放化疗疗效的诊断价值

根据ROC曲线分析结果显示,CAR曲线下面积为0.726、CYFRA21-1为0.989、IL-6为0.727,三者联合检测的曲线下面积为0.995;且联合检测高于单一指标检测($P<0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

EC作为威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤之一,在我国具有极高的发病率且表现出逐年上升

表1 EC同步放化疗疗效的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Univariate analysis of the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	n	治疗有效组 ($n=62$)	治疗无效组 ($n=31$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)				27.999	0.000
40~56	45	41(66.13)	4(12.90)		
57~73	20	13(20.97)	7(22.58)		
74~89	28	8(12.90)	20(64.52)		
性别				0.127	0.721
男	73	48(45.16)	25(58.06)		
女	20	14(54.84)	6(41.94)		
吸烟				1.384	0.239
是	50	36(58.06)	14(45.16)		
否	43	26(41.94)	17(54.84)		
饮酒				0.204	0.652
是	36	25(40.32)	11(35.48)		
否	57	37(59.68)	20(64.52)		
肿瘤位置				1.751	0.417
食管上段	32	22(35.48)	10(32.26)		
食管中段	28	16(25.81)	12(38.71)		
食管下端	33	24(38.71)	9(29.03)		
肿瘤最大径(cm)				0.194	0.660
≥ 3 cm	48	33(53.23)	15(48.39)		
< 3 cm	45	29(46.77)	16(51.61)		
分化程度				0.093	0.762
低分化	24	38(71.43)	11(35.48)		
中高分化	38	24(63.16)	20(64.52)		
临床分期				17.099	0.000
I~II期	52	44(70.97)	8(25.81)		
III期	41	18(29.03)	23(74.19)		
淋巴结转移				25.720	0.000
是	38	14(22.58)	24(77.42)		
否	55	48(77.42)	7(22.58)		
病理分型				0.199	0.656
鳞状细胞癌	54	35(56.45)	19(61.29)		
腺癌	39	27(43.55)	12(38.71)		
CAR		0.13 \pm 0.05	0.18 \pm 0.06	4.248	0.000
CYFRA21-1(ug/L)		3.36 \pm 0.89	6.13 \pm 1.13	12.907	0.000
IL-6(ng/L)		65.16 \pm 14.36	78.26 \pm 16.13	3.979	0.000

的趋势。该疾病极易复发和转移,且初期病情隐匿不易察觉、早期确诊率低,大多患者就诊时已处于中晚期,因而错过手术治疗最佳时机。此外,EC患病人群年龄段分布多以中老年为主,此类人群

表2 EC同步放化疗疗效的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of the efficacy of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer

自变量	赋值	β 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	40~56岁=0, 57~73岁=1, 74~89岁=2	1.564	0.413	14.341	4.778	2.127 ~ 10.735	0.000
临床分期	I~II期=0, III期=1	1.465	0.351	17.420	4.328	2.175 ~ 8.610	0.000
淋巴结转移	否=0;是=1	1.675	0.353	22.515	5.339	2.673 ~ 10.664	0.000
CAR	连续变量	1.695	0.384	19.484	5.447	2.566 ~ 11.561	0.000
CYFRA21-1(ug/L)	连续变量	1.744	0.422	17.079	5.720	2.501 ~ 13.080	0.000
IL-6(ng/L)	连续变量	1.667	0.449	13.784	5.296	2.197 ~ 12.769	0.000

表3 各影响因素对于EC同步放化疗疗效的诊断价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CAR	0.155	0.726	0.613-0.838	0.774	0.613	0.000
CYFRA21-1 (μg/L)	4.750	0.989	0.975-1.000	0.952	0.903	0.000
IL-6 (ng/L)	71.845	0.727	0.618-0.837	0.677	0.645	0.000
联合检测		0.995	0.987-1.000	0.968	0.968	0.000

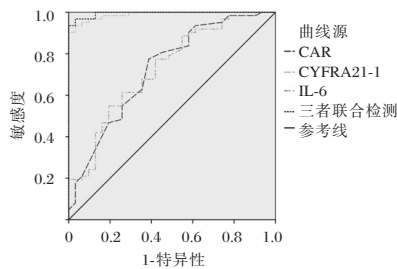


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

身体各器官基本功能退化,且自身合并较多其他基础疾病,大多不宜进行手术治疗,故针对此情况临床治疗方案多采用同步放化疗^[9]。

本研究单因素分析结果提示以上因素均可能为影响EC同步放化疗疗效的相关因素。多因素Logistic回归分析进一步显示,年龄的增加、有淋巴结转移、临床分期为Ⅲ期、血清CYFRA21-1、CAR及IL-6表达水平的升高均为影响EC同步放化疗疗效的独立危险因素,这与薛良军等^[10]、彭晓琳等^[11]的研究结论类似。年龄较高患者一般合并较多基础疾病,身体基本素质差,对于长期接受同步放化疗的耐受力较差,故治疗后出现不良预后情况几率更高。同时,患者临床分期越高以及淋巴结转移的发生,也会增加放疗后局部复发及远处转移的风险,使得同步放化疗疗效不佳,而患者死亡率显著上升。

实验室指标方面,IL-6是一种具备多种生物学功能细胞因子,其作用的靶细胞多,且生物效应复杂。IL-6可由多种细胞产生,如活化的T细胞和B细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞以及上皮细胞等。研究证实^[12],IL-6与EC联系密切,其能通过受体传导激活JAK/STAT3信号通路,并使形成的二聚体转座进入细胞核调节STAT3转录活性,进而影响细胞的增殖、分化、凋亡,从而在EC的发生、发展及转移中发挥促进作用。Chen

等^[13]研究显示,IL-6在EC患者血清中显著高表达;而另有研究则证实^[14],IL-6过表达能通过激活STAT3信号通路,损伤和抑制NK细胞的活性及功能,进而促进食管鳞状细胞癌恶性肿瘤的发生及转移。CYFRA21-1是近年来较常见应用于EC的肿瘤标志物,CYFRA21-1作为细胞结构蛋白,其广泛分布于正常组织上皮及淋巴结中^[15]。付卫云等^[16]研究显示,当上皮细胞出现恶性病变时,CYFRA21-1随细胞凋亡、降解而大量释放到血浆,同时蛋白酶被激活也促进其降解,这使得血清中CYFRA21-1表达量激增,且患者病情越严重,其表达水平越高。CRP是一类能直接参与炎症疾病的炎症标志物,其能准确反映机体组织感染情况且敏感性极高,在各种组织损伤、炎症及放射性损伤中均具有重要指示意义^[17]。CRP在正常人体血清中表达量极低,但当机体处于急性感染状态下,其表达量随着感染范围及严重程度的增加而急剧上升。Alb则是血浆中一种内源性氨基酸营养源,其在血浆中含量较多,当机体出现营养不良、炎症、组织损伤或是恶性肿瘤以及严重感染时,其表达水平呈现下降趋势。同时,CRP/Alb即CAR作为一种复合性指标稳定性、综合性更强,能够同时反映患者的炎症状态和营养水平而不易受到其他因素影响,且与EC同步放化疗疗效密切相关,故CAR可纳入EC患者临床早期检测指标以提高疗效评估及预后评估准确性。此外,ROC曲线分析进一步显示,CAR曲线下面积为0.726、CYFRA21-1为0.989、IL-6为0.927,三者联合检测的曲线下面积为0.995。三种指标均表现出较好的检测敏感度与特异性,且三者联合检测诊断价值更高,与上述观点相符合。

综上所述,血清CYFRA21-1、CAR及IL-6均能有效预测EC同步放化疗疗效,且三者联用预测价值更高。同时本研究也存在一些不足之处:选取病例样本不足、且存在区域局限性,仍有多项指标未纳入考量,试验整体方案设计仍有考究。

参考文献

- [1] Zeng H, Ran X. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study[J]. Lancet Public Health, 2021,6(12):e877-e887.
- [2] Yang CS, Chen XL. Research on esophageal cancer: With personal perspectives from studies in China and Kenya [J]. Int J Cancer, 2021,149(2):264-276.

- [3] Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 103(2):97-106.
- [4] Ishikura S, Kondo T, Murai T, et al. Definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: outcomes for borderline-resectable disease[J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(3):464-469.
- [5] 陈敬,王艳,董青悦.血清CYFRA21-1、NSE、IL-6检测在肺癌辅助诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8):1431-1434+1439.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.食管癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10):1247-1268.
- [7] Sugimoto A, Toyokawa T, Miki Y, et al. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio predicts anastomotic leakage after esophagectomy for thoracic esophageal cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1):348.
- [8] 张翠莉,施茗熙.血清miRNA-623表达水平与老年局部晚期食管鳞癌患者放化疗效果相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(24):5959-5961.
- [9] Zhang W, Yan C, Gao X, et al. Safety and Feasibility of Radiotherapy Plus Camrelizumab for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Oncologist*, 2021, 26(7):e1110-e1124.
- [10] 薛良军,冯艳,汪楠. miR-20a及HER-2表达对食管癌同步放化疗疗效的预测[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(12):1099-1103.
- [11] 彭晓琳,李桂炼,林海波,等.深圳市居民高发癌症高风险人群筛查情况分析[J]. *华南预防医学*, 2017, 43(4):344-346.
- [12] 徐汉桥,方军,张梁. miR-32-5p靶向KLF4调控IL-6分泌影响食管癌细胞增殖和转移[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(22):5089-5093.
- [13] Chen M, Ye X, Wang R, et al. Research progress of cancer stem cells and IL-6/STAT3 signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(1):363-371.
- [14] Wu J, Gao FX, Wang C, et al. IL-6 and IL-8 secreted by tumour cells impair the function of NK cells via the STAT3 pathway in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):321.
- [15] 李洋,林家茂,许晓群.食管鳞状细胞癌118例肿瘤标志物HSP90 α 联合Cyfra21-1和CEA检测临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(3):202-208.
- [16] 付卫云,陈冬玲,卞华,等.血清CYFRA21-1、CA19-9和SCC的测定对食管癌的诊断价值研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(12):1672-1674.
- [17] 逯艳艳,马颖才,曹启迪,等.应用NBI、卢戈液染色及EUS联合测定血清CRP、TRF在青海地区老年早期食管癌的临床诊治价值[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(24):5187-5189.

(上接第1177页)

参考文献

- [1] Iaculli F, Rodríguez-Lozano FJ, Briseño-Marroquín B, et al. Vital Pulp Therapy of Permanent Teeth with Reversible or Irreversible Pulpitis: An Overview of the Literature[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14):4016.
- [2] Gintoni I, Vassiliou S, Chrousos GP, et al. Review of Disease-Specific microRNAs by Strategically Bridging Genetics and Epigenetics in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(8):1578.
- [3] Chen J, Xu H, Xia K, et al. Resolvin E1 accelerates pulp repair by regulating inflammation and stimulating dentin regeneration in dental pulp stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):75.
- [4] 丁巍,王文艺,邬超,等.慢性阻塞性肺疾病肺感染患者血清细胞因子及肺功能指标变化情况[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(5):586-588+592.
- [5] 胡景团,刘友良.口腔内科学[M].北京:科学出版社,2014.
- [6] 袁媛园,潘露,周绍兰.不可复性牙髓炎患者血清可溶性B7-H3、CX3趋化因子受体1水平变化及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(17):2221-2224.
- [7] Santos JM, Pereira JF, Marques A, et al. Vital Pulp Therapy in Permanent Mature Posterior Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Systematic Review of Treatment Outcomes[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(6):573.
- [8] 白冰,陈梅梅,黄海燕. CD14、HIF-1 α 、CX3CL1与儿童急性牙髓炎易感性关系及诊断价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7):1118-1121.
- [9] Li Q, Zhang Q. MiR-34a and endothelial biology[J]. *Life Sci*, 2023, 330:121976.
- [10] 连晓萌,王鹏程,黄港,等.慢性牙周炎合并2型糖尿病患者龈沟液miR-21、miR-34a表达水平与牙周指标和Th1/Th2/Th17失衡的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(13):2454-2459.
- [11] 符国富,韩小东,赵永兴,等. miR-34a靶向调控PI3K/AKT信号通路对牙髓炎炎症作用的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24):6056-6060.
- [12] Ricucci D, Siqueira JF Jr, Abdelsayed RA, et al. Bacterial Invasion of Pulp Blood Vessels in Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis[J]. *J Endod*, 2021, 47(12):1854-1864.
- [13] 刘琳,张敏,息雪娜.下调miR-146a对牙髓炎模型大鼠的干预效果及作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(2):452-455.
- [14] 马旭亮,王超,达云萌,等.沉默Cx43对急性牙髓炎模型大鼠干预效果及作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7):1695-1698.
- [15] 李睿敏,杨娅凤,段丽,等.牙髓炎行根管治疗术的疗效及其影响因素的回顾性研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2022, 38(11):655-659.
- [16] 景然,邵扬,吴刘中.不同保髓法治疗龋源性有症状不可复性牙髓炎的短期疗效及影响因素分析[J]. *中国医刊*, 2022, 57(3):309-312.

1例 *RHD-CE(3-7)-D* 基因重组与 *RHCE* 变异型患者的血清学与分子生物学分析

唐炳娣^{1,2} 蔡仲仁³ 邓咏诗¹ 伍昌林^{1,4*}

[摘要] **目的** 研究分析1例Rh血型弱D、弱cE患者的血清学与分子生物学特征,为该类患者的临床安全输血提供实验依据。**方法** 采用微柱凝胶卡法对患者红细胞进行ABO、RhDCcEe抗原的鉴定,同时采用试管法进行血型复核,抗人球蛋白卡法筛查不规则抗体;采用PCR-SSP法对*RhDCcEe* (*RhD*、*RhC*、*Rhc*、*RhE*、*Rhe*)基因型进行检测;三代全长测序技术对*RHD/RHCE*基因序列进行测序分析。**结果** 微柱凝胶卡法鉴定ABO、RhD、RhCcEe血型抗原的结果为:A抗原(-)、B抗原(-)、RhD(1+)、RhC(4+)、Rhc(1+)、RhE(1+)、Rhe(4+)、对照孔(-);试管法ABO、RhD、RhCcEe抗原鉴定该患者表型为:A抗原(-)、B抗原(-)、RhD(w+)、RhC(4+)、Rhc(w+)、RhE(w+)、Rhe(4+)、对照管(-);抗人球蛋白卡法筛查患者不规则抗体阴性;PCR-SSP法血型基因分型RhDCcEe结果:*RhD*(+)、*RhC*(+)、*Rhc*(+)、*RhE*(+)、*Rhe*(+);*RHD/RHCE*基因结果:*RHD*单倍体1为外显子1-10全缺失,而单倍体2为外显子*RHD-CE*基因重组融合,且确认其重组类型为*RHD-CE(3-7)-D*,起点在外显子2(g.20238-20312之间),终点在外显子8(g.49184-50480之间),同时*RHCE*基因第6外显子存在新碱基点突变*RHCE*cE(827C>A)*。**结论** *RHD-CE(3-7)-D*基因重组融合与*RHCE*cE(827C>A)*新等位基因突变可能引起D、cE血型抗原弱表达,为临床安全输血提供了重要的实验数据支持。

[关键词] RhD/cE弱抗原; *RHD-CE(3-7)-D*重组; *RHCE*cE(827C>A)*; 三代全长测序

Serological and molecular biological analysis of a patient with *RHD-CE(3-7)-D* gene recombination and *RHCE*cE* variant

TANG Bingdi^{1,2}, CAI Zhongren³, DENG Yongshi¹, WU Changlin^{1,4*}

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524023; 2. Department of Blood Transfusion, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516002; 3. Department of Blood Transfusion, Third People's Hospital of Shenzhen Longgang District, Shenzhen, Guangdong, China, 518116; 4. Department of Blood Transfusion, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518035)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate a case of *RHD-CE(3-7)-D* gene recombination and *RHCE*cE* variant for serological and molecular biological characteristics, to provide experimental basis for the clinical safe blood transfusion. **Methods** ABO, RhD, and RhCcEe antigens were identified using the micro-column gel card method. Blood group was determined using the blood test tube method, and irregular antibodies were screened using the anti-human globulin card method. The genotypes of RhD, RhC, Rhc, RhE, and Rhe were detected using PCR-SSP, and the entire sequence of the *RHD/RHCE* gene was analyzed using three-generation full-length sequencing. **Results** ABO, RhD, and RhCcEe blood group antigens were tested as follows: A(-), B(-), RhD(1+), RhC(4+), Rhc(1+), RhE(1+), Rhe(4+) using a micro-column gel card. Upon

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515011520)

作者单位:1. 广东医科大学,广东,湛江 524023

2. 惠州市第三人民医院输血科,广东,惠州 516002

3. 深圳市龙岗区第三人民医院输血科,广东,深圳 518116

4. 深圳市第二人民医院输血科,广东,深圳 518035

*通信作者:伍昌林, E-mail: wuchlin@126.com

repeating the test using the test tube method, the results were A(-), B(-), RhD(w+), RhC(4+), RhC(w+), RhE(w+), RhE(4+). Anti-human globulin card screening for irregular antibody was negative. Genotyping results of RhDCcEe by PCR-SSP: *RHD*(+), *RHC*(+), *RHc*(+), *RHE*(+), *RHe*(+). Analysis of the *RHD/RHCE* gene showed that *RHD* haploid 1 had a complete deletion in exons 1-10, while haploid 2 exons showed a *RHD-CE* gene recombination, it was confirmed that its recombination type was *RHD-CE(3-7)-D*. The starting point of this recombination was identified in exon 2 (g. 20238-20312), and the end point was determined in exon 8 (g. 49184-50480). Additionally, a new base point mutation was found in exon 6 of the *RHCE* gene (827C>A). **Conclusion** *RHD-CE(3-7)-D* gene recombination and *RHCE*cE(827C>A)* novel allele mutation may cause weak expression of D and CE blood group antigens. This provides a foundation for safe blood transfusions in clinical settings.

[KEY WORDS] *RHD/CE* weak antigens; *RHD-CE(3-7)-D* recombination; *RHCE*cE(827C>A)* variant; Three-generation full-length sequencing

目前 ISBT(The International Society of Blood Transfusion, 国际输血协会) 确认的 Rh(Rhesus Macacus, Rh 血型) 血型抗原共有 56 个, 其中 D、C、c、E 和 e 抗原在临床输血中具有重要意义^[1], Rh 血型抗原同种免疫产生的同种抗体是最常见类型。迄今为止, 超过 160 种 *RHCE* 等位基因可能导致 Rh 血型变异体的产生, 如 Rh 抗原弱表达、部分表达或不表达^[2]。Rh 血型抗原弱表达型可能引起抗原表位变化, 因输血、妊娠等原因可导致同种免疫产生^[3], 影响临床输血安全。本文报道 1 例 *RHD-CE(3-7)-D* 基因重组与 *RHCE*cE(827C>A)* 点突变导致 RhDCcEe 抗原弱表达病例, 本文通过从血型血清学、DNA 检测与基因序列分析等方面分析该患者 RhDCcEe 抗原弱表达的分子生物学特征, 为临床安全输血提供参考。

1 材料和方法

1.1 样本来源和前处理

在本院住院输血的 1 例弱 D 合并弱 cE 抗原患者, 38 岁, 女, 汉族, 临床诊断为妇科肿瘤。采用罗氏 MagNA Pure 24 全自动核酸纯化仪提取患者外周血 DNA, DNA 浓度 50 ng/μL, $A_{260}/A_{280} \geq 1.8$ 。

1.2 ABO/RhD、RhCcEe 血型抗原检测

ABO/RhD 和 RhCcEe(C、c、E 和 e 表型) 血型均同时用盐水法和微柱凝胶卡法检测; 盐水法使用特异性单克隆 IgM 抗体试剂(长春博迅公司) 鉴定 ABO/RhD 和 RhCcEe(C、c、E 和 e) 血型; 微柱凝胶卡法使用 8 孔 Rh 分型卡(长春博迅公司, 批号 20230701) 鉴定 C、c、E 和 e 表型, 具体操作方法按试剂说明方法进行。

1.3 患者血清不规则筛查

将受检者样本置于离心机中离心 3 000 g, 5 min,

分离出血清, 抗人球蛋白试剂卡上做好受检者及编号 1~3 号抗筛细胞标记, 取出抗筛细胞, 恢复至室温并充分混匀, 先将 1、2、3 号抗筛细胞稀释成 0.8% 的浓度, 各吸取 50 μL 分别对应的抗人球蛋白卡孔中, 再用移液枪分别加入 50 μL 受检者血清于 1~3 号的微柱卡中。用 37℃ 微柱卡专用孵育器孵育 15 min。孵育结束后, 取出微柱卡后用专用离心机离心读结果。

1.4 RHD、RHCE 基因定型分析

RHD 基因分型技术按照试剂说明书进行操作(天津秀鹏生物技术有限公司试剂盒), 试剂板的“1”至“8”标示每排 H、G、F、E、D、C、B、A 孔位, 即 EXON1、EXON5、EXON6、EXON7、845A、845G、1227A 及 1227G; 其中出现 DVa(Hus) EXON1、EXON5、845A、1227A, DVI III 型 EXON1、EXON5、EXON6、845A、1227A, DEL RhD1227A 杂交型 845A, 这几处孔位条带为本试剂盒不能检测结果, 请将结果进行测序确定基因分型。*RHCE* 基因定型: 引物设计根据美国国家生物信息中心(NCBI) GenBank 记录的 *RHCE* 基因序列, 设计四对引物, 分别扩增 RhC、Rhc、RhE 和 Rhe 四个基因特异性位点, 进行 *RHCE* 基因分型(天津秀鹏生物技术有限公司试剂盒), 方法为序列特异性引物-PCR 法(PCR-SSP, sequence specific primer PCR)。

1.5 RHD/CE 基因测序分析

将该患者样本送西安浩瑞基因技术有限公司采用三代全长测序技术分析 *RHD/CE* 基因序列, 通过 8 段 PCR 扩增、三代测序和 PCR 片段的交叠区拼接, 获取 *RHCE* 基因的 89 kb 的全长单倍体序列, 从而完成全套血型的单倍体全长序列的鉴定, 查找 Rh 血型抗原弱表达原因。

2 结果

2.1 血型鉴定与抗筛结果

凝集卡法鉴定 ABO、Rh(D)、RhCcEe 抗原结果显示:患者红细胞与抗-A、抗-B、抗-D 和对照的凝集强度分别为:0、0、1+和 0(见图 1A);患者红细胞与抗-C、-c、抗-E、抗-e 和对照的凝集强度分别为 4+、1+、1+、4+和 0(见图 1B);试管法复查 RhDCcEe 抗原结果为 RhD(w+)、RhC(4+)、Rhc(w+)、RhE(w+)、Rhe(4+)。

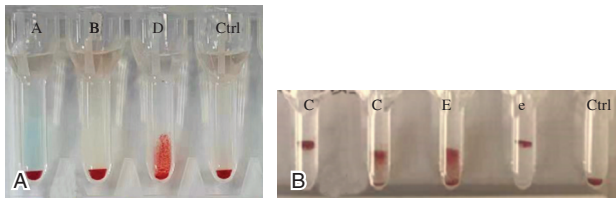
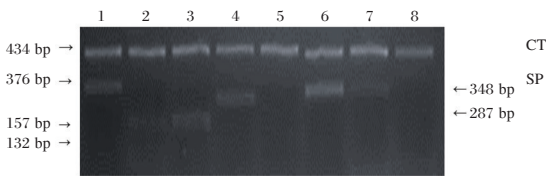


图 1 ABO/RhD、RhCcEe 微柱凝集法检测结果(A、B)
Figure 1 ABO/RhD, RhCcEe microcolumn agglutination test results (A, B)

2.2 RHD/RHCE 基因分型

PCR-SSP 检测结果显示,该患者外显子 Exon 1、5、6、7、845G、1227A 阳性,845A、D9 阴性,表明 RHD 基因鉴定结果阳性(如图 2);RHCE 预测基因型是 RHCE*CcEe(如图 3)。基因分型与血清学结果(弱 D、C 阳性、弱 c、弱 E、和 e 阳性)有部分差异,PCR-SSP 结果无法分析出导致弱 D、弱 cE 的原因,需通过基因测序进行分析。



注:1: Exon1; 2: Exon5; 3: Exon6; 4: Exon7; 5: 845A; 6: 845G; 7: 1227A; 8: DCT; 内参质控; SP: 样本。

图 2 RhD 基因分型 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图
Figure 2 Agarose gel electrophoresis of PCR products for RhD genotyping

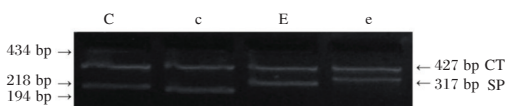


图 3 RhCcEe 基因分型 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图
Figure 3 Agarose gel electrophoresis of RhCcEe genotyping PCR product

2.3 RHD/CE 基因三代全长测序结果

RhD 和 RhCE 基因的相似度高达 97%,存在重组和大片段缺失现象,导致其难以分析。采用三代全长测序技术对 RHD/RHCE 基因进行全长测序,结果显示第 6 外显子存在新的碱基点突变 827C>A;单倍体 1 为外显子 1-10 全缺失,而单倍体 2 外显子结果发现 RHD-CE 基因重组,正反向 RHD/CE 引物测序,确认其重组类型为 RHD-CE(3-7)-D,基因重组起点在外显子 2(g.20238-20312 之间),基因重组终点确定在外显子 8(g49184-50480 之间)。见图 4。



图 4 三代测序技术检测 RHD/CE 基因结果
Figure 4 Results of RHD/CE gene detection by third-generation sequencing technology

3 讨论

近年国内各大医院相继开展 RhDCcEe 血型多抗原检测,对精准输血提供配型依据,但不同的血型抗体试剂、人员操作方式和血型基因突变等主客观因素可能影响 RhDCcEe 抗原检测的准确性,甚至导致部分患者的 Rh 血型结果无法鉴定,特别是 RhDCcEe 变异型需分子生物学检测技术分析^[4-5]。因此,部分患者输血前采取血型基因分型有助于临床安全输血管理,并可为血清学方法提供辅助支持。

传统 PCR-SSP 基因分型技术进行 *RH* 等位基因定型时因不同引物设计可能导致的假阳性或假阴性^[6-7]。近年三代单分子测序的平均读长高达 100 kb, 是二代测序的 50 倍以上, 基因测序准确率更高, 并可解决单倍体识别、多基因重组区分困难等问题, 是精准医学基因检测行业领域里的热门话题, 利用三代基因测序技术进行 *RHCE/RHD* 基因分型、发现 *RHCE/RHD* 新等位基因、分析 *RHCE/RHD* 变异体与临床安全输血成为可能^[8-9]。

最近我们分析 1 例输血患者血型血清学结果为: O 型、Rh D_弱 C c_弱 E e, 不规则抗体阴性, 该患者血样进行传统的 PCR-SSP 基因分型结果为 *Dd/CcEe*, 基因分型与血清学结果(弱 D、C 阳性、弱 c、弱 E、和 e 阳性)有部分差异, PCR-SSP 结果无法分析出导致弱 D、弱 cE 的原因, 需通过基因测序进行分析。PCR 基因扩增技术具有很高的检测灵敏度, 但同时其对检测中的错误也有放大作用, 也有一定的实验局限性。故本案例采用三代全长测序技术对 *RHD/RHCE* 基因进行测序分析, *RHCE* 基因测序结果发现第 6 外显子存在一个新的碱基点突变 827C>A; *RHD* 基因单倍体 1 为外显子 1~10 全缺失, 而单倍体 2 外显子结果发现 *RHD-CE* 基因重组, 设计正反向 *RHD/CE* 引物测序, 确认其重组类型为 *RHD-CE(3-7)-D*, 该突变与重组融合型在 ISBT 数据库尚未发现。对比研究发现该基因重组起点在外显子 2(g.20238-20312 之间), 基因重组终点确定在外显子 8(g.49184-50480 之间)。

血型基因碱基替换、插入和基因重组交换融合等方式是导致 *RHD/RHCE* 等位基因多态性的常见机制^[10], 该机制可能引起血清学实验过程中 *RHD/RHCE* 血型抗原弱表达重要原因之一, *RHCE* 基因外显子可以被 *RHD* 基因所替代, 可能因血型抗原表位结构变化导致血型抗原与相应抗体结合力减弱^[10]。本病例中 *RHD/RHCE* 新等位基因可能导致血型抗原物质氨基酸序列的替换, 血型蛋白质三级结构形成异常, 而血型蛋白质结构研究需通过电镜技术和同源建模技术等进行深入分析。目前我们推测 *RHD-CE(3-7)-D* 基因重组融合与 827C>A 新型点突变可能共同作用导致 Rh 血型血清学结果中 D、c、E 抗原弱表达。血清学方法与基因分型、基因测序技术相结合是新型等位基因与抗原变异体研究的一种可行方法^[11-12]。

三代基因测序技术针对基因多态性、特殊基

因区域及基因组片段重复区域等复杂结构的基因分析方面, 拥有一二代测序技术无法比拟的技术优势, 但也存在基因分析成本高、可能出现基因分型结果与血清学结果不一致等^[13-14], 只有借助血清学方法与基因检测技术相互结合, 通过大量不同血型基因型的分析研究, 形成适合中国人群特点的血型基因数据库, 将可为精准输血、安全输血提供数据支持具有重要意义^[15]。

参考文献

- [1] Westhoff CM. Blood group genotyping[J]. Blood, 2019, 133(17):1814-1820.
- [2] Moussa H, Tsochandaridis M, Kacem N. RHD positive among C/E and D - negative blood donors in Tunisia [J]. Transfus Clin Biol, 2014, 21(6):320-323.
- [3] Barribeau CM, Lindholm PF, Hartman K, et al. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes [J]. Transfusion, 2022, 62(11):2194-2199.
- [4] Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype [J]. Br J Haematol, 2017, 179(1):10-19.
- [5] Khosroshahi BN, Oodi A, Namjou S, et al. RHD Genotyping by Molecular Analysis of Hybrid Rhesus box in RhD - Negative Blood Donors from Iran [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019, 35(1):119-124.
- [6] Dezan MR, Oliveira VB, Conrado MCAV, et al. Variant genotypes associated with reduced expression of RhCE antigens among Brazilian blood donors [J]. Transfusion, 2021, 61(6):1923-1931.
- [7] Pedini P, Filosa L, Bichel N, et al. Five - Years Review of RHCE Alleles Detected after Weak and/or Discrepant C Results in Southern France [J]. Genes (Basel), 2022, 13(6):1058.
- [8] Zhang Z, An HH, Vege S, et al. Accurate long - read sequencing allows assembly of the duplicated RHD and RHCE genes harboring variants relevant to blood transfusion [J]. Am J Human Genet, 2022, 109(1):180-191.
- [9] Fichou Y, Berlivet I, Richard G, et al. Defining Blood Group Gene Reference Alleles by Long - Read Sequencing: Proof of Concept in the ACKR1 Gene Encoding the Duffy Antigens [J]. Transfus Med Hemother, 2020, 47(1):23-32.
- [10] Stef M, Fennell K, Apraiz I, et al. RH genotyping by non-specific quantitative next-generation sequencing [J]. Transfusion, 2020, 60(11):2691-2701.
- [11] Dezan MR, Ribeiro IH, Oliveira VB, et al. RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients [J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 65:8-15.

(下转第 1190 页)

聚集诱导发光材料在疾病诊断中的应用进展

陈昶旭¹ 陈湘芸¹ 张冰阳¹ 林冠峰¹ 吴英松¹ 贺安^{2*}

[摘要] 聚集诱导发光(AIE)是由我国科学家引领开拓且国外科学家竞相跟进的新兴科研领域,开发 AIE 新材料和拓展 AIE 材料的新应用是材料科学与检验医学交叉共融的前沿热点。具有 AIE 效应的新型荧光材料克服了传统荧光材料聚集状态下的荧光猝灭效应的不足,其独特的发光机制和性能优势使其在疾病诊断检测领域具有巨大的应用潜力,并已被较广泛开发应用。本文聚焦聚集诱导发光材料在感染性疾病及肿瘤两大热点方向的应用研究进展进行综述,以期为新一代疾病诊断技术的研发提供参考。

[关键词] 聚集诱导发光; 疾病诊断; 感染性疾病; 肿瘤

Progress in the application of aggregation - induced luminescent materials in disease diagnosis

CHEN Changxu¹, CHEN Xiangyun¹, ZHANG Bingyang¹, LIN Guanfeng¹, WU Yingsong¹, HE An^{2*}

(1. School of Laboratory and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515; 2. Laboratory Medicine Center, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan, China, 423000)

[ABSTRACT] Aggregation-induced emission (AIE) is a new scientific research field pioneered by academician Tang Benzong in China and followed up by foreign scientists. Developing new AIE materials and expanding their applications is a frontier hot spot in the cross-integration of materials science and laboratory medicine. New fluorescent materials with AIE effect overcome the deficiency of fluorescence quenching in the aggregation state of traditional fluorescent materials. Their unique luminous mechanism and performance advantages make them have great application potential in disease diagnosis and detection, and they have been widely developed and applied. This review focuses on the application of aggregation-induced luminescence materials in infectious diseases and tumors to provide a reference for the development of a new generation of disease diagnosis technology.

[KEY WORDS] AIE; Molecular diagnosis; Infectious diseases; Tumor

传统的示踪标记荧光材料大部分都是有机荧光分子,其光学性质取决于其分子内的共轭结构,存在聚集状态下产生 π - π 相互作用而引起的聚集猝灭(Aggregation-caused quenching, ACQ)现象^[1], ACQ 限制了传统信号示踪荧光材料的高性能应用。唐本忠院士在研究噻咯时发现 1-甲基-1,2,3,4,5-五苯基硅杂环戊二烯分子在良溶剂时不发光,在呈聚集状态或固态时,存在强烈的发光现象,继而提出聚集诱导发光(Aggregation-induced

emission, AIE)的新概念^[2]。AIE 与 ACQ 性质截然相反,AIE 材料在聚集状态或高浓度下具有明亮的荧光。AIE 材料凭借其独特的发光效应在纳米微球的高浓度聚集状态下具备极大的耐受性和性能优势^[3],被认为是生物传感器的新一代示踪信号源,在疾病诊断检测领域具有巨大的应用潜力^[4]。本文聚焦近年来 AIE 材料在感染性疾病及肿瘤诊断两大热点方向的相关应用研究进展进行综述。

基金项目:湘南学院校级科研项目医院联合项目(2022JX172);南方医科大学大学生创新创业训练计划项目(S202312121159)

作者单位:1.南方医科大学检验与生物技术学院,广东,广州 510515

2.郴州市第一人民医院检验医学中心,湖南,郴州 423000

*通信作者:贺安, E-mail:41325777@qq.com

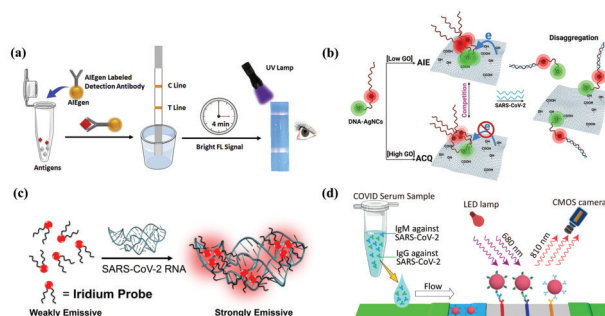
1 感染性疾病诊断

感染性疾病是临床最常见的疾病类型之一,患者发病后需尽快采取有效措施控制病情的发展与恶化,否则往往会演变为全身性炎症反应综合征,严重威胁患者生命健康,早期诊断可降低医疗负荷、病死率及改善预后^[5]。感染性疾病的诊断是基于对病原体的核酸、抗原或抗体等生物分子标志物的灵敏与特异性分析鉴定。具备较高光漂白阈值,优异光稳定性,高量子产率以及大斯托克斯位移的 AIE 材料应用于感染性疾病的诊断检测可显著提高检测的灵敏度和准确度,并进一步提升诊疗效率^[6]。

抗原检测基于抗原抗体反应的基本原理,通过针对病原体特定抗原的抗体在体外与标本中的病原体抗原蛋白结合形成免疫复合物,进一步识别鉴定以实现疾病的诊断。受体结合域和核蛋白抗原是新型冠状病毒的主要检测抗原。Zhang 等^[7]建立了两种具有高灵敏度和特异性的针对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)受体结构域和核蛋白抗原的检测试纸条(图 1 a),受体结构域蛋白的检出限低至 6.9 ng/mL,核蛋白抗原的检出限低至 7.2 ng/mL。p24 抗原是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) gag 基因编码的衣壳蛋白,其氨基酸序列在 HIV 各毒株之间高度保守,p24 的检测有助于筛选处于窗口期的 HIV 抗体阴性感染者。Hao 等^[1]将 AIE 应用于测流免疫层析试纸条上,其平均回收率为 88.5%~116.1%,变异系数小于 12.8%,说明用于检测 HIV p24 抗原具有较高的准确性和精密度。Shen 等^[8]开发了一种将 AIE 与酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)结合的 AIE-ELISA 检测方法,应用于 HIV p24 抗原的检测,检测灵敏度和动态范围提升显著,其与单模 ELISA 相比,动态范围提高了约 2 个数量级,使其能够区分患者血清中微小的差异。

核酸检测因其可进行模板扩增操作,即使只有少量的病毒核酸也可被检测到,使得其比抗原检测更灵敏,有助于更早期的诊断^[9]。Fatemeh 等^[10]开发了一种无标记、无抗体、无酶和无扩增的荧光生物传感器(图 1 b),并将其用于低成本、快速检测 SARS-CoV-2 的靶 RNA 序列。开发者还提出一种基于浓度/时间的 ssDNA-AgNCs/GO 纳米

杂化体在 ACQ 和 AIE 之间的新的竞争机制,实现了均大于 90% 的诊断灵敏度和特异度。Gupta 等^[11]使用铱基金属 AIE 发光剂作为“开启”探针(图 1 c),可在 10 分钟内检测 SARS-CoV-2 RNA。



注:(a)基于 AIE 材料检测试纸条的检测机制示意图^[7];(b)比率荧光生物传感器测量 SARS-CoV-2 的原理示意图^[10];(c)使用 AIE 活性铱探针检测 SARS-CoV-2 RNA 的示意图^[11];(d)所开发的用于检测人血清样本中针对 SARS-CoV-2 的 IgM 和 IgG 的测试条的示意图^[14]。

图 1 AIE 在感染性疾病诊断的应用示意图

Figure 1 Application diagram of AIE in the diagnosis of infectious diseases

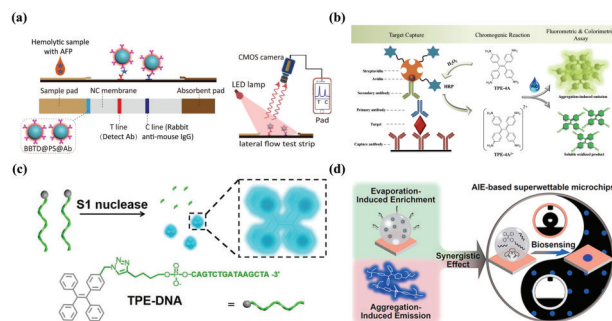
在病原体感染发生后,人体的免疫系统会产生特定的抗体来对抗病原体入侵^[12]。血清抗体检测是通过检测分析人体血清中特定病原体抗体实现疾病诊断的一种实验室检测方式。依据目的性的不同主要分为 IgM 和 IgG 两类抗体的检测,IgM 可以用作早期感染标志,IgG 阳性则提示病情进入恢复期或存在既往病史^[13]。Chen 等^[14]设计了 AIE 纳米颗粒 NIR-I(AIE₈₁₀-NP)标记的侧流免疫测定法(图 1 d),用于早期检测临床血清中 SARS-CoV-2 的 IgM 和 IgG 样品。IgM 和 IgG 的检出限分别为 0.236 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.125 $\mu\text{g/mL}$,与 ELISA 的检出限(0.040 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.039 $\mu\text{g/mL}$)相当,优于胶体金纳米颗粒试纸条。Bian 等^[15]采用直接竞争免疫分析法建立的基于聚集诱导发光的测流免疫层析准确鉴定了来自疫苗接种者的血清样本($P < 0.0001$),理论上可以准确量化中和抗体浓度。

2 肿瘤诊断

肿瘤早期筛查对提高患者的存活率起着非常关键的作用^[16],经典肿瘤标志物的检测是现阶段早期发现无症状微灶肿瘤的重要途径^[17]。甲胎蛋白是一个古老但优异的肿瘤标志物,在原发性肝癌中特异性很高^[18]。Chen 等^[19]设计了一种用于检

测肝癌的 NIR- II (AIE₉₆₀NP)测向流免疫层析(图 2 a)。该法应用于溶血血样中的甲胎蛋白检测,检出限低至 0.24 ng/mL,比临床临界值(25 ng/mL)低 100 倍。Chen 等^[20]设计出一种 AIE 材料作为 ELISA 中辣根过氧化物酶的替代品,其检测甲胎蛋白不仅不受其他蛋白的干扰,且在人血清中表现出良好的效能,灵敏度低至 0.78 ng/mL,并能区分靶蛋白和干扰蛋白。Zhang 等^[21]合成了一种称为金属-AIEgen 的金属有机框架,可实现甲胎蛋白的快速即时检测,使传感器的灵敏度增加 100 倍到 1 000 倍。前列腺特异性抗原是前列腺癌的特异性标志物,也是目前公认的唯一具有器官特异性的肿瘤标志物^[22],Shen 等^[8]通过开发 AIE-ELISA 实现了检出限低至 1.3 pg/mL 的前列腺特异性抗原检测(图 2b)。

MicroRNA 与肿瘤的发生、发展密切相关,在多种肿瘤中异常表达。肿瘤相关的 MicroRNA 有望成为新一代分子标志物,应用于肿瘤早期诊断^[23]。Min 等^[24]利用四苯基乙烯作为 AIE 发光体开发出一种检测限为 1 pM 的超灵敏 MicroRNA-21 检测方法(图 2 c),并以高特异性成功鉴别 21 份膀胱癌患者的尿液样本。Chen 等^[25]基于 AIE 开发了具有超亲水微孔的超润湿微芯片(图 2d),通过双重增强效应实现了前列腺癌生物标志物 MicroRNA-141 的优异重现性、灵敏度和特异性检测,其检测限低至 1 pM。



注:(a)用于检测溶血样品中甲胎蛋白的测流免疫层析设计原理和读取示意图^[19];(b)AIE-ELISA示意图^[8];(c)四苯基乙烯-DNA复合探针示意图^[24];(d)基于AIE的超可湿性芯片示意图^[25]

图2 AIE在肿瘤诊断的应用示意图

Figure 2 Application diagram of AIE in tumor diagnosis

3 总结与展望

本文阐述了聚集诱导发光的效应原理,聚焦感染性疾病和肿瘤诊断两大方向陈述了现阶段

AIE在新型冠状病毒肺炎、艾滋病、肝癌、前列腺癌及膀胱癌等疾病诊断上的前沿应用。总体而言,基于AIE应用各类新型诊断检测分析技术凭借着AIE独特的发光机制和性能优势在灵敏度、特异性及检测范围等性能上展现了较大的优势。

AIE作为能够解决ACQ问题的少数策略之一,具有极高的实用价值和广泛的探索方向。然而,需要意识到AIE作为荧光示踪材料应用于疾病诊断相关分析技术的研发也面临着一些挑战,包括:第一,AIE依赖于分子堆叠的发光性质,需要维持高聚集状态;第二,AIE荧光发射光谱宽,不利于荧光信号的特异性采集。面对上述挑战,唐本忠院士给出的应对策略:第一,利用共振能量转移或者光子晶体实现窄带宽的发射光谱;第二,利用纳米结晶增强发光,为未来AIE在疾病诊断的应用研究提供了新的探索方向^[26]。此外,对单个样本的多种生物标志物进行联合分析来实现诊断准确性和治疗成功率提升的策略已在肿瘤和感染性疾病为代表的多种疾病中被应用证实,多种类标志物联检是疾病诊断未来的发展方向^[27-29]。具有非常丰富的颜色是AIE材料的另一特质,未来基于多色AIE标记的生物标志物联合分析技术的研究将有望助力疾病诊断效率的进一步提升。

综上所述,AIE的研究与应用正在快速发展,未来有望为疾病的早期诊断提供强有力的检测工具,进一步为人类健康事业带来光明的前景。

参考文献

- [1] Hao L, Yang W, Xu Y, et al. Engineering light-initiated afterglow lateral flow immunoassay for infectious disease diagnostics[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 212: 114411.
- [2] Luo J, Xie Z, Lam JW, et al. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1, 2, 3, 4, 5-pentaphenylsilole [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2001, (18): 1740-1741.
- [3] Zhan R, Pan Y, Manghani PN, et al. AIE Polymers: Synthesis, Properties, and Biological Applications [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(5).
- [4] Meng X, Li W, Sun Z, et al. Tumor-targeted small molecule for dual-modal imaging-guided phototherapy upon near-infrared excitation [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(47): 9405-9411.
- [5] 徐小汝, 陈路明, 王姗姗, 等. 脑脊液 mNGS 与传统培养在不同病原中枢神经系统感染性疾病鉴别诊断中的差异性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(23): 3532-3536.
- [6] Ge J Y, Cai W W, Niu N, et al. Viscosity-responsive NIR-II fluorescent probe with aggregation-induced emission features for early diagnosis of liver injury [J]. *Biomaterials*, 2023, 300.

- [7] Zhang GQ, Gao Z, Zhang J, et al. A wearable AIEgen-based lateral flow test strip for rapid detection of SARS-CoV-2 RBD protein and N protein [J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2022, 3(2): 100740.
- [8] Shen J, Situ B, Du X, et al. Aggregation-Induced Emission Luminogen-Based Dual-Mode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Ultrasensitive Detection of Cancer Biomarkers in a Broad Concentration Range [J]. *ACS Sens*, 2022, 7(3): 766-774.
- [9] 黄国妮, 颜申姬, 程静, 等. 一步法在泌尿生殖系统感染病原体核酸检测中的临床应用评价 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2): 203-206+215.
- [10] Molaabasi F, Kefayat A, Ghasemzadeh A, et al. Role of the Probe Sequence/Structure in Developing an Ultra-Efficient Label-Free COVID-19 Detection Method Based on Competitive Dual-Emission Ratiometric DNA-Templated Silver Nanoclusters as Single Fluorescent Probes [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(51): 17757-17769.
- [11] Gupta A, Adarsh T, Manchanda V, et al. COVID-19 detection using AIE-active iridium complexes [J]. *Dalton Trans*, 2023, 52(5): 1188-1192.
- [12] Lamers MM, Haagmans B L. SARS-CoV-2 pathogenesis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(5): 270-284.
- [13] Momont C, Dang H V, Zatta F, et al. A pan-influenza antibody inhibiting neuraminidase via receptor mimicry [J]. *Nature*, 2023, 618(7965).
- [14] Chen R, Ren C, Liu M, et al. Early Detection of SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans with Aggregation-Induced Near-Infrared Emission Nanoparticle-Labeled Lateral Flow Immunoassay [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(5): 8996-9004.
- [15] Bian L, Li Z, He A, et al. Ultrabright nanoparticle-labeled lateral flow immunoassay for detection of anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in human serum [J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121694.
- [16] 何平, 徐婧怡, 张雪雪, 等. AFP、GP73 及 GPC3 检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(1): 36-40.
- [17] Kaiser J. Glowing tumor marker hampers mouse cancer studies [J]. *Science*, 2022, 375(6583): 804-804.
- [18] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B [J]. *Lancet*, 2023, 401(10381): 1039-1052.
- [19] Chen R, Zhou X, Wu Y, et al. NIR-II emissive lateral flow immunoassay for accurate determination of tumor marker in hemolysis [J]. *Sens Actuators B*, 2021, 328: 129050.
- [20] Chen C H, Chen L, Yang Y, et al. Aggregation-induced emission luminogen based ELISA for highly sensitive protein detection [J]. *Sens Actuators B*, 2024, 401.
- [21] Zhang J, Li Y, Chai F, et al. Ultrasensitive point-of-care biochemical sensor based on metal-AIEgen frameworks [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(30): eabo1874.
- [22] Nadamuni M, D'Amico AV, Donovan JL, et al. Decision Making in Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(14): 1335-1338.
- [23] 马永, 高辉, 王明岗, 等. miRNA-223、miRNA-21 及 miRNA-27a 与冠心病冠脉病变的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2): 361-364.
- [24] Min X, Zhuang Y, Zhang Z, et al. Lab in a Tube: Sensitive Detection of MicroRNAs in Urine Samples from Bladder Cancer Patients Using a Single-Label DNA Probe with AIEgens [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(30): 16813-16818.
- [25] Chen Y, Min X, Zhang X, et al. AIE-based superwetttable microchips for evaporation and aggregation induced fluorescence enhancement biosensing [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 111: 124-130.
- [26] Kenry, Tang B, Liu B. Catalyst: Aggregation-Induced Emission-How Far Have We Come, and Where Are We Going Next? [J]. *Chem*, 2020, 6(6): 1195-1198.
- [27] Liang J, Teng P, Hu L, et al. Platinum nanoparticles (Pt-NPs)-based CRISPR/Cas12a platform for detection of nucleic acid and protein in clinical samples [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1225: 340203.
- [28] Klebes A, Ates HC, Verboket RD, et al. Emerging multianalyte biosensors for the simultaneous detection of protein and nucleic acid biomarkers [J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 244: 115800.
- [29] Gong S, Li J, Pan W, et al. Duplex-Specific Nuclease-Assisted CRISPR-Cas12a Strategy for MicroRNA Detection Using a Personal Glucose Meter [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(30): 10719-10726.

(上接第 1186 页)

- [12] Prisco Arnoni C, Guilhem Muniz J, de Paula Vendrame TA, et al. RHCE variants inherited with altered RHD alleles in Brazilian blood donors [J]. *Transfus Med*, 2016, 26(4): 285-90.
- [13] Vege S, Floch A, Burgos A, et al. Two novel variants that disrupt the RHCE start codon with varying effect on RhCE antigen expression [J]. *Transfusion*, 2023, 63(4): E12-E14.
- [14] Gueuning M, Thun GA, Wittig M, et al. Haplotype sequence collection of ABO blood group alleles by long-read sequencing reveals putative A1-diagnostic variants [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(6): 878-892.
- [15] Matzhold EM, Drexler-Helmberg C, Helmberg W, et al. Allele-specific long-range sequencing as a method for ABO haplotyping in clinical blood group diagnosis and immunohematology research [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 12(1): e2286.

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。

